Зміст Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Експериментальна медицина і морфологія		
Байда М. Л. Зміни вмісту маркерів прооксидантної системи та антиоксидантного захисту в бронхах морських свинок в пізні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном	8	***Baida M. L.*** Pro-Oxidant and Antioxidant Markers` Change in Guinea Pigs' Bronchi in the Late Periods of Experimental Allergic Alveolitis Development and their Correction with Thiotriazolin
Бардер Е. Г., Дудніченко О. С. Вміст ТБК-продуктів у сироватці крові щурів для оцінки антиоксидантного захисту організму ліпосомальним препаратом ліолів після застосування оксаліплатину	12	***Barder E. G. , Dudnichenko A. S.*** The Content of TBA Products in the Blood Serum of Rats for Evaluation of the Antioxidant Defense of the Body by the Liposomal Drug Lioliv after the Application of Oxaliplatin
Бєлікова О. І. Прооксидантно-антиоксидантний стан інсулін-чутливих органів щурів за умов гіпомелатонінемії та призначення вуглеводно-ліпідної дієти	16	***Belikova O. I.*** Pro- and Antioxidant State of Insulin-sensitive Organs of Rats Kept on Carbon-lipid Disease under Conditions of Hypomelatoninemia
Германчук С. М. Зміни в альвеолярному паростку при хронічній фазі модельованого цукрового діабету (терміном 3 місяці)	21	***Hermanchuk S.*** Changes in the Alveolar Process in the Chronic Phase of Simulated Diabetes Mellitus (after 3 Months Period)
Пелин Е., Глоба Т., Дарий А., Глоба Л. Клетки диффузной эндокринной системы, содержащие серотонин из эндометрия матки при беременности и в послеродовом периоде	26	***Pelin E., Globa T., Darii A., Globa L.*** Serotonin-containing Cells of Diffuse Endocrine System of the Uterus Endometrium in Pregnancy and Postnatal Period
Сурин А. В., Походенько-Чудакова И. О., Герасимович А. И., Адольф Е. В. Оценка качества экспериментальной модели хронического синусита верхнечелюстной пазухи на основе морфометрических данных	32	***Surin A. V., Pohodenko-Chudakova I. O., Gerasimovich A. I., Adolf E. V.*** Evaluation of the Experimental Model Quality of the Chronic Sinusitis of the Maxillary Sinus Based on Morphometry Data
Хвісюк О. М., Павлов О. Д., Пастух В. В. Лабораторна оцінка впливу на організм щурів кісткових імплантатів на основі полілактиду в різні терміни спостереження	38	***Khvysiuk O. M., Pavlov O. D., Pastukh V. V.*** Laboratory Assessment of the Polylactide Bone Implants Impact on Rats at Different Observation Terms
Хмара Т. В., Григор'єва П. В. Особливості внутрішньом'язового галуження стегнового нерва у плодів людини	43	***Khmara T. V., Hryhorieva P. V.*** Features of the Intramuscular Femoral Nerve Branching in Human Fetuses
Клінічна медицина		
Вовк К. В., Сокруто О. В., Николенко Е. Я., Мартыненко М. В., Николенко Е. Е., Кратенко А. С., Кандыба В. П., Ларичева Л. В., Александрова Н. К., Беляева Л. В., Летик И. В. Триметазидин в практике семейного врача: единичный взгляд на проблему	49	***Vovk K. V., Sokruto O. V., Nikolenko E. Y., Martynenko M. V., Nikolenko E. E., Kratenko A. S., Kandyba V. P., Laricheva L. V., Alexandrova N. K., Belyaeva L. V., Letik I. V.*** Trimetazidine in the Family Doctor Practice: a Single Look at the Problem
Гільова Я. В. Біомаркер міокардіального стресу sST2 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST	55	***Hilova Ya.V.*** Biomarker of Myocardial Stress sST2 in Patients with Acute Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation

Долженко М. О. Вплив різних схем післяопераційної аналгезії на рівень маркерів системної запальної відповіді та показники системи регуляції агрегатного стану крові у геронтологічних хворих з політравмою	60	***Dolzhenko M. O.*** Influence of Various Postoperative Analgesia Regimens on the Level of Markers of the Systemic Inflammatory Response and System of Regulating the Aggregate State of Blood in Geriatric Patients with Polytrauma
Ибадова Ш. Т. Ультразвуковая диагностика в поиске причин хронических тазовых болей у женщин	66	***Ibadova Sh. T.*** Ultrasound Diagnosis in Searching for Causes of Chronic Pelvic Pain in Women
Коваль С. М., Юшко К. О., Старченко Т. Г., Милославський Д. К., Пенькова М. Ю. Вплив блокаторів ренінангіотензинової системи на перебіг гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та рівні апеліну та ангіотензину 1-7	71	***Koval S., Yushko K., Starchenko T., Miloslavsky D., Penkova M.*** Influence of Reninangiotensin System Blockers on the Course of Hypertensive Disease with Type 2 Diabetes and Levels of Apelin and Angiotensin 1-7
Коровай С. В. Особливості функціонального стану симпатоадреналової системи у жінок із загрозою невиношування вагітності	78	***Korovay S. V.*** The Features of the Sympathoadrenal System Functional State in Women with Threatening of Pregnancy Prevention
Кравчун П. Г., Шапаренко О. В. Оцінка метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1	84	***Kravchun P. G., Shaparenko O. V.*** Evaluation of Metabolic Disorders in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Obesity on Nesfatin-1 Level
Кріштафор А. А. Посткритичні когнітивні розлади при бойовій травмі та вплив на них реакції на стрес під час бойових дій	89	***Krishtafor A. A.*** Postcritical Cognitive Impairments in Combat Trauma and the Mutual Influence of the Stress Response during Hostilities
Міхановський О. А., Кочина М. Л., Харченко Ю. В., Федоренко Н. В., Щит Н. М. Аналіз результатів комбінованого лікування хворих на поширений рак яєчників	93	***Mihanovskii A. A., Kochina M. L., Kharchenko Yu. V., Fedorenko N. V., Schit N. M.*** Analysis of the Results of Combined Treatment of Ovarian Cancer Patients
Мустафаева А. Г. Значимость компонентов метаболического синдрома у пациентов в группе 61–80 лет	101	***Mustafayeva A. G.*** Metabolic Syndrome Components Significance in Patients Aged 61–80
Павловська М. О., Павловський С. А. Динаміка показників ЕХО-КГ у пацієнток із клімактеричним синдромом на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом комплексної терапії	107	***Pavlovska M., Pavlovskyi S.*** Dynamics of Echocardiogram Indicators in Patients with Climacteric Syndrome on Diabetes Mellitus Type 2 after a Complex Therapy
Пасієшвілі Л. М., В'юн Т. І. Вплив поліморфізму гена рецепторів вітаміна D на виразність остеопенічного синдрому у пацієнтів на хронічний панкреатит з супутньою гіпертонічною хворобою	114	***Pasieshvili L. M., Viun T. I.*** Influence of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism on Expressiveness of Osteopenic Syndrome in Patients with Chronic Pancreatitis Accompanied with Hypertensive Disease
Слободянюк Е. Н. Хирургическое лечение травм мочеточника при гинекологических операциях	120	***Slobodyanyuk E. N.*** Surgical Treatment of Ureteral Injuries during Gynecological Surgery
Сорокіна І. В., Мирошниченко М. С., Капустник Н. В., Арсен'єв О. В. Патологія органів сечовидільної системи у дитячого населення Харківської області: фактори ризику та прогноз розвитку	127	***Sorokina I. V., Myroshnychenko M. S., Kapustnyk N. V., Arseniev O. V.*** Children Urinary System Organs Pathology in Kharkiv Region: Risk Factors and Development Prognosis

Царев А. В. Оценка переносимости терапевтической гипотермии в комплексе интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы	134	***Tsarev A. V.*** Evaluation of Therapeutic Hypothermia Tolerability in the Complex of Intensive Therapy of Severe Traumatic Brain Injury
Чубатий А. І. Диференційний підхід до ведення дівчат-підлітків з апоплексією яєчника	139	***Chubatiy A.*** Differential Approach of Ovarian Apoplexy Treatment in Teenagers
Боротьба із соціально небезпечними хворобами		
Варваровська О. П., Галінський Ю. Я., Масюк Л. А., Сенкевич В. Г. Стан епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДУ в Житомирській області за 2009–2016 роки	144	***Varvarovskaia E. P., Galinsky Yu. Ya., Masiuk L. A., Senkevich V. G.*** State of the Epidemiological Situation on HIV/AIDS in Zhytomyr Region during 2009–2016
Галінський Ю. Я., Масюк Л. А., Сенкевич В. Г., Варваровська О. П. Антиретровірусна терапія в контексті ефективності реалізації заходів протидії ВІЛ-інфекції/СНІДУ в Житомирській області	149	***Galinskii Yu. Ya, Masiuk L. A., Senkevich V. G., Varvarovskaia E. P.*** Antiretroviral Therapy in the Context of Effectiveness Realization of HIV/AIDS Prevention in Zhytomyr Region
Грабовий С. Л., Дьяченко А. Г., Панасенко Л. М., Масюк Л. А., Бутенко В. М. Про ефективність реалізації заходів з антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих за результатами оцінки регіональної програми з протидії ВІЛ-інфекції/СНІД	153	***Grabovyi S. L., Diachenko A. G., Panasenko L. M., Masiuk L. A., Butenko V. M.*** The Efficiency of ART Implementation among HIV-Infected People Based on Assessment of Regional HIV/AIDS Prevention Program during 2009–2016 in Sumy Region
Шевченко О. С., Говардовська О. О. Фармакоекономічна оцінка стандартних режимів лікування туберкульозу резистентного до ізоніазиду	161	***Schevchenko O. S., Hovardovska O. O.*** Pharmacoeconomic Evaluation of Standard Treatment Regimes of Tuberculosis Resistant to Isoniazid
Стоматологія		
Кардашевська О. І. Дослідження показників фізико-хімічних властивостей ротової рідини у працівників птахофабрик	167	***Kardashevska O. I.*** Investigation of Indicators of Saliva Physical and Chemical Properties in Poultry Workers
Удод О. А., Бекузарова Х. І. Дослідження динаміки інтенсивності світлового потоку фотополімеризатора у відновлювальних матеріалах	171	***Udod O. A., Bekuzarova H. I.*** Investigating the Intensity Dynamics of the Photopolymerizer Light Flux in Restorative Materials
Погляд на пробему		
Джамалов Ф. Г., Абдуллаев М. М., Набиева Э. В., Джамалова Т. П., Кафадар М. Т. Роль лапароскопической технологии в диагностике и лечении острых хирургических патологий органов брюшной полости	175	***Jamalov F. G., Abdullaev M. M., Nabieva E. V., Jamalova T. P., Kafadar M. T.*** The Role of Laparoscopic Technology in the Diagnosis and Treatment of Acute Surgical Pathologies of the Abdominal Cavity Organs
Ергард Н. М. Проблемні питання організації судово-медичної служби в особливий період	181	***Ergard N. N.*** Problems of the Forensic Service Organization in a Special Period
Огляди літератури		
Алиева Т. Т., Исмайлова Г. Е. Хроническая болезнь почек – общемедицинская проблема	185	***Alieva T. T., Ismayilova G. E.*** Chronic Kidney Disease as a Common Medical Problem

Неффа М. Ю. Таргетные препараты в терапии рака яичников	194	***Neffa M. Yu.*** Target Preparations in Ovarian Cancer Therapy
Полстяной А. А., Красильников В. А., Запорожская В. В. Заболевания, обусловленные токсическими веществами жесткокрылых (Coleoptera, Insecta): обзор литературы	200	***Polstyanoj A. A., Krasilnikov V. A., Zaporozhskaya V. V.*** Diseases Caused by Coleopteran Toxins (Coleoptera, Insecta): Literature Review
Пустовойт Г. Л., Ярмола Т. І., Талаш В. В., Ткаченко Л. А., Кострікова Ю. А. Вивчення основних питань контраст – індукованої нефропатії (огляд літератури)	208	***Pustovoyt A. L., Yarmola T. I., Talash V. V., Tkachenko L. A., Kostrikova U. A.*** Studying the Main Issues of Contrast-Induced Nephropathy (Review of Literature)
Гуманитарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Бєліков О. Б., Левандовський Р. А., Бєлікова Н. І. Використання відеоматеріалів в навчальному процесі на кафедрі ортопедичної стоматології	217	***Belikov A. B., Levandovskyi R. A., Belikova N. I.*** The Use of Video Materials in the Training Process of the Orthopedic Dentistry Department
Шевченко Т. М., Полушкін П. М., Гладун В. М., Гальченко Д. В., Говоруха О. Ю. Застосування медичної логіки для підготовки дипломних робот зі спеціальності «Технології медичної діагностики та лікування»	222	***Shevchenko T., Polushkin P., Gladun V., Galchenko D., Govorukha O.*** Application of Medical Logic for the Preparation of Diploma Papers on the Specialty «Technologies of Medical Diagnostics and Treatment»
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Дмитренко Н. А. Біохімічні зміни в сім'яниках щурів при хронічній тривалій гіпомелатонінемії	227	***Dmytrenko N. A.*** Biochemical Changes in the Rats' Testicles in the Chronic Long-term Hypomelatoninemia
Дубовик О. С., Мішина М. М., Коробов А. М. Оцінка впливу світлодіодного випромінювання на чутливість збудників гнійно-запальних процесів до протимікробних препаратів	232	***Dubovyk O. S., Mishyna M. M., Korobov A. M.*** Evaluation of the LED Radiation Influence on the Pathogens of Purulent and Inflammatory Processes Sensitivity to Antimicrobial Drugs
Івчук В. В., Ковальчук Т. А. Мікробіота бронхо-легеневого апарату при загостренні обструктивної хвороби легень професійної етіології	237	***Ivchuk V. V., Kovalchuk T. A.*** Microbiota of the Bronchopulmonary Apparatus in the Exacerbation of the Obstructive Pulmonary Disease of Professional Etiology
Макашова О. Є., Зубова О. Л., Зубов П. М., Михайлова О. О., Бабійчук Л. О. Вплив антиоксидантів на стан кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини після перенесення їх до умов, що моделюють фізіологічні	245	***Makashova O. Ye., Zubova O. L., Zubov P. M., Mykhailova O. O., Babijchuk L. A.*** The Effect of Antioxidants on the State of Cryopreserved Human Cord Blood Nucleated Cells after Transferring them to Conditions Close to Physiological
Нечай О. С., Гнатів П. С., Хоботна І. М. Трансформація довкілля і репродукційне здоров'я людини	250	***Nechay O. S., Hnativ P. S. Khobotna I. M.*** Transformation of the Environment and the Reproductive Human Health
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Гунина Л. М., Дмитриев А. В., Чернозуб А. А., Головащенко Р. В., Данильченко С. И. Систематизация и побочные эффекты применения анаболических агентов в спорте высших достижений	257	***Gunina L. M., Dmitriev A. V., Chernozub A. A., Golovashchenko R. V., Danylchenko S. I.*** Systematization and Side Effects of Anabolic Agents Application in Elite Sports

Дубачинський О. В., Славітяк О. С., Боднар А. І., Петренко О. В., Гармак Т. С., Царина А. Ю., Юрченко А. В. Характер змін показників складу тіла юнаків у процесі занять фітнесом залежно від тривалості періодів навантаження та відновлення	265	***Dubachinskiy A., Slavitiak O., Bodnar A., Petrenko O., Harmak T., Tsarynna A., Yurchenko A.*** Character of Changing the Young Men Body Composition Indicators during Fitness Training Depending on the Duration of Load Period and Restoration
Козій Т. П., Вакуленко М. С. Ефективність застосування пілатесу як засобу фізичної реабілітації при дегенеративно-дистрофічних змінах елементів поперекового хребетно-рухового сегменту	271	***Koziy T. P., Vakulenko M. S.*** Effectiveness of Pilates as a Means of Physical Rehabilitation with Degenerative-Distrophic Changes of Elements of the Lumbar Spine-moving segment
Титова А. В., Чорный О. Г., Долгов А. А., Гладир Т. А., Слатвинский А. Н., Яровенчук В. С., Бучий И. М. Параметры биохимического контроля как критерии адаптационных изменений в организме спортсменов различного уровня тренированности в условиях силового фитнеса	278	***Titova A. V., Chorniy O. G., Dolgov A. A., Gladyr T. A., Slatvinskiy A. N., Yarovenchuk V. S., Buchii I. M.*** Parameters of Biochemical Control as a Criteria of Adaptive Changes in the Organism of Athletes with Various Fitness Levels Engaged in the Conditions of Power Fitness
Чернозуб А. А., Миненко А. В., Абрамов К. В., Боднар А. И., Крамар В. В., Добони В. А., Захаров А. С., Сердюк А. С. Изменения содержания тестостерона как критерий адаптации организма к силовым нагрузкам лиц разной степени тренированности	284	***Chernozub A., Minenko A., Abramov K., Bodnar A., Kramar V., Doboni V., Zakharov A., Serdiuk A.*** Changes in Testosterone Degree as a Criterion of Body Adaption to Power Training in People with Different Fitness Levels

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА І МОРФОЛОГІЯ

DOI: 10.26693/jmbs03.02.008
УДК 616.24-002-008.6-056.3-019-092:612.215.1.015.11]-085.274

Байда М. Л.

ЗМІНИ ВМІСТУ МАРКЕРІВ ПРООКСИДАНТНОІ СИСТЕМИ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В БРОНХАХ МОРСЬКИХ СВИНОК В ПІЗНІ ПЕРІОДИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

bayda_m@ukr.net

У даній роботі проведено аналіз біохімічних досліджень стосовно рівня малонового діальдегіду і дієнових кон'югат, за якими охарактеризовано функціональний стан процесів ліпопероксидації, та захисної спроможності каталази в бронхах морських свинок у пізні доби (44-у і 54-у) формування екзогенного алергічного альвеоліту. З'ясовано, що до початку терапії тіотриазоліном спостерігається підвищення вмісту як малонового діальдегіду так і дієнових кон'югат, з одночасним зниженням активності каталази в бронхіальній тканині піддослідних тварин. При лікуванні даним засобом в досліджуваному об'єкті відмічається зниження вмісту малонового діальдегіду і дієнових кон'югат, та підвищення активності каталази, як одного із ключових маркерів антиоксидантного захисту клітин організму.

Ключові слова: екзогенний алергічний альвеоліт, бронхи, алергія, запалення, перекисне окиснення ліпідів, каталаза, тіотриазолін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Патофізіологічні механізми розвитку алергічних і запальних процесів на різних рівнях організації, особливості реактивності організму та їх фармакологічна корекція», № державної реєстрації 0106U012669. Автор є співвиконавцем теми.

Вступ. На сьогодні екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) розглядається як імунно-запальне захворювання легень, яке характеризується дифузним ураженням альвеол та термінальних бронхіол і проявляється у вигляді дифузно-розсіяних альвеолітів, що значно утруднює вчасне діагностування цієї нозології лікарями-практиками [1, 3, 10]. У зв'язку з тим, в таких хворих виникають різноманітні ускладнення у вигляді хронічної дихальної недостатності, легеневого серця чи пневмосклерозу [11, 13, 17].

Проте слід зазначити, що проблема ЕАА сьогодні зберігає свою актуальність ще і тому, що більшість принципових питань патогенезу та лікування цього захворювання залишаються суперечливими [7].

Однією з визначальних ланок в патогенезі цієї недуги є дисбаланс систем перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) що і зумовлює виражені зміни у бронхо-легеневому комплексі [6, 9, 16].

Тому проблема корекції даних порушень препаратами, що володіють вираженою антиоксидантною спроможністю, є актуальною і відповідає запиту на лікування легеневих захворювань алергічного генезу. Одним з такої групи препаратів є тіотриазолін, як препарат, який, проявляючи регуляторний вплив на всі види обміну речовин в організмі, має дезінтоксикаційні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі, імуномодулюючі властивості та сприяє процесам репарації тканин [4, 12, 15].

Мета дослідження – встановити роль оксидантного стресу в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та корегуючий вплив

тіотріазоліну на змінені показники про- та антиоксидантної систем.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 30 морських свинках-самцях масою 180–230 г. Викликали експериментальний ЕАА шляхом введення 0,2 мл повного ад'юванта Фрейнда в задню лапку морської свинки. Через 2 тижні після імунізації 5 разів з інтервалом 10 діб внутрішньовенно вводили 0,2 мл 1%-го розчину БЦЖ в ізотонічному розчины NaCl (бацила Кальмета-Герена) [8]. В подальших дослідженнях застосовували 1% суспензію вбитих БЦЖ в ізотонічному розчині натрію хлориду як антиген на 24-у, 34-у, 44-у, 54-у доби експерименту.

Декапітацію тварин здійснювали на 44-у і 54-у доби після введення антигену під ефірним наркозом. У тварин забирали шматочки бронхів шляхом висічення через 1–2 хв. після забою тварин. Упродовж 5–6 хв. їх зберігали на льоді, а згодом обезкровлювали багаторазовою перфузією охолодженим ізотонічним розчином натрію хлориду за допомогою голки і шприца і подрібнювали ножицями.

Подрібнену тканину зважували і поміщали у скляний гомогенізатор з тефлоновим товкачиком (МРТУ-42 1505-63). Склянку гомогенізатора поміщали у мішечок зі шматочками льоду під час гомогенізації для попередження нагрівання. Здійснювали гомогенізацію тканини впродовж 30–50 с., роблячи декілька рухів склянкою вверх і вниз; швидкість обертання товкачика 800 – 900 об./хв. Середовищем для гомогенізації був охолоджений 5 мМ трис-HCl буфер, рН 7,4, кінцеве розведення гомогенату становило 1:9.

Одержаний тканинний гомогенат фільтрували через два шари марлі у пробірки для центрифугування. Для одержання щільної фракції і видалення не повністю зруйнованих клітин та ядер гомогенат центрифугували 10 хв. при 3000 g (t = 0±2). Використовували надосадову рідину під час досліджень.

Вміст МДА визначали – методом Коробейникова [5], а ДК- методом – Гаврилова-Мишкорудної [2]. Активність КТ визначали методом Holmes R., Masters C. [14].

Нами був застосований препарат тіотриазолін у дозі 100 мг/кг, який вводили внутрішньом'язово один раз на добу впродовж 10 днів (з 44-ої по 54-у доби).

Досліди на морських свинках виконували з дотриманням ухвали Першого національного конгресу з біоетики про захист хребетних тварин, які використовуються для наукових цілей (Київ, 2001), що підтверджено заключенням комісії з біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 2 від 21 лютого 2011 р.). Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснювалося за допомогою програми Microsoft Excel. Обчислення основних статистичних показників проводили за безпосередніми кількісними даними, отриманими в результаті досліджень (середнє арифметичне значення – M; стандартна похибка середнього арифметичного – m). Для оцінки вірогідності різниці між статистичними характеристиками двох альтернативних сукупностей даних обчислювали коефіцієнт Стьюдента. Вірогідною вважали різницю при показах вірогідності $p \geq 0,95$ (рівень значимості $p < 0,05$), знайдену після обчислення t за таблицею t – розподілу Стьюдента.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили на ПЕОМ Pentium 233 з використанням стандартних алгоритмів та програм для їх реалізації і критерію Стьюдента t та кореляційного аналізу.

Прилади, що використовувалися для наукових досліджень, підлягали метрологічному контролю.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані експериментальних досліджень показали, що в пізньому періоді розвитку (44-а доба) ЕАА спостерігається підвищення вмісту ДК в бронхах на 104,55% ($p < 0,05$) з досягненням його найвищого рівня зростання – на 169,55% ($p < 0,05$) у найтриваліший термін (54-а доба) експерименту відносно групи інтактних морських свинок. Аналогічний напрям змін спостерігаємо і стосовно вмісту МДА в бронхах тварин на 44-у та 54-у доби формування ЕАА – підвищення вмісту МДА на 80,16% ($p < 0,05$) і 87,04% ($p < 0,05$) проти показників контролю, що свідчило про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів. Активні форми кисню активують пошкодження клітинних структур, призводять до загибелі клітин та активації проліферації фібробластів, що призводить до прогресування патологічного процесу.

Інтенсифікація процесів ПОЛ призвела і до змін у ферментативній ланці АОЗ. Так, захисна спроможності КТ у бронхах на 44-у і 54-у доби фор-

Таблиця 1 – Вплив тіотриазоліну на вміст ДК та МДА у бронхах морських свинок при ЕАА ($M \pm m$, n = 30)

Форма досліду		Кількість тварин	ДК в нмоль/г	МДА в нмоль/г
Інтактні тварини. Контроль		10	11,20 ± 0,60	18,60 ± 0,80
Морські свинки з експериментальним ЕАА	до лікування	10	30,19 ± 0,36 $p < 0,05$	34,79 ± 0,50 $p < 0,05$
	після лікування тіотриазоліном	10	16,49 ± 0,24 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	22,28 ± 0,33 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітки: p – достовірність різниці показників при ЕАА до лікування в порівнянні з даними у контрольній групі; p_1 – достовірність різниці показників при ЕАА (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування) тіотриазоліном.

Таблиця 2 – Вплив тіотриазоліну на активність КТ у бронхах морських свинок при ЕАА ($M \pm m$, $n = 30$)

Форма досліду		Кількість тварин	КТ в м.о./г
Інтактні тварини. Контроль		10	42,70 ± 3,40
Морські свинки з експериментальним ЕАА	до лікування	10	27,69 ± 0,40 $p < 0,05$
	після лікування тіотриазоліном	10	39,99 ± 0,48 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітки: p – достовірність різниці показників при ЕАА до лікування в порівнянні з даними у контрольній групі; p_1 – достовірність різниці показників при ЕАА (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування) тіотриазоліном.

мування ЕАА характеризується зниженням активності даного ферменту відповідно на 24,33% ($p < 0,05$) і 35,15% ($p < 0,05$) проти величин групи контролю. Одержані результати дають можливість висловити думку про те, що в пізні доби розвитку цієї патології, внаслідок гіперпродукції вільних радикалів, відбувається депресія антиоксидантної спроможності, що призводить до дисбалансу в системі ПОЛ/АОС та до розвитку оксидантного стресу.

Застосування тіотриазоліну призвело до зниження вмісту ДК на 45,37% ($p < 0,05$) і на 35,95% ($p < 0,05$) – МДА, в досліджуваних об'єктах, проти групи морських свинок, які не отримували цього лікарського препарату, що є свідченням його вираженого терапевтичного ефекту (**табл. 1**).

Зміни після застосування даного засобу також спостерігаються і в ферментативній системі АОЗ, а саме – зростає активність КТ у бронхах на 44,42% ($p < 0,05$) проти групи тварин з ЕАА, яким не вводили цей антиоксидант, що свідчить про його позитивний вплив на перебіг ЕАА (**табл. 2**).

Отже, застосування тіотриазоліну в терапії даної патології, на нашу думку, є патогенетично обґрунтованим і доцільним, оскільки спостерігається його виражений терапевтичний ефект – гальмівна дія на дані маркери ліпопероксидації шляхом зв'язування їх гіперактивованого потенціалу. Результати є експериментальним обґрунтуванням можливості застосування тіотриазоліну в терапії ЕАА.

Висновки

1. Експериментальний алергічний альвеоліт на 44-у і 54-у доби формування характеризується вираженою інтенсифікацією накопичення продуктів ліпопероксидації – ДК і МДА – в бронхах морських свинок, з паралельним зниженням ферментативної активності КТ, що свідчить не лише про посилення синтезу продуктів ПОЛ, але й поступову депресію ферментативної ланки антиоксидантного захисту в умовах окислювального стресу.
2. Застосування тіотриазоліну в динаміці формування ЕАА призвело до зниження рівня ДК і МДА та підвищення активності КТ в тканинах бронхів, що є свідченням його компенсаторного ефекту завдяки окислювально-відновним властивостям молекул тіольної групи, що входять у склад препарату.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується дослідження додаткових показників перекисного окиснення ліпідів та активності АОС в легенях морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх фармакологічна корекція.

References

1. Rebrov AP, Ponomareva YeYu, Chesnokova YeV. Idiopaticheskiy fibroziruyushchiy al'veolit v praktike terapevta. *Klinicheskaya meditsina*. 2002; 9: 63-5. [Russian].
2. Gavrilov VB, Mishkorudnaya MI. Spektrofotometricheskoye opredeleniye soderzhaniya gidroperekisey lipidov v plazme krovi. *Laboratornaya diagnostika ishemicheskoy bolezni serdtsa*. K: Zdorov'ye, 1989. s 170-1. [Russian].
3. Dzyublyk OYa, Zaykov SV, Hryshylo PV. Ekzohennyy alerhichnyy alveolit. *Klinichna imunolohiya. Alerholohiya. Infektolohiya*. 2010; 3 (32): 17-21. [Ukrainian].
4. Ilyuk IA. Klinichna efektyvnist likuvannya khvorykh na nehospitalnu pnevmoniyu iz vykorystannyam tiotryazolinu. *Ukrayinskyy pulmonolohichnyy zhurnal.* 2014; 4: 69-71. [Ukrainian].
5. Korobeynikova EN. Modifikatsiya opredeleniya produktov POL v reaktsii s tiobarbiturovoy kislotoy. *Lab delo*. 1989; 7: 8-10. [Russian].
6. Lushchak VI, Bahnyukova TV, Luzhna LI. Pokaznyky oksydatyvnoho stresu. Peroksydy lipidiv: metody. *Ukr biokhim zhurnal*. 2006; 6: 113-20 [Ukrainian].
7. Il'kovich MM, Novikova LN, Koroleva MG. Idiopaticheskiy fibroziruyushchiy al'veolit: protivorechiya v sovremennykh predstavleniyakh. *Pul'monologiya*. 2003; 3: 98–101. [Russian].
8. Orekhov OO, Kirillov YuA. Patomorfologiya legkikh i mikrotsirkulyatornogo rusla malogo kruga krovoobrashcheniya pri khronicheskom eksperimental'nom allergicheskom al'veolite. *Arkhiv patologii*. 1985; 10: 54-61. [Russian].
9. Popova LD, Shcherban' MH, Vasyl'yeva IM. Aktyvnist' fermentiv antyoksydantnoho zakhystu v krovi shchuriv pry hostromu lokal'nomu zapalenni. *Odes'kyy medychnyy zhurnal*. 2010; 6 (122): 6-7. [Ukrainian].
10. Reheda MS, Hrytsko RYu. *Ekzohennyy alerhichnyy alveolit: monohrafiya*. Vyd 2-e, dop ta pererob. Lviv: Spolom, 2007. 200 s [Ukrainian].
11. Reheda MS. *Alerhichni zakhvoryuvannya leheniv. Monohrafiya*. Lviv, 2009. 342 s. [Ukrainian].
12. Vizir AD, Vizir VA, Dunayev VV, i dr. Tiotriazolin – sozdaniye, mekhanizm deystviya, dostizheniya i perspektivy primeneniya v meditsine. *Aktual'ní pitannya farmatsevtichnoí ta medichnoí nauki ta praktiki*. 2002; 8: 3–11. [Russian].
13. Yuksel M, Ozyurtkan MO, Bostanci K, Ahiskali R, Kodalli N. Acute exacerbation of interstitial fibrosis after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 336-8. PMID: 16798250. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.09.036.

14. Holmes R, Masters C. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. *FEBS Lett*. 1970; 11 (1): 45-8. https://doi.org/10.1016/0014-5793(70)80488-4.
15. Lee W. Jennifer Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr Author manuscript*. 2011; 23 (2): 161-6. https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283423e51.
16. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO J*. 2012; 5: 9-19. PMID: 23268465. PMCID: PMC3488923. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182439613
17. Thabut G, Fourner M, Collard HR, et al. Prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169 (9): 1075–6. https://doi.org/10.1164/ajrccm.169.9.962.

УДК 616.24-002-008.6-056.3-019-092:612.215.1.015.11]-085.274

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МАРКЕРОВ ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И АНТИОКСИДАТНОЙ ЗАЩИТЫ В БРОНХАХ МОРСКИХ СВИНОК В ПОЗДНИЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

Байда М. Л.

Резюме. В данной работе проведен анализ биохимических исследований относительно уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгат, по которым охарактеризованы функциональное состояние процессов липопероксидации, и защитной способности каталазы в бронхах морских свинок, в поздние сутки (44е и 54е) формирования экзогенного аллергического альвеолита. Установлено, что до начала терапии тиотриазолином наблюдается повышение содержания как малонового диальдегида, так и диеновых конъюгат, с одновременным снижением активности каталазы в бронхиальной ткани подопытных животных. При использовании тиотриазолина, в исследуемом объекте отмечается снижение содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгат, и повышение активности каталазы, как одного из ключевых маркеров антиоксидантной защиты клеток организма.

Ключевые слова: экзогенный аллергический альвеолит, бронхи, аллергия, воспаление, перекисное окисление липидов, каталаза, тиотриазолин.

UDC 616.24-002-008.6-056.3-019-092:612.215.1.015.11]-085.274

Pro-Oxidant and Antioxidant Markers` Change in Guinea Pigs' Bronchi in the Late Periods of Experimental Allergic Alveolitis Development and their Correction with Thiotriazolin

Baida M. L.

Abstract. Our findings indicate significant accumulation of lipid peroxidation products in the animal bronchi and insufficient capacity of antioxidant defense during experimental allergic alveolitis, and corrective effect of antioxidant-thiotriazolin on these indicators. A potential role of oxidative stress in the pathogenesis of allergic alveolitis has been demonstrated. Increased oxidant levels and decreased antioxidant defenses can contribute to the progression of these diffuse lung diseases.

Materials and methods. We analyzed the results of research conducted on conjugated diene and malondialdehyde content and catalase activity systems in guinea pigs bronchi in the dynamic of experimental allergic alveolitis (EAA). The investigation involved 40 female guinea pigs weighing 180–220 g. EAA was induced by the method of O. O. Orehov and Y. A. Kyrylov. Prior, the animals had been immunized with Freund's c*omplete* adjuvant (0.2 ml intramuscularly into a hind leg). In 2 weeks, 0.2 ml of 1% BCG solution was introduced intravenously every 10^{th} day. Later, the animals were decapitated; the level of lipoperoxidational processes and activity of antioxidant system enzymes were detected in bronchi homogenate on the 44^{th} and 54^{th} days after EAA. The content of conjugated dienes was determined by the method of V.B. Havrylov and M. I. Myshkorudina, malondialdehyde – by E.N. Korobeinikov method, catalase activity – by R. Holmes. Thiotriazolin was used for 10 days (from 44^{th} to 54^{th} days) intramuscularly at a dose of 100 mg / kg. All digital results were statistically processed using arithmetic mean (M), margin of error of arithmetic mean (m), and Student's criterion «t». The calculations were performed using means of statistical and graphic analysis of electron tables Microsoft Excel (Microsoft office programs). Statistically reliable were the results with $P \leq 0.05$.

Results and discussion. The results of experimental work showed that the content of conjugated diene and malonic dialdegyde level in animals' bronchial tissue rose proportionally to the day of experiment in the late periods of EAA development as compared with the control group, indicating activation of these markers. Antioxidant system capacity to defend against free radical accumulation was suppressed. Catalase activity in the late period of this immune complex pathology was decreased.

Antioxidant thiotriazolin had corrective effect on changing indicators as pro- and antioxidant systems. It has regulatory effect on all metabolic processes in the body, has antioxidant properties, makes membranes more stable, and contributes to healing processes. There was a reduction of conjugated diene and malondialdehyde content in bronchi and elevation of catalase activity in the group of guinea pigs which did not reserve this drug.

Keywords: experimental allergic alveolitis, peroxide lipid oxidation, antioxidant system, bronci, catalase, thiotriazolin.

Стаття надійшла 18.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.012
УДК 612.354.2-577.125.8:57.084.1

Бардер Е. Г., Дудніченко О. С.

ВМІСТ ТБК-ПРОДУКТІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ДЛЯ ОЦІНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ЛІПОСОМАЛЬНИМ ПРЕПАРАТОМ ЛІОЛІВ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ОКСАЛІПЛАТИНУ

**Харківська медична академія післядипломної освіти,
Кафедра онкології та дитячої онкології, Україна**

elmirabarder@ukr.net

У статті розглядається питання визначення вмісту ТБК-продуктів у сироватці крові щурів після застосування протипухлинного цитостатичного препарату Оксаліплатин та ліпосомального цитопротектора Ліолів на різних термінах спостереження для оцінки ступеня токсичності, зокрема гепатотоксичності. Дослідження було виконано на білих щурах (n=40), стать – самиці, вік – 2,5–3 місяці, маса тіла – 220–250 г. Було сформовано три дослідних групи щурів (в кожній – по 10 тварин), контрольні групи – дві по 5 щурів. Щурам контрольних груп вводили ізотонічний розчин хлориду натрію, щурам I групи – Оксаліплатин, II групи – спочатку Ліолів, потім Оксаліплатин, III групи – спочатку Оксаліплатин, потім Ліолів. Введення щурам Оксаліплатину в дозі 2,5 мг/кг проводили внутрішньочеревно, Ліоліву – 0,3 мл на щура внутрішньовенно, ізотонічного розчину хлориду натрію – по 0,3 мл внутрішньовенно. Введення препаратів проводили 5 разів кожен 3 день експерименту. Тривалість експерименту – 21 доба. Під час аналізу результатів біохімічних досліджень на 15 добу експерименту було встановлено, що вміст ТБК-продуктів збільшився у 2,8 рази порівняно з контрольною групою тварин. Вміст ТБК-продуктів (малоновий діальдегід) у сироватці крові щурів другої групи не збільшився. В третій групі спостерігалося зростання вмісту ТБК-продуктів в 1,9 рази порівняно з контрольною групою. На 21 добу експерименту вміст ТБК-продуктів у сироватці крові підвищився в 3,2 рази порівняно з контрольною групою, у другій групі – не змінився, у третій – був збільшений вдвічі порівняно з контрольною групою. Таким чином, у тварин першої групи вміст ТБК-продуктів був збільшений на 15 та 21 добу порівняно з контрольною групою. У другій групі тварин вміст ТБК-продуктів був найнижчим на відміну від інших дослідних груп, на 21 добу показник не відрізнявся від контрольної групи. У третій групі на 15 і 21 добу вміст ТБК-продуктів в сироватці крові щурів був менше, ніж у першій, однак залишався підвищеним порівняно з контрольною групою. Відомо, що високий вміст ТБК-продуктів у сироватці крові свідчить про важку ендогенну інтоксикацію внаслідок токсичної дії на організм малонового діальдегіду – основного продукту перекисного окиснення ліпідів. Зростання ТБК-продуктів у крові свідчить про активізацію вільно-радикальних процесів, яка пов'язана із дестабілізацією клітинних плазматичних мембран та зменшенням антиоксидантного захисту клітин. Таким чином, поступове зниження в сироватці крові тварин другої групи вмісту ТБК-продуктів свідчить про зменшення ендогенної інтоксикації організму внаслідок цитопротекторної дії ліпосомального препарату Ліолів та відновлення метаболізму гепатоцитів, що дозволяє застосовувати даний препарат як препарат вибору для захисту клітин печінки від пошкодження під час проведення хіміотерапії онкологічнім хворім.

Ключові слова: щури, ТБК-продукти, малоновий діальдегід, гепатопротектори, оксаліплатин, ліолів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках наукової теми кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Нанотехнології у хіміотерапії злоякісних пухлин у дорослих та дітей», № державної реєстрації 0113U000972.

Вступ. Проблема зниження та контролю токсичності з метою проведення повноцінних курсів хіміотерапії є на сьогодні однією із актуальних проблем в клінічній онкології [1]. Одним з біохімічних критеріїв оцінки ступеню токсичності є ТБК-продукти – малоновий діальдегід, оскільки саме він вступає в реакцію з тіобарбітуровою кислотою та визначається у сироватці крові як маркер посилення перекисного окиснення ліпідів та порушення антиоксидантного захисту тканин [2]. Експериментально і клінічно доведено, що в токсичній дії протипухлинних засобів одна з провідних ролей належить розвитку окисного стресу – дисбалансу в

системі прооксиданти-антиоксиданти. Посилення процесів вільнорадикального окиснення в результаті дії екзогенних факторів або активації ендогенних систем генерування радикалів через недостатність фізіологічної антиоксидантної системи (АОС) призводить до розвитку деструктивних явищ, що викликають загибель клітини. При окислювальному стресі слід очікувати наявності захисної дії у речовин, які мають антиоксидантні властивості [3]. На сучасному ринку лікарських препаратів з'явилися гепатопротектори, що містять ліпосомальні композиції [4]. Ці препарати є ліпосомальними формами, які містять гідрофобні антиоксиданти, і являють собою водорозчинну ін'єкційну форму, яка збільшує їх біодоступність [5–8]. Таким чином, можна вважати актуальним дослідження щодо вмісту ТБК-продуктів як маркерів порушення антиоксидантного захисту організму під час дії цитостатиків та профілактику розвитку токсичності хіміотерапії за допомогою ліпосомальних препаратів.

Таблиця 1 – Вміст ТБК-продуктів в сироватці крові щурів на 15 та 21 добу експерименту, ммоль/л (M±m)

Доба експерименту	Контрольна група, n=5	Дослідні групи		
		I група	II група	III група
15	5,95±0,27	16,37±2,18**	9,11±1,10	11,32±1,07*
21	6,25±0,49	19,80±0,96***	8,48±0,86	12,3±0,29***

Примітки: * – p≤0,05; ** – p≤0,01; * – p≤0,001 порівняно з контрольною групою.

Мета дослідження – визначити вміст ТБК-продуктів у сироватці крові щурів після застосування препаратів Оксаліплатин та Ліолів на різних термінах спостереження для оцінки ступеня токсичності.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводились на базі експериментально-біологічної клініки та відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» (свідоцтво про атестацію № 100–287/2015 від 20.11.2015 р.). Дослідження було виконано на білих щурах (n = 40), стать – самиці, вік – 2,5–3 місяці, маса тіла – 220–250 г. Було сформовано три дослідних групи щурів (в кожній – по 10 тварин), контрольні групи – дві по 5 щурів. Щурам контрольних груп вводили ізотонічний розчин натрію хлориду, щурам I групи – Оксаліплатин, II групи – спочатку Ліолів, потім Оксаліплатин, III групи – спочатку Оксаліплатин, потім Ліолів. Введення щурам Оксаліплатину в дозі 2,5 мг/кг проводили внутрішньочеревно, Ліоліву – 0,3 мл на щура внутрішньовенно, ізотонічного розчину – по 0,3 мл внутрішньовенно. Введення препаратів проводили 5 разів кожен 3-й день експерименту. Тривалість експерименту – 21 доба. Через 15 та 21 добу тварини було виведені з експерименту шляхом декапітації під наркозом, після чого було відібрано кров для дослідження. Всі дослідження у роботі виконано із дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986), а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Вміст ТБК-продуктів (малоновий діальдегід) в сироватці крові визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [9]. Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів проводилося за параметричним критерієм Стьюдента із визначенням середнього та його похибки (M±m) та непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентілів (%25 – %75), p<0,05 [10].

Результати досліджень та їх обговорення. Під час аналізу результатів біохімічних досліджень на 15 добу експерименту було встановлено, що вміст ТБК-продуктів збільшився у 2,8 рази порівняно з контрольною групою тварин. Вміст ТБК-продуктів у сироватці крові щурів другої групи не збільшився. В третій групі спостерігалося зростання вмісту ТБК-продуктів в 1,9 рази порівняно з контрольною групою. На 21 добу експерименту вміст ТБК-продуктів у сироватці крові підвищився в 3,2 рази порівняно з контрольною групою, у другій групі – не змінився, у третій – був збільшений вдвічі порівняно з контрольною групою **(табл. 1).**

Таким чином, у тварин першої групи вміст ТБК-продуктів був збільшений на 15 та 21 добу порівняно з контрольної групою. У другій групі тварин вміст ТБК-продуктів був найнижчим на відміну від інших дослідних груп, на 21 добу показник не

Таблиця 2 – Динаміка вмісту ТБК-продуктів у сироватці крові щурів під час застосування Оксаліплатину та Ліоліву (Me, %25–%75)

Групи тварин	15 доба	21 доба
I група, n=5	17,44 * 12,05 – 20,15	19,38 * 17,85 – 21,97
II група, n=5	9,23 *◊ 6,67 – 11,49	8,43 ◊ 6,92 – 10,06
III група, n=5	11,79 * 8,87 – 13,54	12,60 * 11,66 – 12,81
Контрольна група, n=5	6,05 5,35 – 6,52	6,54 5,16 – 7,21

Примітки: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показником контрольної групи; ◊ – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показником на 15 добу.

відрізнявся від контрольної групи. У третій групі на 15 і 21 добу вміст ТБК-продуктів в сироватці крові щурів був менше, ніж у першій, однак залишався підвищеним порівняно з контрольною групою. Відомо, що високий вміст ТБК-продуктів у сироватці крові свідчить про важку ендогенну інтоксикацію внаслідок токсичної дії на організм малонового діальдегіду – основного продукту перекисного окиснення ліпідів **(табл. 2).**

Зростання ТБК-продуктів у крові свідчить про активізацію вільно-радикальних процесів, що пов'язано із дестабілізацією клітинних плазматичних мембран та зменшенням антиоксидантного захисту клітин. Тому зниження вмісту ТБК-продуктів у крові щурів другої групи на 21 добу експерименту вказує на покращення оксидантного статусу організму тварин, очевидно, внаслідок дії стабілізуючого плазматичні мембрани клітин ліпосомального препарату Ліолів, який застосовували перед введенням Оксаліплатину.

Висновки

1. Вміст ТБК-продуктів в сироватці крові щурів під час застосування цитостатиків віддзеркалював ступінь ендогенної інтоксикації організму та дозволив оцінити стан антиоксидантного захисту під час застосування протипухлинного цитостатику Оксаліплатин.
2. Поступове зниження в сироватці крові тварин другої групи вмісту ТБК-продуктів свідчить про зменшення рівня ендогенної інтоксикації організму тварин внаслідок цитопротекторної дії ліпосомального препарату Ліолів та відновлення метаболізму гепатоцитів, що дозволяє рекомендувати даний препарат, як препарат вибору для захисту клітин печінки від пошкодження під час проведення хіміотерапії в онкології.

Перспективи подальших досліджень. Планується визначення біохімічних маркерів функціонального стану печінки у щурів для оцінки ефективності ліпосомального гепатопротектору Ліолів на фоні протипухлинної терапії оксаліплатином.

References

1. Nerodo GA, Ushakova ND, Mkrtchyan ET, Menshenina AP. Vozmozhnost snizheniya opukholevoy intoksikatsii u bolnykh rakom yaichnikov III–IV stadiy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 4: 118. [Russian].
2. Lifshits VMm Sidelnikova VI. *Meditsinskie laboratornye analizy*. M: «Triada-X», 2003. 312 s. [Russian].
3. Potapova AA, Dorkina EG, Sergeeva EO, Sadzhaya LA. Vliyanie sukhogo ekstrakta iz korney shlemnika baykalskogo (scutellaria baicalensis georgi) na razvitie okislitelnogo stressa, vyzvannogo tsiklofosfanom. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 6. Available from: URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11672 [Russian].
4. Shakhmaev AE, Krasnopolskiy YuM. Poluchenie liposomalnykh form gidrofobnykh antioksidantov. *Vestnik Nats tekhn un-ta "KhPI": sb. nauch tr. Temat vyp: Novye resheniya v sovremennykh tekhnologiyakh*. Kharkov: NTU "KhPI". 2012; 66: 141–57. [Russian].
5. Krasnopolskiy YuM, Stepanov AE, Shvets VI. Lipidnaya tekhnologicheskaya platforma dlya sozdaniya novykh lekarstvennykh form i transporta farmatsevticheskikh substantsiy. *Biofarmatsevticheskiy zhurnal*. 2011; 2: 10–8. [Russian].
6. Krasnopolskiy YuM, Dudnichenko AS, Shvets VI. *Farmatsevticheskaya biotekhnologiya: bionanotekhnologiya v farmatsii i meditsine.* Kharkov: izdatelskiy tsentr NTU «KhPI», 2011. 227 s. [Russian].
7. Popova NA, Kaledin VI, Nikolin VP, Bogdanova LA, Morozkova TS, Tornuev YuV. Different efficiency of liposomal forms with hydrophilic and hydrophobic antitumor agents in relation to solid transplants of mouse tumor and its metastases in the liver. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Oct; 161 (6): 811–5. PMID 27783294. https://doi.org/10.1007/s10517-016-3518-8.
8. Blaha M, Martinkova J, Lanska M, Filip S, Malakova J, Kubecek O, Bezouska J, Spacek J. Plasma filtration for the controlled removal of liposomal therapeutics – from the apheretic site of view. *Atherosclerosis Suppl*. 2017 Nov; 30: 286–93. PMID: 29096853. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.022.
9. Adzhiev DD. Issledovanie produktov perekisnogo okisleniya lipidov, nefermentativnoy i fermentativnoy antioksidantnoy sistemy v vozrastnoy dinamike samtsov krolikov. *Informatsionnyy vestnik VOGiS*. 2010; 14 (4): 674–84. [Russian].
10. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*: Per s angl. M: Praktika, 1998. 459 s. [Russian].

УДК 612.354.2-577.125.8: 57.084.1

СОДЕРЖАНИЕ ТБК-ПРОДУКТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ДЛЯ ОЦЕНКИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ЛИПОСОМАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ЛИОЛИВ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ОКСАЛИПЛАТИНА

Бардер Э. Г., Дудниченко А. С.

Резюме. В статье рассматривается вопрос определения содержания ТБК-продуктов в сыворотке крови крыс после применения противоопухолевого цитостатика Оксалиплатин и липосомального препарата Лиолив при разных сроках наблюдения для оценки степени интоксикации. Исследование было выполнено на белых крысах (n = 40), пол – самки, возраст – 2,5–3 месяца, масса тела – 220–250 г. Было сформировано три опытных группы крыс (в каждой – по 10 животных), контрольные группы – две по 5 крыс. Крысам контрольных групп вводили изотонический раствор хлорида натрия, крысам I группы – оксалиплатин, II группы – сначала лиолив, затем оксалиплатин, III группы – сначала оксалиплатин, затем лиолив. Введение крысам оксалиплатина в дозе 2,5 мг/кг проводили внутрибрюшное, лиолива – 0,3 мл на крысу внутривенно, изотонического раствора натрия хлорида – по 0,3 мл внутривенно. Введение препаратов проводили 5 раз каждый 3 день эксперимента. Продолжительность эксперимента – 21 сутки. При

анализе результатов биохимических исследований на 15 сутки эксперимента было установлено, что содержание ТБК-продуктов увеличилось в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой животных. Содержание ТБК-продуктов (малонового диальдегида) в сыворотке крови крыс второй группы не увеличилось. В третьей группе наблюдался рост содержания ТБК-продуктов в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой. На 21 сутки эксперимента содержание ТБК-продуктов в сыворотке крови повысилось в 3,2 раза по сравнению с контрольной группой, во второй группе – не изменилось, в третьей – было увеличено вдвое по сравнению с контрольной группой. Таким образом, у животных первой группы содержание ТБК-продуктов было увеличено на 15 и 21 сутки по сравнению с контрольной группой. Во второй группе животных содержание ТБК-продуктов было самым низким в отличие от других опытных групп, а на 21 сутки показатель не отличался от контрольной группы. В третьей группе на 15 и 21 сутки содержание ТБК-продуктов в сыворотке крови крыс было меньше, чем в первой, однако оставалось повышенным по сравнению с контрольной группой. Известно, что высокое содержание ТБК-продуктов в сыворотке крови свидетельствует о тяжелой эндогенной интоксикации вследствие токсического действия на организм малонового диальдегида – основного продукта перекисного окисления липидов. Рост ТБК-продуктов в крови свидетельствует об активизации свободно-радикальных процессов, которая связана с дестабилизацией клеточных мембран и уменьшением антиоксидантной защиты клеток. Таким образом, постепенное снижение в сыворотке крови животных второй группы содержания ТБК-продуктов свидетельствует об уменьшении интоксикации организма в результате цитопротекторного действия липосомального препарата Лиолив и восстановления метаболизма гепатоцитов. Это позволяет использовать данный препарат как препарат выбора для защиты клеток печени от повреждения во время проведения химиотерапии онкологическим больным.

Ключевые слова: крысы, ТБК-продукты, малоновый диальдегид, гепатопротекторы, оксалиплатин, лиолив.

UDC 612.354.2-577.125.8: 57.084.1

The Content of TBA Products in the Blood Serum of Rats for Evaluation of the Antioxidant Defense of the Body by the Liposomal Drug Lioliv after the Application of Oxaliplatin

Barder E. G., Dudnichenko A. S.

Abstract. The article considers the question of determining the content of TBA products in the blood serum of rats after the use of the antitumor cytotoxic Oxaliplatin and the liposomal preparation Lioliv at different observation times for assessing the degree of intoxication.

Materials and Methods. The study was performed on white rats (n = 40), females, age 2.5–3 months, body weight 220–250 g. Three experimental groups of rats (10 animals each) were formed, control groups – two groups, 5 rats in each. The rats of the control groups were injected with physiological saline, rats and Oxaliplatin groups, group II – first Lioliv, then Oxaliplatinum, group III – Oxaliplatin first, then Lioliv. Administration of Oxaliplatinum was performed to rats intraperitoneally at a dose of 2.5 mg/kg, Lioliv – 0.3 ml per rat intravenously, isotonic sodium chloride solution – 0.3 ml intravenously. The administration of the drugs was carried out 5 times every 3 day of the experiment. The duration of the experiment was 21 days.

Results and Discussion. When analyzing the results of biochemical studies on the 15th day of the experiment, it was found out that the content of TBA products increased 2.8 times in comparison with the control group of animals. The content of TBA products (malonic dialdehyde) in the blood serum of the rats of the second group did not increase. In the third group, the content of TBA products was 1.9 times higher than in the control group. On the 21st day of the experiment, the content of TBA products in the blood serum increased 3.2 times in comparison with the control group, in the second group it did not change, in the third group it was doubled in comparison with the control group. Thus, in animals of the first group, the content of TBA products was increased by 15 and 21 days compared to the control group. In the second group of animals, the content of TBA products was the lowest in contrast to other experimental groups, and on the 21st day the index did not differ from the control group. In the third group, on days 15 and 21, the content of TBA products in the blood serum of rats was less than in the first, but remained elevated compared to the control group. It is known that a high content of TBA products in the serum indicates a severe endogenous intoxication due to the toxic effect on the body of malonic dialdehyde, the main product of lipid peroxidation. The growth of TBC products in the blood indicates the activation of free radical processes, which is associated with the destabilization of cell membranes and the reduction of antioxidant protection of cells.

Conclusions. Thus, the gradual decrease of TBA level in the blood serum indicates a decrease in the body's intoxication in the second group as a result of the cytoprotective action of the liposomal drug Lioliv and the restoration of the metabolism of hepatocytes. The study results make using this drug as a drug of choice possible to protect liver cells from damage during chemotherapy by an oncological patient.

Keywords: rats, TBA-products, malonic dialdehyde, hepatoprotectors, Oxaliplatin, Lioliv.

Стаття надійшла 15.12.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.016
УДК 616.379:599.323.4(615.874+577.115.3)

Бєлікова О. І.

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАН ІНСУЛІН-ЧУТЛИВИХ ОРГАНІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПОМЕЛАТОНІНЕМІЇ ТА ПРИЗНАЧЕННЯ ВУГЛЕВОДНО-ЛІПІДНОЇ ДІЄТИ

Миколаївський національний університет імені В. О. Сухомлинського, Україна
laboratoriyanokb@ukr.net

У експерименті на 28 білих щурах досліджено вплив гіпомелатонінемії, індукованої цілодобовим освітленням тварин, на показники окисно-нітрозативного стресу в інсулін-чутливих органах (печінці, скелетних м'язах) за умов призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Виявлено, що цілодобове освітлення щурів інтенсивністю 1500 лк протягом 60 діб підвищує генерацію супероксидного аніон-радикала в печінці і м'язах стегна, збільшує у тканинах печінки утворення пероксинітриту та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів. Цілодобове освітлення щурів протягом часу призначення їм вуглеводно-ліпідної дієти супроводжується суттєвим збільшенням продукції супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними (мікросомальним і NO-синтазним) і НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортними ланцюгами у тканинах печінки та генерації цього радикала дихальним ланцюгом мітохондрій у м'язах стегна, яке значно перевищує швидкість його утворення зазначеними джерелами при ізольованому застосуванні цілодобового освітлення та вуглеводно-ліпідної дієти. Концентрація вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів за цих умов у тканинах печінки істотно перевищує таку при окремому застосуванні вуглеводно-ліпідної дієти.

Ключові слова: синдром інсулінорезистентності, гіпомелатонінемія, активні форми кисню та азоту, окисно-нітрозативний стрес, інсулін-чутливі органи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Вплив біологічно активних речовин епіфізу на морфофункціональний стан вісцеральних систем організму тварин», № державної реєстрації 0112U002854.

Вступ. В останні роки показано, що цикл світло-темрява та особливості раціону харчування здатні модулювати коливання рівню мелатоніну [13]. Зменшення концентрації мелатоніну викликає системні метаболічні розлади – інсулінорезистентність (ІР) та цукровий діабет 2-го типу [10]. Дослідження взаємодії мелатоніну та інсуліну при моделюванні в експерименті на щурах ІР виявило зворотний зв'язок: збільшення рівню мелатоніну призводить до зниження секреції інсуліну та навпаки [12].

Нещодавно нами виявлено, що гіпомелатонінемія, особливо за умов призначення щурам «дієти західного типу», супроводжується порушеннями вуглеводного та ліпідного метаболізму, залежними від транскрипційного ядерного чинника κB (NF-κB), активація якого опосередковує розвиток гіперінсулінемії та ІР, дисліпопротеїнемії, гіпо-α-ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, прозапальної гіперцитокінемії [1].

Відомо, що з активацією NF-κB пов'язана експресія низки генів, що кодують синтез потужних індукторів окисно-нітрозативного стресу в різних органах (прозапальних цитокінів, індуцибельної NO-синтази, металопротеїназ, молекул клітинної адгезії, циклооксигенази-2 тощо) [15]. За цих умов можливе суттєве підвищення генерації активних форм кисню і азоту різними джерелами [2, 4, 6].

Проте нез'ясованим залишається вплив гіпомелатонінемії, індукованої цілодобовим освітленням щурів, на вільнорадикальні процеси в інсулін-чутливих органах (печінці, скелетних м'язах) за умов призначення тваринам висококалорійного раціону, збагаченого вуглеводами та ліпідами. Вирішення цього питання дозволить розширити існуючі засоби попередження та лікування синдрому ІР.

Метою роботи було вивчення впливу гіпомелатонінемії, індукованої цілодобовим освітленням щурів, на показники окисно-нітрозативного стресу в інсулін-чутливих органах (печінці, скелетних м'язах) за умов призначення тваринам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (ВЛД).

Матеріали та методи дослідження. Дослідження були проведені на 28 щурах-самцях лінії

Вістар масою 215–255 г у 4-х серіях дослідів: у першій необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія), у другій – моделювали хронічну гіпомелатонінемію, у третій – протягом 60 діб щурам призначали ВЛД, у четвертій – хронічну гіпомелатонінемію моделювали у тварин, що знаходилися на ВЛД (протягом 60 діб). Тварин декапітували під ефірним наркозом.

Хронічну гіпомелатонінемію відтворювали шляхом цілодобового освітлення тварин інтенсивністю 1500 лк протягом 60 діб. При цьому вміст мелатоніну у сироватці крові зменшується до 16,0±1,2 пг/мл (у інтактних щурів – 31,8 ± 2,5 пг/мл), тобто на 49,7% ($p < 0,001$).

ВЛД складалася з 20% водного розчину фруктози для пиття та раціону харчування, який містив такі компоненти: рафінована пшенична мука – 45%, сухе знежирене коров'яче молоко – 20%, крохмаль – 10%, столовий маргарин (зі складом жирів 72–82%) – 20%, переокиснена соняшникова олія – 4%, натрію хлорид – 1% [7].

У гомогенаті печінки спектрофотометрично оцінювали активність сумарних NO-синтаз (NOS) та концентрацію пероксинітриту [9]. Утворення супероксидного аніон-радикала (САР) у гомогенаті печінки та м'язів стегна оцінювали спектрофотометрично при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з індукторами у вигляді НАДН, НАДФН та ліпополісахариду *Salmonella typhi* (препарат «Пірогенал», фірма «Медгамал», Росія): оцінювали генерацію САР відповідно НАДФН-залежними (мікросомальним і NO-синтазним) електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ), НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ і НАДФН-оксидазою лейкоцитів [3]. Активність сумарних NO-синтаз (NOS) та концентрацію пероксинітриту у гомогенаті печінки оцінювали спектрофотометрично [9].

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в печінці оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметинового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації. Активність антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації в залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю супероксиддисмутази (СОД) [5].

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П`ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Отримані дані обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Цілодобове освітлення щурів підвищує генерацію САР (**табл. 1**) у тканинах печінки НАДФН-залежними ЕТЛ (мікросомальним і NOS) – на 37,4% ($p<0,001$), НАДН-залежним ЕТЛ (мітохондріальним) – на 27,8% ($p<0,001$). Утворення САР НАДФН-оксидазою лейкоцитів істотно не змінюється.

Призначення ВЛД підвищує продукцію САР у тканинах печінки не тільки НАДФН-залежними (на 52,7%, $p<0,001$) та НАДН-залежним ЕТЛ (на 37,4%, $p<0,001$), але і НАДФН-оксидазою лейкоцитів (на 28,2%, $p<0,05$).

Цілодобове освітлення щурів протягом часу призначення їм ВЛД збільшує генерацію САР у тканинах печінки НАДФН-залежними ЕТЛ, яка перевищує на 93,1% ($p<0,001$) результат першої серії, на 40,6% ($p<0,001$) – другої, та на 26,5% ($p<0,001$) – третьої серії дослідів. Утворення цього

Таблиця 1 – Показники оксисно-нітрозативного стресу в тканинах печінки в умовах цілодобового освітлення та призначення щурам ВЛД (M±m, n=28)

Показники	Інтактні тварини	Цілодобове освітлення	ВЛД	ВЛД + цілодобове освітлення
Джерела генерації САР, нмоль/г·с				
НАДФН-залежні ЕТЛ	18,19±0,54	24,99±0,68 *	27,77±1,14 *	35,13±0,67*/**/***
НАДН-залежний ЕТЛ	21,53±0,44	27,51±0,40 *	29,58±0,43 *	38,34±0,27*/**/***
НАДФН-оксидаза лейкоцитів	1,03±0,10	1,11±0,11	1,32±0,08 *	1,38±0,06 *
NOS, мкмоль NO_2^-/г·хв.	8,09±0,73	10,06±0,78	11,91±0,55 *	12,88±0,50*/**
Пероксинітрит, мкмоль/г	1,21±0,05	1,58±0,09 *	1,64±0,10 *	1,92±0,09*/**
ТБК- активні сполуки, мкмоль/кг				
до інкубації	28,23±1,14	35,75±1,42 *	40,49±1,22 *	43,85±0,78*/**/***
приріст	8,07±0,72	10,1±0,75	11,88±0,57 *	12,91±0,48 */**
СОД, од. акт.	0,34±0,04	0,28±0,05	0,23±0,04	0,16±0,02 */**

Примітки: * – $p<0,05$ у порівнянні з даними першої серії (інтактні тварини); ** – $p<0,05$ у порівнянні з даними другої серії (цілодобове освітлення інтенсивністю 1500 лк); *** – $p<0,05$ у порівнянні з даними третьої серії (ВЛД).

Таблиця 2 – Продукція САР у м'язах стегна в умовах цілодобового освітлення та призначення щурам ВЛД (M±m, n=28)

Джерела генерації САР, нмоль/г·с	Інтактні тварини	Цілодобове освітлення	ВЛД	ВЛД + цілодобове освітлення
Загальний фон	0,91±0,08	1,17±0,09	1,39±0,12 *	1,53±0,11*/**
НАДН-залежний ЕТЛ	16,79±0,31	18,83±0,41 *	20,69±0,46 *	26,86±0,53*/**/***

Примітки: * – p<0,05 у порівнянні з даними першої серії (інтактні тварини); ** – p<0,05 у порівнянні з даними другої серії (цілодобове освітлення інтенсивністю 1500 лк); *** – p<0,05 у порівнянні з даними третьої серії (ВЛД).

радикала мітохондріальним ЕТЛ також підвищується та на 78,1% (p<0,001) перевищує дані першої серії, на 39,4% (p<0,001) – другої, та на 29,6% (p<0,001) – третьої серії експериментів. Продукція у тканинах печінки САР НАДФН-оксидазою лейкоцитів – збільшується на 34,0% (p<0,02), але не перевищує відповідні результати другої та третьої серій.

За нашими попередніми даними, важливою ланкою ініціації оксидативного стресу може бути ядерна транслокація NF-κB [1]. Так, NF-κB-залежний синтез прозапальних цитокінів сприяє збільшенню активності НАДФН-оксидаз і НАДН-залежних ферментів дихального ланцюга мітохондрій [15]. Вироблення САР мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ та НАДФН-оксидазою лейкоцитів значно зростає за умов гіпомелатонінемії та коригується введенням інгібітора активації NF-κB – JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діаміну) [8].

Цілодобове освітлення щурів протягом 60 діб істотно не впливає на сумарну активність NOS, але підвищує концентрацію пероксинітриту – на 30,6% (p<0,01).

Призначення ВЛД підвищує сумарну активність NOS – на 47,2% (p<0,01), а концентрацію пероксинітриту – на 35,5% (p<0,01).

Цілодобове освітлення щурів протягом часу призначення їм ВЛД збільшує активність NOS, яка перевищує на 59,2% (p<0,001) результат першої серії, та на 28,0% (p<0,02) – другої серії дослідів. За цих умов підвищується також концентрація пероксинітриту, яка перевищує на 58,7% (p<0,001) дані першої серії, та на 21,5% (p<0,05) – другої серії дослідів.

Відомо, що підвищення експресії індуцибельної NOS пов'язано з активацією NF-κB [15]. Примітно, що активність цього ізоферменту знаходиться під гальмівним контролем мелатоніну [11].

Цілодобове освітлення щурів підвищує концентрацію ТБК-активних сполук у гомогенаті печінки – на 26,6% (p<0,01). Проте приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації та активність СОД суттєво не змінюються, що вказує на компенсований характер ПОЛ.

Призначення ВЛД також підвищує концентрацію ТБК-активних сполук у гомогенаті печінки – на 43,4% (p<0,001). Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації збільшується на 47,2% (p<0,01). Ці зміни вказують на декомпенсований характер ПОЛ у тканинах печінки зі зниженням антиоксидантного потенціалу. Проте активність СОД істотно не змінюється.

Цілодобове освітлення щурів протягом часу призначення їм ВЛД у більшій мірі збільшує концентрацію ТБК-активних сполук у гомогенаті печінки, що перевищує на 55,3% (p < 0,001) результат першої серії, на 22,7% (p < 0,001) – другої, та на 8,3% (p < 0,05) – третьої серії експериментів. Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації гомогенату печінки збільшується та перевищує на 60,0% (p < 0,001) дані першої серії та на 27,8% (p < 0,01) – другої. Активність СОД у тканинах печінки зменшується та поступається на 52,9% (p < 0,01) відповідному результату першої серії та на 42,9% (p < 0,05) – другої. Ці зміни вказують на розвиток декомпенсованого ПОЛ у тканинах печінки, проте інтенсивність цього процесу, за отриманими даними, суттєво не відрізняється від такого при окремому призначенні ВЛД.

Цілодобове освітлення щурів істотно не позначається на нестимульованій продукції (загальному фоні) САР у м'язах стегна (**табл. 2**), але збільшує його вироблення при застосуванні індуктора мітохондріального ЕТЛ (НАДН) – на 12,2% (p < 0,01).

Призначення ВЛД підвищує загальний фон продукції САР у м'язах стегна – на 52,7% (p<0,01), а також швидкість його утворення НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ – на 23,2% (p<0,001).

Цілодобове освітлення щурів протягом часу призначення їм ВЛД збільшує загальний фон генерації САР у м'язах стегна, який перевищує на 68,1% (p<0,001) результат першої серії, та на 30-,8% (p<0,05) – другої. Утворення цього радикала мітохондріальним ЕТЛ також підвищується та перевищує на 60,0% (p<0,001) дані першої серії, на 42,6% (p<0,001) – другої, та на 29,8% (p<0,001) – третьої серії експериментів.

Таким чином, генерація активних форм кисню збільшується не тільки печінкою, але й скелетними м'язами. Це вказує на внесок різних інсулінчутливих органів у розвиток окисно-нітрозативного

стресу, який ще в більшій мірі сприяє розвитку ІР [14].

Висновки

1. Цілодобове освітлення щурів інтенсивністю 1500 лк протягом 60 діб підвищує генерацію активних форм кисню в чутливих до інсуліну органах (печінці, скелетних м'язах): збільшується продукція супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними (мікросомальним і NOS) і НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортними ланцюгами у тканинах печінки; зростає вироблення цього радикала дихальним ланцюгом мітохондрій у м'язах стегна.
2. Цілодобове освітлення щурів підвищує у тканинах печінки щурів утворення пероксинітриту та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних сполук), але суттєво не впливає на антиоксидантний потенціал і активність антиоксидантних ферментів.
3. Цілодобове освітлення щурів протягом часу призначення їм вуглеводно-ліпідної дієти (60 діб) супроводжується суттєвим збільшенням утворення активних форм кисню в чутливих до інсуліну органах (печінці, скелетних м'язах): продукція супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними (мікросомальним і NOS) і НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортними ланцюгами у тканинах печінки та генерація цього радикала дихальним ланцюгом мітохондрій у м'язах стегна значно перевищують швидкість утворення цього радикала зазначеними джерелами при ізольованому застосуванні цілодобового освітлення та відповідного вуглеводно-ліпідного раціону.
4. За умов цілодобового освітлення щурів протягом часу призначення їм вуглеводно-ліпідної дієти (60 діб) концентрація вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних сполук) у тканинах печінки істотно перевищує таку при ізольованому застосуванні відповідної вуглеводно-ліпідної дієти.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати доводять доцільність подальших експериментальних і клінічних досліджень щодо розробки засобів профілактики та лікування синдрому інсулінорезистентності за умов десинхронозів, що супроводжуються розвитком гіпомелатонінемії.

References

1. Byelikova OI, Danylchenko SI. Vplyv poyednanoho zastosuvannya inhibitora NF-κB ta melatoninu na vilnoradykalni protsesy v orhanyzmi shchuriv v umovakh tsilodobovoho osvitlennya ta vuhlevodno-lipidnoi diyety. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2017; 4 (6): 7-12. [Ukrainian] https://doi.org/10.26693/jmbs02.04.007.
2. Bohdanov OV, Kostenko VO. Vplyv inhibitora yadernoi translokatsiyi transkryptsiynoho faktora κB na okysnyi metabolizm u tkanynakh parodonta shchuriv za umov poyednanoho nadlyshkovoho nadkhodzhennya nitratu ta ftorydu natriyu. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi med stomatol akademiyi*. 2017; 17 (1): 217-9. [Ukrainian].
3. Kostenko VO, Tsebrzhynskyi OI. Produktsiya superoksydnoho anion-radikala ta oksydu azotu u tkanyni nyrok pislya khirurhichnoho vtruchannya. *Fiziolohichnyi zhurnal*. 2000; 46 (5): 56-62. [Ukrainian].
4. Lyashenko LI, Kostenko VO. NF-κB-oposeredkovanyi vplyv NO-syntaz na vilnoradykalni protsesy u tkanynakh parodonta za umov eksperymentalnoho metabolichnoho syndromu. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi med stomatol akademiyi*. 2014; 14 (2): 140-3. [Ukrainian].
5. Berkalo LV, Bobovych OV, Bobrova NO, ta in. *Metody klinichnykh ta eksperymentalnykh doslidzhen v medytsyni.* Za red IP Kaydasheva. Poltava, 2003. 320 s. [Ukrainian].
6. Nahornyak IV, Kostenko VO. Efektyvnist poyednanoho zastosuvannya L-arhininu ta inhibitora yadernoho faktora κB dlya korektsiyi vilnoradykalnykh protsesiv i funktsiy slynnykh zaloz shchuriv za umov diyi metylovoho efiru metakrylovoi kysloty. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi med stomatol akademiyi*. 2015; 15 (3/1): 221-5. [Ukrainian].
7. Talash VV, Kostenko VO. Vplyv inhibitoriv aktyvatsiyi yadernoho faktora κB na metabolizm i hemokoahulyatsiyu za umov vidtvorennya metabolichnoho syndromu. *Farmakolohiya ta likarska toksykolohiya*. 2015; 2: 83-9. [Ukrainian].
8. Frenkel YuD, Cherno VS. Rol transkryptsyonnoho yadernoho faktora κB v mekhanyzmakh narushenyi okyslytelnoho metabolyzma v holovnom mozhe krys pry khronycheskoy hypomelatonynemyi. *Georgian Medical News*. 2014; 7-8: 99-102. [Russian].
9. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016; 88 (6): 70-5. https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070.
10. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. Sci World J. 2012; 2012: 640389. PMCID: PMC3354573. doi: 10.1100/2012/640389.
11. Oktem G, Uslu S, Vatansever SH, Aktug H, Yurtseven ME, Uysal A. Evaluation of the relationship between inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity and effects of melatonin in experimental osteoporosis in the rat. *Surg Radiol Anat*. 2006; 28: 157-62. PMID: 16362227. https://doi.org/10.1007/s00276-005-0065-9
12. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *Int J Mol Sci*. 2013; 14 (4): 6981-7015. https://doi.org/10.3390/ijms14046981
13. Peuhkuri K., Sihvola N., Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res*. 2012; 56. PMID: 22826693. PMCID: PMC3402070. DOI: 10.3402/fnr.v56i0.17252
14. Seraphim DCC, Punaro GR, Fernandes TO, Ginoza M , Lopes GS , Higa EMS. Assessment of fructose overload in the metabolic profile and oxidative/nitrosative stress in the kidney of senescent female rats. *Exp Gerontol*. 2017; 99: 53-60. PMID:28939527. DOI: 10.1016/j.exger.2017.09.011
15. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol*. 2012; 22 (11): 557-66. PMID: 22995730. DOI: 10.1016/j.tcb.2012.08.001

УДК 616.379:599.323.4(615.874+577.115.3)

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ ИНСУЛИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПОМЕЛАТОНИНЕМИИ И НАЗНАЧЕНИЯ УГЛЕВОДНО-ЛИПИДНОЙ ДИЕТЫ

Беликова Е. И.

Резюме. В эксперименте на 28 белых крысах исследовано влияние гипомелатонинемии, индуцированной круглосуточным освещением животных, на показатели окислительно-нитрозативного стресса в инсулин-чувствительных органах (печени, скелетных мышцах) в условиях назначения высококалорийной углеводно-липидной диеты. Выявлено, что круглосуточное освещение крыс интенсивностью 1500 лк в течение 60 суток повышает генерацию супероксидного анион-радикала в печени и мышцах бедра, увеличивает в тканях печени образование пероксинитрита и вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Круглосуточное освещение крыс во время назначения им углеводно-липидной диеты сопровождается существенным увеличением продукции супероксидного анион-радикала НАДФН-зависимыми (микросомальной и NOS) и НАДН-зависимой (митохондриальной) электронно-транспортными цепями в тканях печени и генерации этого радикала дыхательным цепью митохондрий в мышцах бедра, которые значительно превышают скорость его образования указанными источниками при изолированном применении круглосуточного освещения и углеводно-липидной диеты. Концентрация вторичных продуктов перекисного окисления липидов в этих условиях в тканях печени существенно превышает таковую при изолированном применении углеводно-липидной диеты.

Ключевые слова: синдром инсулинорезистентности, гипомелатонинемия, активные формы кислорода и азота, окислительно-нитрозативный стресс, инсулин-чувствительные органы.

UDC 616.379:599.323.4(615.874+577.115.3)

Pro- and Antioxidant State of Insulin-sensitive Organs of Rats Kept on Carbon-lipid Disease under Conditions of Hypomelatoninemia

Belikova O. I.

Abstract. *The purpose of this work* was to study the influence of hypomelatoninemia induced by round-the-clock illumination in rats kept on high calorie carbohydrate-lipid diet (CLD) on the indices of oxidative-nitrosative stress in insulin-sensitive organs (liver, skeletal muscle).

Materials and methods. The studies were carried out on 28 Wistar male rats weighing 215-255 g in 4 series experiment. In the first series we studied relevant indices in intact animals (control series), in the second one we modeled chronic hypomelatoninemia, in the third series we kept the animals on CLD for 60 days, and in the fourth series the animals kept on the CLD were subjected to modeled chronic hypomelatoninemia within 60 days. Then the animals were decapitated with ethereal anesthesia.

Chronic hypomelatoninemia was simulated by round-the-clock illumination of the animals with intensity of 1500 lux for 60 days. CLD included 20% aqueous fructose for drinking and a diet containing the following components: refined wheat flour – 45%, dry non-fat cow milk – 20%, starch – 10%, margarine (with a fat content of 72-82%) – 20%, peroxidized sunflower oil – 4%, sodium chloride – 1%.

Spectrophotometry was used to assess the superoxide anion radical (SAR) production with inductors as NADH, NADPH, and bacterial lipopolysaccharide, activity of NO-synthase (NOS) and peroxynitrite concentration, the formation of by-products of lipid peroxidation (compounds reacting with thiobarbituric acid), the activity of superoxide dismutase.

Results and discussion. It was found out that the round-the-clock illumination of the rats with intensity of 1500 lux for 60 days increased the generation of reactive oxygen species in insulin-sensitive organs (liver, skeletal muscles): production of SAR by NADPH-dependent (microsomal and NOS) and NADH-dependent (mitochondrial) electron-transport chains in the liver tissues was growing; the generation of this radical by the mitochondrial respiratory chain in the femur muscles was rising. Under these conditions, we observed increased peroxynitrite formation and lipid peroxidation byproducts (compounds reacting with thiobarbituric acid).

Conclusions. Round-the-clock illumination of the rats kept on CLD was accompanied by the significant increase in the formation of reactive oxygen species in insulin-sensitive organs: SAR production by NADPH-dependent (microsomal and NOS) and NADH-dependent (mitochondrial) electron-transport chains in liver tissues and the generation of this radical by the mitochondrial respiratory chain in the femur muscles significantly exceeded the rate of this radical formation by the sources mentioned above under the isolated use of round-the-clock lighting and an appropriate carbohydrate-lipid diet. In this case, the concentration of compounds reacting with thiobarbituric acid in liver tissues substantially exceeded the one with isolated use of CLD.

Keywords: insulin resistance syndrome, hypomelatoninemia, reactive oxygen and nitrogen species, oxidative-nitrosative stress, insulin-sensitive organs.

Стаття надійшла 28.12.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.021
УДК 616.716.8-092:616.379-008.64-036.12-092.9

Германчук С. М.

ЗМІНИ В АЛЬВЕОЛЯРНОМУ ПАРОСТКУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ФАЗІ МОДЕЛЬОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ (ТЕРМІНОМ 3 МІСЯЦІ)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», Україна
dr.hermanchuk@kmu.edu.ua

На тлі цукрового діабету відбувається порушення всіх видів обміну речовин, що призводить до комплексних змін тканинного метаболізму і проявляється розвитком діабетичних мікро- і макроангіопатій. До основних механізмів асоційованих з діабетом уражень пародонту відносяться: васкулярні розлади, мікробіологічні розлади, порушення метаболізму колагену. Тому метою нашого дослідження є вивчити патогенетичну залежність патології ендокринної системи зі морфологічними змінами у альвеолярному паростку і змінами в показниках кальцій фосфорного обміну.

Порівняльний аналіз клітинного складу альвеолярного паростку показав значне, статистично достовірне, зменшення кількості остеоцитів і достовірне збільшення остеокластів майже в два рази в порівнянні з контрольною групою. Проаналізувавши отримані результати морфобіохімічних показників сироватки крові щурів та змін кісткової тканини альвеолярного паростку, з'ясовано, що при хронічній стадії модельованого цукрового діабету змінюється кількісний склад лужної загальної та кісткової фосфатази, кальцію та фосфору. Вірогідне збільшення загальної лужної фосфатази свідчить про наявність остеокластичної резорбції та/або навпаки явищами початкового десмального остеогенезу з сформованою грубоволокнистою кістковою тканиною. Таким чином, при дослідженні альвеолярного паростку в хронічній стадії модельованого цукрового діабету виявлені зміни, що свідчать про резорбцію кісткової тканини, яка сприяє фіброзному перетворенню, котра в свою чергу знижує адаптаційні сили пародонта.

Ключові слова: цукровий діабет, пародонт, кістка.

Зв'язок з науковими планами, роботами, темами. Наукове дослідження проведено в рамках виконання фрагменту НДР кафедри ортопедичної стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика «Сучасні методи реабілітації стоматологічних хворих із застосуванням ортопедичних конструкцій» (№ держ. реєстрації 0117 U002587); кафедри ортопедичної стоматології та ортодонтії ПВНЗ «Київський медичний університет» «Підвищення ефективності ортопедичного і ортодонтичного лікування хворих з дефектами зубів, зубних рядів, аномаліями та деформаціями зубощелепного апарату» (№ держ. реєстрації 0206U011147).

Вступ. Захворювання на цукровий діабет займає одне з провідних положень в Світі. Оскільки дана хвороба є наслідком дефіциту інсуліну та тягне за собою порушення обміну всіх видів речовин, то це призводить до ураження різних органів і систем та, в першу чергу, судинного русла. Ураження судин дрібного калібру виникає швидше та частіше, ніж великих. Саме тому стан тканин пародонта є показником перших змін під час порушень регуляції метаболічних процесів з боку ендокринної системи [1].

Висока частота уражень органів порожнини рота (до 90%) при ЦД обумовлена змінами мікросудинної системи, резорбцією кісткової тканини, зниженням місцевих імунних реакцій, що призводить до зниження витривалості пародонту, при цьому звичайне жувальне навантаження стає для опорних зубів травматичним. У той же час у хворих з пародонтитом в 10% випадків виявляється ЦД [2]. B. A. Mirza співавт. (2010) відмічають, що більшість лікарів-стоматологів бачать зв'язок між ендокринними захворюваннями і станом порожнин рота, визнаючи, що наявність ЦД обтяжує перебіг стоматологічної патології. При цьому 36% лікарів вважають, що і стоматологічна патологія погіршує перебіг ЦД, наголошуючи на існуванні двонаправленого зв'язку між захворюваннями [3].

Показники стану пародонта у пацієнтів з ЦД суттєво залежать від ступеня компенсації вуглеводного обміну. Компенсована форма супроводжується генералізованим пародонтитом середнього ступеня важкості у 83%, у 16% виявляється генералізований пародонтит важкого ступеня. При

субкомпенсованій та декомпенсованій формах ЦД – 84% пацієнтів мають тяжку форму генералізованого пародонтиту [4].

Зміни тканин пародонту при наявності цукрового діабету вважають локальним проявом діабетичної мікроангіопатії. У випадку ендокринних порушень мікроангіопатії є наслідком гіалінозу судин [5]. Стінки судин зазнають клітинних змін та змін власне волокнистої структури з наступним просяканням білками плазми. Так, під час порушення вуглеводного обміну в організмі, бета-ліпопротеїди виводяться через мікроциркуляторне русло та осідають на судинах. При цукровому діабеті утворюється власне ліпогіалін[6]. При імуногістохімічному дослідженні в ньому виявляють фібрин, білки плазми, імуноглобуліни, ліпіди[7]. Гіалін нагромаджується в субендотеліальному просторі, руйнуючи базальну мембрану, судинна оболонка потоншується та відбувається звуження просвіту судини [8].

Відомо, що гемомікроциркуляторне русло пародонту є активною зоною гемодинаміки організму, тому судини пародонту вражаються раніше і частіше, ніж судини інших органів [9, 10]. Виражені клінічні симптоми захворювань пародонту при ЦД, особливо в період декомпенсації захворювання, фахівці пояснюють порушеннями обмінних процесів і інтоксикацією організму, зміною судинної проникності, при яких переважно відбувається рух рідини і білків в напрямку з крові в тканини. У пацієнтів з ЦД зменшується стійкість стінок капілярних судин ПР, інтенсивність змін при цьому залежить від давності захворювання, тобто, на думку більшості авторів, патологія пародонту при ЦД є локальним проявом діабетичної мікроангіопатії [11, 12].

Встановлено, що під час огляду лікарем-стоматологом осіб з різним ступенем захворюваності на цукровий діабет, парадонтопатії спостерігаються у кожного обстежуваного. На початковій стадії при зниженні резистентності організму спостерігається втрата епітеліального прикріплення, катаральне запалення, порушення імунного бар'єру [13]. На пізніх стадіях, що обумовлені порушенням окислювально-відновних процесів, діагностують трофічні розлади та лізис кісткової тканини [14].

Для визначення найбільш раціональної конструкції для ортопедичного стоматологічного лікування пацієнтів з ЦД актуальними є вивчення клінічних особливостей тканин порожнини рота за розвитку діабетичної пародонтопатії. Як було показано, майже в 100% випадків у хворих на ЦД спостерігаються запальні захворювання пародонту різного ступеню тяжкості, які відрізняються вираженою клінічною картиною, агресивним перебігом, стійкістю до традиційних методів лікування і профілактики [15, 16, 17]. Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів з ЦД в 2,5 рази гірший, ніж у здорових осіб. Для таких пацієнтів характерні подовжені строки загоєння ран після видалення зубів та виконання інших хірургічних втручань, особливо погіршуються процеси регенерації тканин [18, 19].

Мета дослідження. Дослідити патогенетичну залежність патології ендокринної системи зі морфологічними змінами у альвеолярному паростку і змінами в показниках кальцій фосфорного обміну.

Матеріали і методи дослідження. Експеримент проводили на білих лабораторних щурах масою 160–180 г, яких утримували на стандартному раціоні за умов віварію. Тваринам дослідної групи,

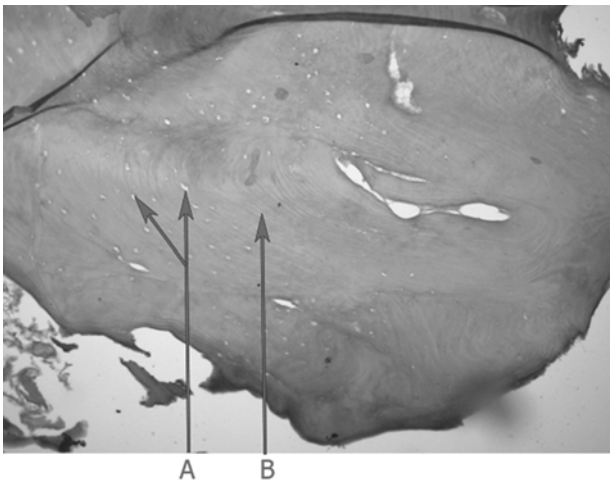


Рис. 1. Кісткова тканина контрольної групи тварин збільшення: об'єктив 10 камера 5 МП. Забарвлення гематоксиліном та еозином. А – Остеоцити, В – кісткові канальці

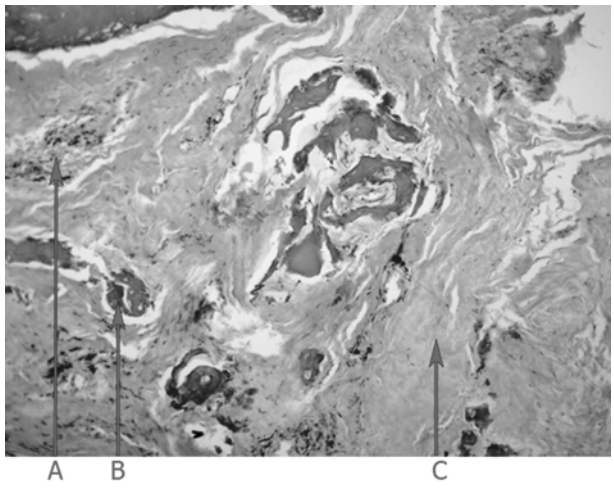


Рис. 2. Кісткова тканина експериментальної групи тварин об'єктив 10 камера 5 МП. Забарвлення гематоксиліном та еозином. А – Ділянки набряку сполучної тканини, В – Залишки кісткової тканини з остеолізом, С – Сформована грубоволокниста сполучна тканина

що налічувала 6 особин моделювали діабет. Для відтворення моделі діабету тваринам внутрішньоочеревинно однократно вводили стрептозотоцин у дозі 60 мг/кг маси тіла, розведений на 10Мм цитратному буфері (pH 4,5). Потім тварин витримували до розвитку діабету, контролювали рівень глюкози у крові за допомогою системи глюкометру OnCall-Plus виробництва ACON Laboratories, Inc, USA. Щурі контрольної групи (6 тварин) утримували за стандартних умов. Тварин з дослідної та контрольної груп вилучили з експерименту через 90 діб після початку.

Матеріалом досліджень були нижні щелепи, які отримували під час забою тварин контрольної і дослідної груп. Досліджувані зразки тканин фіксували у нейтральному формаліні (pH 7,4) для зберігання максимального прижиттєвого стану 18 год. Після фіксації проводили декальцинацію у ЕДТА 17% pH 7,4. Після фіксації та декальцінації виготовляли парафінові зрізи 3–5 мкм завтовшки за методом Сант-Марі, депарафінізували за стандартною методикою з подальшим промиванням у PBS (pH 7,4). В подальшому фарбували гематоксилін-еозином.

При визначення кількості остеоцитів та остеокластів, проводився підрахунок в п'яти полях зору одного зразка і вираховувалось середнє значення.

Дослідження сироватки крові щурів проводилось за стандартними методиками визначення кальцію, фосфору, загальної та кісткової лужної фосфатази.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П`ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Статистична обробка проводилась у програмі «Статистика 8.0». Достовірність результатів оцінювалась за критерієм Стьюдента.

Результати досліджень і їх обговорення. Результати світлооптичного дослідження кісткової тканини контрольної і дослідної групи щурів зображені на **рис. 1, 2**.

Фрагменти губчастої кістки з фіброзно-жировою тканиною у міжтрабекулярному просторі. Наявні помірно-виражені ознаки резорптивних змін: явища остеокластичної резорбції («гаушипові» лакуни) по периферії трабекул; незначна періостиоцитарна та периканалікулярна резорбція. Базофільні лінії мають різний ступінь виразності на всьому протязі препарату. У лакунах наявні пікнотичні ядра остеоцитів. Кісткові балки фрагментовані (може бути пов'язано з приготуванням препаратів), більшість з них витончена, фестончаста. Розташована у між балкових проміжках сполучна тканина має різний ступінь васкуляризації. Ділянки фіброзної тканини чергуються з вогнищами жирової тканини. У фіброзній тканині наявні дрібні фрагменти кісткової тканини: може бути пов'язано з її вираженою атрофією (остеолізом) або навпаки з початком десмального остеогенезу з формуванням грубоволокнистої кісткової тканини.

Таблиця 1 – Клітинний склад альвеолярного паростку на моделі стрептозотоцинового діабету (M ± m, n = 25) через 3 місяці

Показники	Експериментальні групи	
	Контроль	Діабет
Кількість остеокластів	1,5±0,4	3,1±04*
Кількість остеоцитів	24,7±6,8	19±3,2*

Примітка: *P=0,05.

Результати дослідження клітинного складу альвеолярного паростку наведено в **табл. 1.**

Порівняльний аналіз наведених результатів показав значне, статистично достовірне, зменшення кількості остеоцитів і достовірне збільшення остеокластів майже в два рази в порівнянні з контрольною групою.

Результати дослідження сироватки крові щурів наведені в **табл. 2.**

Проаналізувавши отримані результати морфобіохімічних показників сироватки крові щурів та змін кісткової тканини альвеолярного паростку, з'ясовано, що при хронічній стадії модельованого цукрового діабету змінюється кількісний склад лужної загальної та кісткової фосфатази, кальцію та фосфору. Так показники загальної лужної фосфатази експериментальної групи збільшились до 304,9 ± 20,1 МО/л (контрольна група 229,2 ± 23,0 МО/л), також збільшились показники кісткової лужної фосфатази до 207,5 ± 17,1 МО/л в порівнянні з контрольною групою 134,8 ± 6,3 МО/л. Вірогідно збільшилась концентрація кальцію і фосфору сироватки крові щурів експериментальної групи до 13,47 ± 0,4 мг/дл 12,96 ± 1,03 мг/дл відповідно. Вірогідне збільшення

Таблиця 2 – Біохімічні показники сироватки крові щурів-самців на моделі стрептозотоцинового діабету (M ± m, n = 5) через 3 місяці

Показники	Експериментальні групи	
	Контроль	Діабет
Лужна фосфатаза (загальна) (МО/л)	229,2 ± 23,0	304,9 ± 20,1 *
Лужна фосфатаза (кісткова) (МО/л)	134,8 ± 6,3	207,5 ± 17,1 *
Кальцій (мг/дл)	11,69 ± 0,17	13,47 ± 0,4 *
Фосфор (мг/дл)	10,12 ± 0,45	12,96 ± 1,03 *

Примітка: * – вірогідні зміни порівняно з контрольною групою.

загальної лужної фосфатази свідчить про наявність остеокластичної резорбції та/або навпаки явищами початкового десмального остеогенезу з сформованою грубоволокнистою кістковою тканиною.

Висновки. При дослідженні альвеолярного паростку в хронічній стадії модельованого цукрового діабету виявлені зміни, що свідчать про резорбцію кісткової тканини, яка сприяє фіброзному перетворенню котра в свою чергу знижує адаптаційні сили пародонта.

Перспективи подальших досліджень. Перспектива подальших досліджень полягає в подальшому поглибленому вивченню на молекулярному рівні змін в альвеолярному паростку при модельованому цукрового діабеті.

References

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. [Internet]. World Health Organization [Fact sheet Updated October 2017]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/.
2. Katagiri S, Izumi Y. Diabetes and oral disease. *Clin Calcium*. 2012; 22 (1): 49-55.
3. Mirza BA, Syed A, Izhar F, Ali Khan A. Bidirectional relationship between diabetes and periodontal disease: review of evidence. *J Pak Med Assoc*. 2010; 60 (9): 766-8. PMID: 21381588.
4. Mochalov YuO, Pushkarov AO. Suchasni poglyady na mekhanizmy urazhennya tkanyn parodonta pry tsukrovomu diabeti. *Molodyy vchenyy*. 2015; 8(2): 135-8. [Ukrainian].
5. Stanko P, Izakovicova Holla L. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014; 158 (1): 35-8. PMID: 24509898. DOI: 10.5507/bp.2014.005.
6. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009. 54 (1): 52-10. PMID: 19737265. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2009.01139.x.
7. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology*. 2000. 2003; 31: 135-66. PMID: 12657000. https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03109.x.
8. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007; 262: 157–72. PMID: 17645584. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x.
9. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun 28; 7 (12): 738-48. PMID: 21709707. doi: 10.1038/nrendo.2011.106.
10. Galagdyna AA. Patogenez diabetychnykh angiopatiy ta rol ostannikh u porushenni morfofunktsionalnogo stanu slyzovoyi obolonky rotovoyi porozhnyny. *Klinich ta eksperym patologiya*. 2015; 14 (3): 190-5. [Ukrainian].
11. Bascones-Martínez A, González-Febles J, Sanz-Esporrín J. Diabetes and periodontal disease. Review of the literature. *Am J Dent*. 2014 Apr; 27 (2): 63-7. PMID: 25000662.
12. Negrato CA, Tarzia O, Jovanovič L, Chinellato LE. Periodontal disease and diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci*. 2013 Jan-Feb; 21 (1): 1-12. PMCID: PMC3881811. https://doi.org/10.1590/1678-7757201302106.
13. Kumar M, Mishra L, Mohanty R, Nayak R. "Diabetes and gum disease: the diabolic duo". *Diabetes & metabolic syndrome*. 2014; 8: 255-8. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.022.
14. Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009; 7 (2): 107–27. PMID: 19583037.
15. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Compend Contin Educ Dent*. 2008 Sep; 29 (7): 402-8, 410, 412-3. PMID: 18795634. https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f824b7.
16. Altamash M, Arledal S, Klinge B, Engström PE. Pre-diabetes and diabetes: Medical risk factors and periodontal conditions. *Acta Odontol Scand*. 2013 Nov; 71 (6): 1625-31. PMID: 23586625. doi: 10.3109/00016357.2013.788207.
17. Santacroce L, Carlaio RG, Bottalico L. Does it make sense that diabetes is reciprocally associated with periodontal disease? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010 Mar; 10 (1): 57-70. PMID: 20001897. https://doi.org/10.2174/187153010790827975.
18. Trentin MS, Verardi G, De C Ferreira M, De Carli JP, Da Silva SO, Lima IF, Paranhos LR. Most frequent oral lesions in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Contemp Dent Pract*. 2017 Feb 1; 18 (2): 107-11. PMID: 28174362. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1999.
19. Buysschaert M, Tshongo Muhindo C, Alexopoulou O, Rahelic D, Reychler H, Preumont V. Oral hygiene behaviours and tooth-loss assessment in patients with diabetes: A report from a diabetology centre in Belgium. *Diabetes Metab*. 2017 Jun; 43 (3): 272-4. PMID: 27692742. doi: 10.1016/j.diabet.2016.08.003.

УДК 616.716.8-092:616.379-008.64-036.12-092.9

ИЗМЕНЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ МОДЕЛИРУЕМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА (СРОКОМ 3 МЕСЯЦА)

Германчук С. М.

Резюме. На фоне сахарного диабета происходит нарушение всех видов обмена веществ, что приводит к комплексным изменениям тканевого метаболизма и проявляется развитием диабетических микро- и макроангиопатий. К основным механизмам ассоциированных с диабетом поражений пародонта относятся: васкулярные расстройства, микробиологические расстройства, нарушения метаболизма коллагена. Поэтому целью нашего исследования является изучить патогенетическую зависимость патологии эндок-

ринной системы с морфологическими изменениями альвеолярного отростка и изменениями в показателях кальций фосфорного обмена.

Сравнительный анализ клеточного состава альвеолярного отростка показал значительное, статистически достоверное, уменьшение количества остеоцитов и достоверное увеличение остеокластов почти в два раза по сравнению с контрольной группой. Проанализировав полученные результаты морфобиохимичних показателей сыворотки крови крыс и изменений костной ткани альвеолярного отростка, установлено, что при хронической стадии моделируемого сахарного диабета меняется количественный состав щелочной общей и костной фосфатазы, кальция и фосфора. Достоверное увеличение общей щелочной фосфатазы свидетельствует о наличии остеокластов резорбции и / или наоборот явлениями начального десмального остеогенеза со сложившейся грубоволокнистую костной тканью. Таким образом, при исследовании альвеолярного отростка в хронической стадии моделируемого сахарного диабета выявлены изменения, свидетельствующие о резорбцию костной ткани, способствует фиброзном превращению, которая в свою очередь снижает адаптационные силы пародонта.

Ключевые слова: сахарный диабет, пародонт, кость.

UDC 616.716.8-092:616.379-008.64-036.12-092.9

Changes in the Alveolar Process in the Chronic Phase of Simulated Diabetes Mellitus (after 3 Months Period)

Hermanchuk S.

Abstract. Diabetes mellitus holds one of the leading positions in the world. Since this disease is a consequence of insulin deficiency and involves a violation of the metabolism of all types of substances, this leads to the defeat of various organs and systems and, in the first place, the vascular bed. The damage to the small caliber vessels occurs faster and more often than the large ones. That is why the periodontal tissues state is an indicator of the first changes or disorders of the metabolic processes regulation from the endocrine system. The high incidence of oral hygiene (up to 90%) in patients with diabetes is due to changes in the microvascular system, resorption of bone tissue, lowering of local immune responses, which leads to the reduction in the periodontal endurance, while the usual chewing load becomes traumatic for supporting teeth. Most dental practitioners see the link between endocrine diseases and the oral cavity state, recognizing that the presence of diabetes malfunctions the course of dental pathology. At the same time, 36% of doctors believe that the dental pathology also worsens the course of diabetes, emphasizing the existence of a bi-directional relationship between diseases.

Materials and Methods. The experiment was conducted on 160-180 g white laboratory rats kept on a standard diet under vivarium conditions. Animals from the experimental and control groups were removed from the experiment 90 days after the start. Materials of the research were the lower jaws, which were obtained during the slaughter of the control and experimental groups animals. In determining the number of osteocytes and osteoclasts, a count was made in five fields of one sample view to calculate the average value. Research of blood serum of rats was carried out according to standard methods for determining calcium, phosphorus, total and bone alkaline phosphatase.

Results and Discussion. While comparing fragments of spongy bone with fibrous-fatty tissue in the intertrabucular space we found moderate-pronounced signs of resorptive changes: the phenomenon of osteoclastic resorption ("gaushyip" gaps) along the periphery of trabeculae; insignificant perioscytic and pericansalculatory resorption. Basophile lines have varying degrees of severity throughout the drug. In the gaps, there can be seen picnotypes of osteocytes. Bone beams are fragmented (maybe due to the preparation of drugs); most of them are elegant, festonic and located between the beam gaps. The connective tissue has a different degree of vascularization. The areas of fibrous tissue alternate with the foci of adipose tissue. In the fibrous tissue there are small fragments of bone tissue: it may be due to its severe atrophy (osteolysis) or vice versa with the onset of desmal osteogenesis with the formation of coarse fibrous bone tissue.

A comparative analysis of the cellular composition of the aoleveolar process showed a great statistically significant reduction in the number of osteocytes and a significant increase in osteoclast almost twice as compared with the control group. After analyzing the obtained results of morphobiochemical indices of rats' blood serum and changes of alveolar sprout bone tissue, it was found out that in the chronic stage of simulated diabetes, the quantitative composition of alkaline general and bone phosphatase, calcium and phosphorus is changed. A probable increase in total alkaline phosphatase indicates the presence of osteoclastic resorption and / or the opposite of the phenomena of initial desmal osteogenesis with the formation of coarse fibrous bone tissue.

Conclusion. In the study of alveolar sprouts in the chronic stage of simulated diabetes, we have identified changes that indicate bone tissue resorption, which contributes to fibrous transformation, which, in turn, reduces adaptive forces of periodontal disease.

Keywords: diabetes mellitus, periodontal disease, bone.

Стаття надійшла 05.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.026
УДК 616.43-033:618.2/.7

Пелин Е., Глоба Т., Дарий А., Глоба Л.

КЛЕТКИ ДИФФУЗНОЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ СЕРОТОНИН ИЗ ЭНДОМЕТРИЯ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Государственный медицинский и фармацевтический университет имени Николае Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

elina.pelin@usmf.md

При изучении клеток эндометрия матки во время беременности было констатировано, что активность клеток диффузной эндокринной системы снижается, что проявляется в резком сокращении популяции серотонин содержащих клеток и снижении процессов синтеза и накопления внутриклеточного серотонина с одновременным повышением процессов его секреции в межклеточное пространство.

В послеродовом периоде в матке происходят значительные изменения в популяции клеток, содержащие серотонин. В течение первого дня резко снижается популяция эндометриальных серотониноцитов в результате интенсификации секреции серотонина в родах; в течение следующих 4 дней, в клетках преобладает секреция серотонина над его синтезом и внутриклеточном накоплении; а начиная с 4-го дня синтез и накопление внутриклеточного серотонина происходит параллельно со снижением его секреции. На 15-й день после родов все параметры возвращаются к первоначальным значениям.

Ключевые слова: диффузная эндокринная система, матка, серотонин, беременность, послеродовая инволюция матки.

Актуальность. Доступная литература свидетельствует о ключевой роли диффузной эндокринной системы (ДЭС), тучных клеток и биологически активных веществ (БАВ) (биогенных аминов, олигопептидов, классических гормонов, серотонина, кальцитонина, соматостатина, бомбезина и др.) в физиологические и патологические процессы, протекающие в женской репродуктивной системе [3, 4, 9].

Подготовка женского организма к будущей беременности определяется не только половыми гормонами, но также и многими биологически активными веществами, среди которых серотонин играет ключевую роль [21, 22].

До настоящего времени накоплены данные о роли серотонина в оплодотворении [6, 13, 16, 21], в нормальном течении беременности [1, 2], в пусковых механизмах родов [17, 21], а в некоторых случаях является даже причиной выкидыша [17, 21] или преждевременных родов [5].

Серотонин содержится в овоците, зиготе [23], моруле и бластоцисте [18, 20], участвует в гаструляции. В первичной борозде были определены участки скопления биогенных аминов, которые впоследствии были обнаружены в нервной трубке и в нервном гребне. Предполагается, что серотонин участвует в клеточной миграции и стимулирует дифференцировку клеток [14, 15].

Было установлено, что по мере увеличения срока беременности количество серотонина в плаценте постепенно увеличивается, а активность моноаминоксидазы, наоборот, уменьшается [7].

Нарушение обмена веществ биогенных аминов во время беременности встречается довольно часто и является одним из звеном в патогенезе токсикозов [8, 21] или эмоциональной лабильности в послеродовом периоде [4].

Цель данной **работы**: изучение топографии, морфологии и гистофизиологии клеток ДЭС, содержащие серотонин эндометрия матки крыс во время беременности и в послеродовой инволюции матки.

Материал и методы исследования. Эксперименты проводились на самок белых лабораторных крыс с массой тела 160-180g, поддерживаемых в стандартных условиях вивария. В соответствии с целью данной работы материал был разделён на восемь групп по 4-16 животных в каждой. Были изучены матки самок на сроке беременности 12–14 дней и на 1-й, 3-й, 4-й, 6-й, 10-й и 15-й день после родов. Содержание животных и эксперименты проводились согласно правил Европейской Конвенции относительно защиты позвоночных животных, которые используются в экспериментальных исследованиях и с другой научной целью [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific

purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.].

Выявление клеток ДЭС, которые содержат серотонин проводили с помощью гистолюминесцентного метода, разработанного V. Lutan (1985) и основанном на обнаружении собственной внутриклеточной флуоресценции.

Морфометрию проводили с помощью специальной сетки (1см^2 разделённый на мм^2), вмонтированную в люминесцентный микроскоп. Были определены:

- размеры клеток - длину, ширину, количество внутриклеточных серотонинсодержащих гранул и их интенсивность флуоресценции. Объем клеток рассчитывали по формуле Арнольда [19]:

$$V = \pi / 6x (AB)^2,$$

где **A** и **B,** являются диаметрами клеток;

- плотность клеток, содержащие серотонин, расположенные в эндометрии;
- плотность внеклеточных гранул на 1мм^2 и интенсивность их флуоресценции.

Метод определения индекса серотонина диффузной эндокринной системы [11]. Индекс серотонина отражает общее количество внутриклеточного серотонина, который содержится в единице объема (массы) органа. Индекс серотонина рассчитывали по следующей формуле:

$$I\text{серотонина} = N\text{клеток} \times V \times I,$$

где *I*серотонина – индекс серотонина; Nклеток – число клеток на 1 мкм² содержащие серотонин; *V* – объем клеток; *I* – средняя интенсивность флуоресценции этих клеток.

Метод определения индекса секреции серотонинсодержащих клеток матки рассчитывали по формуле [10]:

$$I\text{секреции} = (N\text{гранул} \times I) : N\text{клеток};$$

где *I* секреции – индекс секреции серотонина; *N*гранул – число внеклеточных гранул на 1 мм^2; *I* – интенсивность флуоресценции внеклеточных гранул; *N*клеток – количество клеток, содержащие серотонин на 1мм^2.

Результаты исследования и их обсуждение. Во время беременности происходят значительные изменения в диффузной эндокринной системе матки. В этой группе наблюдалась самая низкая плотность клеток, которые флуоресцируют. Они были небольших размеров с незначительным количеством мелких гранул.

Была низкой и интенсивность флуоресценции этих клеток, что указывало на очень небольшое количество серотонина в этих клетках. Такое же незначительное количество было и мелких внеклеточных гранул (в 2 раза меньше, чем в контрольной группе).

Мы можем сделать вывод, что во время беременности снижается как синтез серотонина клетками матки, так и его секреция в межклеточное пространство.

В первый день после родов в просвете матки содержится много жидкости и крови. Толщина матки была увеличена за счёт миометрия. В эндометрии были обнаружены небольшое количество клеток, которые флуоресцируют. Они имели правильную форму с очень малым объемом, с небольшим количеством мелких гранул, расположенные внутриклеточно, которые слабо флуоресцировали.

Очень низкий уровень внутриклеточного серотонина, указывает на его истощение, следовательно, мы можем предположить его активное участие в родах. Параллельно с этим отмечалось большое количество внеклеточных гранул, которые были расположены изолированно или вблизи флуоресцирующих клеток. Интенсивность флуоресценции этих гранул была увеличена, что указывает на наличие большого количества внеклеточного серотонина.

На третий день после родов серотонинсодержащие клетки были распределены по всему эндометрию, а их плотность увеличилась до 847,16 ± 35,41. Параллельно с этим увеличивался и объём этих клеток, составляя на 3-й день 949,6 ± 57,53 мкм³, а также количество внутриклеточных гранул, составляя в среднем 10,99 ± 0,21 в одной клетке. Соответственно увеличивалась и интенсивность флуоресценции, которая достигала уровня 0,1 ± 0,002 единиц. Анализируя все эти данные можно сделать вывод, что в эндометрии усиливается пролиферация клеток диффузной эндокринной системы, содержащие серотонин, а также процессы синтеза и накопления внутриклеточного серотонина.

На 4-й день после родов просвет матки был закрыт, отмечалось большое количество клеток, которые были равномерно распределены в эндометрии и сильно флуоресцировали. Таким образом, наблюдалось значительное увеличение плотности клеточной популяции, которая составляла 1721,66 ± 127,92 клеток на 1 мм². Были обнаружены и небольшое количество больших клеток с диффузной цитоплазмой, которые содержали несколько крупных, сильно флуоресцирующих гранул, и очень много мелких. Стоит отметить, что значительно увеличивался и объём клеток, достигая 2781,5 ± 89,31 мкм³. Было увеличено и количество внутриклеточных гранул, достигая 23,57 ± ± 0,24. Интенсивность флуоресценции составляла 0,21 ± 0,002, которая была даже выше, чем в контрольной группе.

На 6-й день после родов клетки содержащие серотонин были распределены по всему эндометрию. Их плотность была ниже, чем в предыдущей группе и составляла 1578,1 ± 65,43 клеток на 1 мм². Было отмечено и значительное снижение объёма этих клеток – в среднем за этот период он составлял 1335,63 ± 56,93 мкм^3, также уменьшалось количество внутриклеточных гранул, которые составляли в среднем 15,27 ± 0,24 в одной клетке, а их интенсивность флуоресценции была низкой, и составляла всего 0,15 ± 0,002 единиц.

На 10-й день после родов наблюдалось небольшое увеличение плотности клеток, содержащие серотонин, по сравнению с 6-м днём и составляла 1702,88 ± 41,83 клеток на единицу площади. Объём клеток начинал также расти, достигая 1410,01 ± 52,02 мкм^3. Увеличивалось и количество внутриклеточных гранул, достигая в среднем 19,0 ± 0,23 в одной клетке. Интенсивность флуоресценции была также увеличена по сравнению с 6-м днём и составляла 0,19 ± 0,002 единиц.

К 15-му дню после родов плотность клеточной популяции, содержащие серотонин достигал самого высокого уровня и составляла 2267,1 ± 76,2 клеток на 1 мм². Абсолютное большинство клеток были сосредоточены в пределах функционального слоя эндометрия. Как правило они были овальные, круглые или неправильной формы. Внутриклеточных гранул было больше, чем на 10-й день. Интенсивность флуоресценции была также увеличена, и составляла 0,22 ± 0,002 единиц.

Общее количество внутриклеточного серотонина выражено в индексе серотонина, а индекс секреции серотонина характеризует секреторную активность клеток ДЭС в течение беременности и послеродового периода (**рис.1**).

Индекс серотонина резко уменьшается во время беременности, и остаётся на низком уровне и после родов до 4-го дня, когда этот показатель экивалируется тому, что в контрольной группе. К 6-му дню, после небольшого увеличения, происходит дальнейшее снижение индекса, а затем постепенным увеличением к 10-му дню после родов и дальнейшим подъёмом до 15 дня после родов (**рис. 1**).

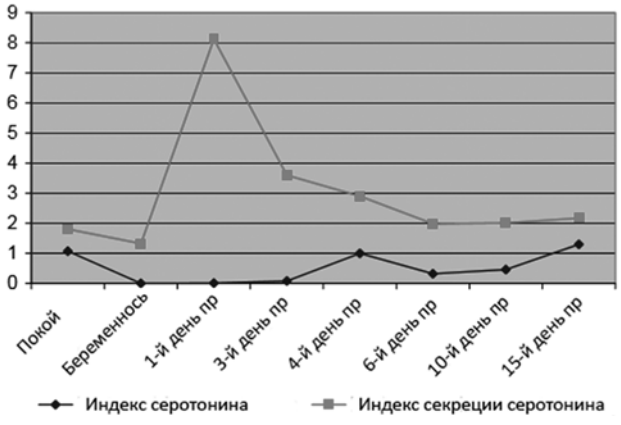


Рис.1 Индекс серотонина и индекс секреции серотонина в покое (контрольная группа,) во время беременности и после родов (пр)

Секреторная активность серотонин содержащих клеток выраженная индексом секреции серотонина снижается во время беременности, а сразу после родов резко возрастает, достигнув самого высокого уровня в течение первых послеродовых дней, с последующим медленным снижением в последующие дни. Этот показатель самый низкий во время беременности.

Данные, полученные в наших исследованиях, показывают на важную роль серотонина в родах и в послеродовой инволюции матки, что коррелирует с результатами, полученных другими авторами.

Серотонин, секретируемый в тканях матки, участвует в инициировании родов, что было отмечено и Курским М. Д., Бакшеевым Н. С. (1974); Креймерманом Г. М. (1988); Cruz M. A. и соавт. (1989); Lang U. и соавт. (1993); Pelin E., 2006.

Сразу после родов серотонин участвует в гемостазе путём вазоконстрикции маточных сосудов [21], а затем и в послеродовой инволюции матки [12]. По данным Jeffrey J. J. и соавт. (1991) серотонин является сигналом для инициирования массивной деградации коллагена в послеродовом периоде.

К 4-му дню после родов наблюдается значительное увеличение серотонина в матке, особенно в эндометрии, что проявляется в увеличении плотности клеток и их объёма, количества внутриклеточных гранул и за счёт этого значительного увеличения интенсивности флуоресценции.

Параллельно с этим количество межклеточных гранул уменьшается, хотя их интенсивность флуоресценции остается достаточно высокой. По данным duBois и соавт. (1995), в течение 4-х дней после родов производство серотонина в матке возвращается к исходным параметрам, в то время как выделение 5-гидроксилиндолилуксусной кислоты (конечный продукт биодеградации серотонина) остаётся на высоком уровне.

Выводы. Во время беременности активность клеток диффузной эндокринной снижается: резко сокращается популяция эндометриальных серотонин содержащих клеток, снижаются процессы синтеза и накопления внутриклеточного серотонина с одновременным повышением процессов его секреции.

В послеродовом периоде в матке происходят значительные изменения в популяции клеток,

содержащие серотонин. В течение первого дня резко снижается популяция эндометриальных серотониноцитов в результате интенсификации секреции серотонина в родах; в течение следующих 4 дней, в клетках преобладает секреция серотонина над его синтезом и внутриклеточном накоплении; а начиная с 4-го дня синтез и накопление внутриклеточного серотонина происходит параллельно со снижением его секреции. На 15-й день после родов все параметры возвращаются к первоначальным значениям.

Данная работа не раскрывает все стороны деятельности женской репродуктивной системы, будут продолжены исследования по изучению других аспектов и других клеток, относящихся к диффузной эндокринной системе.

References

1. Acharya SB, Goswami NG, Debnath PK. Uterine and placental 5-HT profile in different gestational period of albino rats. *Indian J Exp Biol*. 1989 Jun; 2 7(6): 505-9.
2. Amenta F, Vega JA, Ricci A, Collier WL. Localization of 5-hydroxytrzptamine-like immunoreactive cells and nerve fibers in the rat female reproductive system. *Anat Rec*. 1992 Jul; 233 (3): 478-84. PMID: 1609979. DOI: 10.1002/ar.1092330315.
3. Cruz MA, Gonzalez C, Acevedo CG, Sepulveda WH, Rudolph MI. Effects of histamine and serotonin on the contractility of isolated pregnant and nonpregnant human myometrium. *Gynecol Obstet Invest*. 1989; 28 (1):1-4. PMID: 2777127. https://doi.org/10.1159/000293482.
4. Desan PH, Woodmansee WW, Ryan SM, Smock TK, Maier SF. Monoamine neurotransmitters and metabolites during the estrous cycle, pregnancy, and the postpartum period. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988 Jul; 30 (3) 563-8. PMID: 3211964. https://doi.org/10.1016/0091-3057(88)90066-4.
5. Garfield RE, Bytautiene E, Vedernikov YP, Marschall IS, Romero R. Modulation of rat uterine contractility by mast cells and their mediators. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul; 183 (1):118-25. PMID: 10920318. DOI: 10.1067/mob.2000.105741.
6. Jeffrey JJ, Ehlich LS, Roswit WT. Serotonin: an inducer of collagenase in myometrial smooth muscle cells. *J Cell Physiol*. 1991 Mar; 146 (3): 399-406. PMID: 1850749. DOI: 10.1002/jcp.1041460310.
7. Koren Z, Pfeifer Y, Sulman FG. Serotonin content of human placenta and fetus during pregnancy. *Amer J Obstetr and Gynecol*. 1965; 93: 411-5. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-9378(65)90070-0.
8. Lang U, Prada J, Clark KE. Systemic and uterine vascular response to serotonin in third trimester pregnant ewes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993, Oct; 51 (2): 131-8. PMID: 8119459. https://doi.org/10.1016/0028-2243(93)90025-8.
9. Litviakova OV, Konovalov SS, Kostiuchek IN, Kleshchev MA, Kvetnoĭ IM. [Endocrine secretion in endometrial and breast malignant tumors in elderly women]. *Adv Gerontol*. 2009; 22 (1): 172-5. PMID: 19827687. [Russian].
10. *Certificat de inovator № 4426 (Moldova).* Metoda de determinare a indicelui de secreţie a serotoninocitelor sistemului endocrin difuz (SED) / Lutan Vasile, Pelin Elina; din 23.02.2006a. [Moldavian].
11. *Certificat de inovator № 4427 (Moldova).* Metoda de determinarea indicelui serotoninic al sistemului endocrin difuz / Lutan Vasile, Pelin Elina; din 23.02.2006b. [Moldavian].
12. Melendez JA, Vinci JM, Jeffrey JJ, Wilcox BD. Localization and regulation of IL-1 alpha in rat myometrium during late pregnancy and phe postpartum period. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Mar; 280 (3): R879-88. https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.280.3.R879.
13. Mitchell JA, Hammer RE. Serotonin-induced disruption of implantation in the rat: I. Serum progesterone, implantation site blood flow, and intrauterine pO2. *Biol Reprod*. 1983a May; 28 (4): 830-5. https://doi.org/10.1095/biolreprod28.4.830.
14. Moiseiwitsch JR. The role of serotonin and neurotransmitters during craniofacial development. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000; 11 (2): 230-9. PMID: 12002817. https://doi.org/10.1177/10454411000110020601.
15. Pelin E. Modificările sistemului endocrin difuz uterin al şobolanilor în perioada postpartum. *Analele ştiinţifice ale USMF "Nicolae Testemiţanu"*. 2006; I: 96-100. [Moldavian].
16. Oropeza MV, Ponce Monter H, Reynoso Isla M, Campos MG. The ovarian and cervical regions of the rat uterus display a different contractile response to serotonin and prostaglandin F 2 alpha. I. The estrous cycle. *Life Sci*. 2000; 66 (25): 345-51.
17. Rudolph MI, Reinicke K, Cruz MA, Gallardo V, Gonzalez C, Bardisa L. Distribution of mast cells and the effect of their mediators on contractility in human myometrium. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Dec; 100 (12): 1125-30. PMID: 8297847. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1993.tb15178.x.
18. Vesela J, Rehak P, Mihailik J, Czikkova S, Pokorny J, Koppel J. Expression of serotonin receptors in mouse oocytes and preimplantation. *Physiol Res*. 2003; 52 (2): 223-8. PMID:12678665.
19. Avtandilov GG. Meditsinskaya morfometriya. Moskva, 1990. 384 s.: il. [Russian].
20. Kreymerman GM. *Lyuminestsentno-gistokhimicheskiy analiz monoaminnogo obespecheniya matki pri beremennosti i immunologicheskom konflikte:* avtoref. dis. … kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). Tashkent, 1988. 17 s. [Russian].

21. Kurskiy MD, Baksheev HC. *Biokhimicheskie osnovy mekhanizma deystviya serotonina*. Kiev, 1974, 294 s. [Russian].
22. *Avtorskoe svidetelstvo №1193497 Russia*. G01N1/30, A61B10/00. Sposoby opredeleniya serotonina v kletkakh nervnoy tkani na gistologicheskom preparate. Lutan VS. 22 iyulya 1985. [Russian].
23. Sadykova KA Markova LN, Baykenova SD, Vsevolodov EB, Buznikov GA. Biogennye monoaminy v yaytsekletkakh i doimplantatsionnykh zarodyshakh myshey. *BEBiM*. 1990; 6: 577-8. [Russian].

УДК 616.43-033:618.2/.7

КЛІТИНИ ДИФУЗНОЇ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ, ЩО МІСТЯТЬ СЕРОТОНІН З ЕНДОМЕТРІЯ МАТКИ ПРИ ВАГІТНОСТІ І В ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ

Пелін Е., Глоба Т., Дарій А., Глоба Л.

Резюме. При вивченні клітин ендометрія матки під час вагітності було констатовано, що активність клітин дифузної ендокринної системи знижується, що проявляється в різкому скороченні популяції клітин що містять серотонін, і зниженні процесів синтезу і накопичення внутрішньоклітинного серотоніну з одночасним підвищенням процесів його секреції в міжклітинний простір.

У післяпологовому періоді в матці відбуваються значні зміни в популяції клітин, що містять серотонін. Протягом першого дня різко знижується популяція ендометріальних серотоніноцитів в результаті інтенсифікації секреції серотоніну в пологах; протягом наступних 4х днів в клітинах переважає секреція серотоніну над його синтезом та внутрішньоклітинному накопиченні; а починаючи з 4-го дня синтез і накопичення внутрішньоклітинного серотоніну відбувається паралельно зі зниженням його секреції. На 15-й день після пологів всі параметри повертаються до первинних значень.

Ключові слова: дифузна ендокринна система, матка, серотонін, вагітність, післяродова інволюція матки.

UDC 616.43-033:618.2/.7

Serotonin-containing Cells of Diffuse Endocrine System of the Uterus Endometrium in Pregnancy and Postnatal Period

Pelin E., Globa T., Darii A., Globa L.

Abstract. The preparation of the female body to pregnancy is determined not only by sex hormones but also by many biologically active substances, among which serotonin plays an essential role. It has been established that during pregnancy, the amount of serotonin increases gradually in the placenta contrary to monoamine oxidase activity, which decreases. The disturbance of biogenic amines metabolism is quite common during pregnancy and is the one which links it to the pathogenesis of toxicosis.

The aim of the study was studying of the organ topography, morphology and histophysiology of diffuse endocrine system cells of rat uterus during gestation and postnatal involution of the uterus.

Materials and methods. The experiments were performed on laboratory white female rats with a body weight of 160–180 g, maintained in the standard vivarium conditions. The experimental material was divided into 8 groups of 4–16 animals each. We studied the rat uterus in pregnancy (days 12–14) and after delivery (days 1, 3, 4, 6, 10 and 15 postnatal).

Results and discussion. In the specimens with pregnant uterus, the fluorescent cells were characterized by a small sized granules and their smaller amount. In addition, the number of extracellular granules was much reduced. Thus, we can conclude that during pregnancy both the synthesis and the releasing of serotonin into the extracellular space decrease.

In the endometrium on the first postnatal day, the fluorescence cells were detected in a very low amount with much reduced size. Their cytoplasm contained few weakly fluorescent granules. Consequently, we observed an increased amount of extracellular granules. The fluorescence intensity of these granules was much increased, which indicated the presence of a large amount of extracellular serotonin. We also observed that the cell volume increased, reaching on the 3rd day the point of 949,6±57,53 mkm^3. At the same time, the amount of granules in cells increased. Moreover, in the endometrium enhanced the proliferation of DES cells, serotonin synthesis and accumulation processes.

On the 4th postnatal day there was a considerable increase in cell population density, which consisted of 1721,66 ± 127,92 cells per 1mm^2. The number of intracellular granules was also increased.

On the 6th day after delivery, the cell population density decreased slightly and was 1578,1 ± 65,43 cells per 1 mm^2. Intracellular granules were diminished and fluorescence intensity was low.

On the 10th postnatal day, the density of serotonin secreting cells was slightly increased in the endometrium comparatively with the 6th postnatal day, reaching 1702,88 ± 41,83 cells per 1mm². The amount of intracellular granules also increased.

The highest level of DES cell was on the 15th day after delivery, constituting 2267.1 ± 76.2 cells per 1 mm².

Based on the obtained data, we can emphasize the role of serotonin in the uterine labor and in the postnatal uterine involution. These data correlates with the results obtained by the other authors. Once the serotonin is released into the uterine tissues, it is involved in triggering of uterine labor. Immediately after delivery, the serotonin is involved in the hemostasis process by constriction of the uterine vessels, subsequently in the postpartum uterus involution. Serotonin plays an important role in initiating massive degradation of collagen in the postnatal period.

Conclusion. The lowest content of intracellular serotonin and serotonin secretion index was recorded in gestation. These facts show low intensity of synthetic and secretory processes. In postnatal involution of uterus, endometrial endocrine cells undergo the following phase changes. On the first day there was a severe decrease in the population of endometrial serotonin secreting cells as a result of serotonin secretion intensification in the delivery process. During the 4th day the serotonin secretion prevail its synthesis and intracellular accumulation. Starting with the 4th day increases synthesis and intracellular accumulation of serotonin with parallel diminution of serotonin secretion. The restoration of initial levels of serotonin takes place on the 15th postnatal day.

Keywords: diffuse endocrine system, uterus, serotonin, gestation, postnatal involution of uterus.

Стаття надійшла 20.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.032
УДК 616. 216.1-002.2-092.4

Сурин А. В., Походенько-Чудакова И. О., Герасимович А. И., Адольф Е. В.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО СИНУСИТА ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ НА ОСНОВЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ip-c@yandex.ru

Цель работы – исследовать динамику морфометрических изменений в процессе моделирования хронического синусита верхнечелюстной пазухи и определить ее соответствие данному диагнозу, что и послужит оценкой качества предложенной экспериментальной модели.

Исследование выполнили на 12 самцах кроликов, каждому из которых была созданы модели хронического синусита верхнечелюстной пазухи. Сроки морфометрических исследований были следующими: 14 суток, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, что определено в соответствии с периодами репаративной регенерации костной ткани, а также в соответствии с изменениями, происходящими в слизистой оболочке, выстилающей верхнечелюстную пазуху. Морфометрию осуществляли по стандартной методике серийных срезов с подсчетом клеток воспалительного инфильтрата (сегментоядерных лейкоцитов, эозинофильных гранулоцитов, лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, гигантских многоядерных клеток), а также числа элементов сосудистого русла и фибробластов, отражающих процессы репаративной регенерации.

Результаты позволяют заключить, что предложенный способ создания экспериментальной модели хронического синусита верхнечелюстной пазухи соответствует клинической ситуации, когда при нарушении технологии эндодонтического лечения пломбировочный материал выходит в просвет синуса или под слизистую оболочку, выстилающую его. Это подтверждает адекватность и качество разработанной экспериментальной модели, определяя ее пригодность для исследования эффективности при совершенствовании известных и разработке новых методов лечения хронического синусита верхнечелюстной пазухи.

Ключевые слова: экспериментальная модель, хронический синусит, верхнечелюстная пазуха, морфометрия.

Введение. Известно, что одонтогенные верхнечелюстные синуситы составляют 26–33% от всех синуситов верхнечелюстной пазухи (ВЧП). Ситуацию усугубляет то, что данное заболевание в хронической форме течения констатируется как наиболее распространенное [4]. Причем, в подавляющем большинстве наблюдений, хронический одонтогенный синусит развивается в результате погрешностей эндодонтического лечения премоляров и моляров верхней челюсти, и является его осложнением [14].

Совершенствование известных и разработка новых методов профилактики, лечения и реабилитации хронических синуситов ВЧП невозможно без проведения экспериментальных исследований, содержащих в своей основе морфологическую составляющую [19]. Последние десятилетия ознаменованы значительным вниманием, уделяемым результатам морфометрических исследований [2], которые в полной мере отвечают принципам доказательной медицины.

В специальной литературе имеется достаточное число работ посвященных морфологическим исследованиям при патологии верхнечелюстных пазух [16, 18]. Некоторые из них содержат результаты морфометрии [8]. Однако они, как правило, реализованы на экспериментальной модели острого синусита ВЧП [3]. Имеющиеся единичные публикации, включающие данные о морфологических изменениях при хроническом синусите ВЧП у животных [13], не содержат информации о динамике развития и течения патологического процесса, а также его морфометрических характеристик в зависимости от сроков наблюдения. Анализ источников отечественной и зарубежной специальной литературы позволяет заключить, что в ней нет сообщений, содержащих результаты морфометрических изменений в динамике создания экспериментальной модели хронического синусита.

Каждый из перечисленных фактов, как и все они в совокупности, подтверждают актуальность

предпринятого исследования и убеждают в его целесообразности.

Цель работы – исследовать динамику морфометрических изменений в процессе моделирования хронического синусита верхнечелюстной пазухи и определить ее соответствие данному диагнозу, что и послужит оценкой качества предложенной экспериментальной модели.

Объекты и методы исследования. Экспериментальные исследования осуществлялись в строгом соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными [5, 15]. Перед проведением эксперимента было получено положительное заключение комиссии по биоэтике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». В исследование были включены 12 самцов кроликов породы «Шиншилла» одного возраста и массы тела. Модель хронического синусита верхнечелюстной пазухи у каждого экспериментального животного создавали в соответствии с методикой, представленной в описании патента на изобретение И. О. Походенько-Чудаковой и соавт. (2017) «Способ моделирования экспериментального хронического синусита верхнечелюстной пазухи у кролика», основанной на введении в верхнечелюстной синус пломбировочного материала для заполнения корневых каналов [11]. Последнее делает данную модель наиболее приближенной к реальным клиническим условиям развития хронического одонтогенного синусита в результате нарушения техники эндодонтического лечения, сопряженного с введением пломбировочного материала в ВЧП. Все наблюдаемые животные были разделены на 4 серии, по 3 особи в каждой. Сроки морфологических и морфометрических исследований были следующими: серия 1–14 суток, серия 2–1 месяц, серия 3–2 месяца, серия 4–3 месяца. Это было определено в соответствии со стандартными периодами исследования репаративной регенерации костной ткани и ее ремоделирования [6, 9, 17], а также в соответствии с изменениями, происходящими в слизистой оболочке, выстилающей ВЧП, определенными в условиях эксперимента и описанными в специальной литературе [7].

В указанные сроки животных выводили из эксперимента путем передозировки тиопентала натрия, после чего осуществляли забор материала для патогистологического исследования. Выпиливание блоков верхней челюсти кроликов проводили, отступив 0,7–0,8 см по обе стороны от места введения в верхнечелюстной синус пломбировочного материала. Забранные блоки тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, подвергали декальцинации в азотной кислоте. Затем препараты проводили по стандартной схеме через спирты восходящей крепости и заключали в парафин [6]. Изготовленные патогистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином с последующим заключением в бальзам. Микропрепараты исследовали с помощью микроскопа LeicaDM 2500.

Кроме этого, выполняли морфометрическое исследование по стандартной методике серийных срезов с подсчетом в оцифрованных полях зрения клеток воспалительного инфильтрата (лейкоцитов, эозинофильных гранулоцитов, лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, гигантских многоядерных клеток), также высчитывали число элементов сосудистого русла и фибробластов, отражающих процессы репаративной регенерации [1, 3].

Затем все полученные данные подвергались обработке при помощи методов медицинской статистики и пакета программы Statistica 10,0 [10]. Для оценки изменения клеточных популяций на разных этапах наблюдения использовали критерий Краскела-Уоллиса (Н). Подсчеты выполняли в 96 полях зрения.

Результаты исследования и их обсуждение. На 14 сутки (серия 1) после введения в ВЧП пломбировочного материала морфологические изменения в слизистой оболочке синуса экспериментальных животных в 8 полях зрения констатировали присутствие лейкоцитов 68 (29–124), лимфоцитов 31 (16–45), плазматических клеток 17 (9–28), эозинофильных гранулоцитов 4 (3–10), фибробластов 18 (15-21). Значение макрофагов составляло 26 (18–34), отмечалась тенденция к формированию макрофагальных гранулем. Реже определялись одиночные гигантские многоядерные клетки «инородного тела» – 0 (0–5), образовавшиеся в результате слияния еще немногочисленных эпителиоидных клеток. Число микрососудов составляло 44 (20–71). Сводные сведения о клеточных популяциях данной серии представлены в **таблице**.

Указанная морфометрическая картина подтверждает наличие в тканях заинтересованной зоны воспалительного процесса с экссудативными реакциями, что свидетельствует о сохранении признаков острого воспаления. В тоже время, имеется доказательство появления признаков хронического воспаления – наличие клеток гематогенного и гистиогенного генеза.

Описанные морфометрические признаки согласуются с данными специальной литературы о том, что активный неоангиогенез характерен для формирования грануляционной ткани [12].

При сроке наблюдения 1 месяц (2-я серия) морфологические изменения, определенные в микропрепаратах, могут расцениваться как пограничные

(переходные) между подострым и хроническим продуктивным гранулематозным воспалением вокруг «инородных тел» (пломбировочного материала), что представлено в **таблице**. В воспалительном инфильтрате констатируется заметное снижение числа лейкоцитов и эозинофильных гранулоцитов. Уменьшается и число плазматических клеток. Межуточная ткань становится более волокнистой, в ней отмечается меньше микрососудистых элементов. Однако они становятся более зрелыми, образуя дифференцированные сосуды малого калибра. Происходит созревание гранулем «инородного тела», что сопровождается увеличением числа макрофагов, гигантских многоядерных клеток и лимфоцитов. Именно они и являются основными клеточными элементами на данной стадии воспалительного процесса. Таким образом, в препаратах серии 2 происходит созревание грануляционной ткани с неравномерным фиброзом и варьирующим числом гигантских многоядерных клеток. В соответствии с данными специальной литературы, подобные морфологические изменения характерны для типичной ответной воспалительной реакции на имплантацию и нахождение в ВЧП инородного тела [7].

Через 2 месяца (3 серия) значительно нарастает количество макрофагов на фоне снижения числа лимфоцитов, гигантских многоядерных клеток, плазматических клеток и лейкоцитов. Практически не меняется число эозинофильных гранулоцитов. В грануляционной ткани заметно увеличение числа микрососудов, сопровождающееся

Таблица – Динамика количественного соотношения клеточных элементов инфильтрата в процессе формирования модели хронического синусита верхнечелюстной пазухи у кролика, Me (25%–75%)

Клеточные элементы	Сроки наблюдения и серии экспериментальных животных				Критерий Краскела-Уоллиса (H)	Статистическая достоверность различий, p ≤ 0,05
	14 дней (серия 1)	1 месяц (серия 2)	2 месяца (серия 3)	3 месяца (серия 4)		
Лейкоциты	68 (29–124)	8 (1–15)	5 (1–15)	3 (0–25)	H = 30,3, p = 0,001	z_{1-2} = 4,2; p = 0,001 z_{1-3} = 4,5; p = 0,001 z_{1-4} = 4,7; p = 0,001
Лимфоциты	31 (16–45)	39(19–58)	12 (0–22)	46 (31–64)	H = 22,8, p = 0,001	z_{2-3} = 3,4; p = 0,003 z_{3-4} = 4,5; p = 0,001
Плазматические	17 (9–28)	5 (0–11)	3 (0–10)	10 (3–28)	H = 13,1, p = 0,004	z_{1-3} = 3,5; p = 0,003
Эозинофильные гранулоциты	4 (3–10)	1 (0–5)	2 (0–6)	1 (0–9)	H = 4,4, p = 0,223	
Макрофаги	26 (18–34)	105 (60–172)	137 (57–186)	74 (56–105)	H = 36,6; p = 0,001	z_{1-2} = 4,5; p = 0,001 z_{1-3} = 5,7; p = 0,001 z_{1-4} = 3,8; p = 0,001
Гигантские	0 (0–5)	59 (24–95)	53 (40–74)	0 (0–3)	H = 67,9, p = 0,001	z_{1-2} = 5,6; p = 0,001 z_{1-3} = 5,9; p = 0,001 z_{2-4} = 5,5; p = 0,001 z_{3-4} = 5,9; p = 0,001
Фибробласты	18 (15–21)	127 (114–169)	93 (74–133)	63 (29–81)	H = 62,7, p = 0,001	z_{1-2} = 7,2; p = 0,001 z_{1-3} = 5,8; p = 0,001 z_{2-4} = 4,6; p = 0,001 z_{3-4} = 3,2; p = 0,009
Сосуды	44(20–71)	25 (15–47)	90 (39–135)	84 (62–134)	H = 26,4, p = 0,001	z_{1-3} = 2,7; p = 0,038 z_{1-4} = 3,4; p = 0,004 z_{2-3} = 3,7; p = 0,001 z_{2-4} = 4,3; p = 0,001 z_{3-4} = 4,5; p = 0,001

Примечания: H – критерий Краскела–Уолеса, определяющий наличие или отсутствие влияния в ряду (при p < 0,05 влияние определяется); z – показатель статистической достоверности критерия Краскела–Уолеса (при p < 0,05 различия в ряду достоверны); z – показатель достоверности в сопоставляемых сериях (при p<0,05 различия в ряду достоверны).

снижением количества фибробластов (**табл.**). Происходит затухание неспецифического хронического воспаления с преобладанием склерозирующихся макрофагальных и гигантоклеточных гранулем. Перифокальный склероз, инкапсулированный имплантированный пломбировочный материал, остатки созревающей грануляционной ткани, эрозии слизистой с демаркационной лейкоцитарной реакцией в отдельных полях зрения – все это свойственно продуктивному гранулематозному воспалению, протекающему вокруг инородных тел. Это подтверждает и выявленное в отдельных наблюдениях образование полипов, очагового ангиоматоза с эктазией кровеносных и лимфатических сосудов.

В четвертой серии (срок наблюдения 3 месяца) значительно сокращается число гигантских многоядерных клеток (в отдельных наблюдениях оно доходит до нуля) и фибробластов. В воспалительном инфильтрате происходит уменьшение количества лейкоцитов, макрофагов и эозинофильных гранулоцитов с одновременным ростом показателя лимфоцитов и плазматических клеток. Число микрососудов сохраняется на высоком уровне (**табл.**).

Такая морфометрическая картина свидетельствует о присутствии хронического неспецифического воспаления с умеренной диффузной и очаговой мононуклеарной воспалительной инфильтрацией, единичными гигантскими многоядерными клетками, очаговым ангиоматозом стромы, эктазией кровеносных и лимфатических сосудов.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Представленный материал позволяет заключить, что предложенный способ создания экспериментальной модели хронического синусита верхнечелюстной пазухи при помощи введения в синус «инородного тела» – пломбировочного материала для заполнения корневых каналов, соответствует реальной клинической ситуации, которая имеет место при нарушении технологии эндодонтического лечения и введении пломбировочного материала в просвет синуса или под слизистую оболочку, выстилающую его. Персистирование «инородного тела» неизбежно приводит к периодическим обострениям, рецидивирующему эрозированию слизистой оболочки, образованию полипов, что и обуславливает волнообразное течение патологического процесса.

Все перечисленное как клинически, так и морфологически соответствует признакам хронического воспалительного процесса, а, следовательно, подтверждает адекватность и качество разработанной экспериментальной модели, определяя ее пригодность для исследования эффективности при совершенствовании известных и разработке новых методов лечения хронического синусита верхнечелюстной пазухи.

Перспективы дальнейших исследований заключаються в том, что предложенная экспериментальная модель может быть использована как при тестировании на информативность различных диагностических способов, так и с целью определения эффективности методов лечения (хирургических, консервативных, комплексных). Она позволяет оценивать и сравнивать диагностические и лечебные методики при достижении непосредственного результата, а также в отдаленные сроки наблюдения. При этом обеспечивает получение многоуровневой оценки динамики патологического процесса, как на основании клинических наблюдений, так и на основании лабораторных данных.

References

1. Avtandilov GG. *Meditsinskaya morfometriya: rukovodstvo*. M: Meditsina, 1990. 384 s. [Russian].
2. Davydov DA, Ustyantseva IM. Morfometricheskie osobennosti stroeniya kostnoy tkani golovki bedra pri koksartroze. *Politravma*. 2014; 3: 74-9. [Russian].
3. Edranov SS, Tsoy VG. Eksperimentalnaya travma kak model dlya issledovaniya reparativnykh mekhanizmov slizistoy obolochki verkhnechelyustnogo sinusa. *Tikhookeanskiy med zhurnal*. 2014; 3: 9-13. [Russian].
4. Zhartybaev RN, Smetov GG. Sovremennye metody diagnostiki odontogennykh sinusitov. Mezhdistsiplinarnyy podkhod k lecheniyu. *Vestnik KazNMU*. 2016; 4: 173-8. [Russian].
5. Karkishchenko NN. *Osnovy biomodelirovaniya*. M: VPK, 2005. 608 s. [Russian].
6. Korzh AA, Belous AM, Pankov EYa. *Reparativnaya regeneratsiya kosti*. M: Meditsina, 1972. 232 s. [Russian].
7. Koshel IV. Rol sosudistykh narusheniy v morfogeneze verkhnechelyustnogo sinusita odontogennoy etiologii. *Med vestnik Severnogo Kavkaza*. 2017; 12 (1): 91-4. [Russian].
8. Shcherbakov DA, i dr. Nekotorye morfometricheskie pokazateli verkhnechelyustnoy pazukhi v norme. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017; 4: 44-7. [Russian] https://doi.org/10.17116/otorino201782444-47.
9. *Osteoporoz.* Pod red OM Lesnyak, LI Benevolenskoy. M: GEOTAR-Media, 2010. 272 s. [Russian].
10. Rebrova OYu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*. M: MediaSfera, 2002. 312 s. [Russian].
11. *Patent 21342 Belarus*, (51) MPK (2006.01) G 09B 23/28; A 61 F 2/28 (21) a 20131569 (22) 2013.12.24. (71). Sposob modelirovaniya eksperimentalnogo khronicheskogo sinusita verkhnechelyustnoy pazukhi u krolika. Pokhodenko-

Chudakova IO, Surin AV, Gerasimovich AI. Zayavl 24.12.2013; opubl. 30.10.2017. Afitsyyny byuleten. Vynakhodstva, karysnyya madeli, pramyslovyya ўzory. 2017; 5 (118): 131. [Russian].

12. Shestakova VG, Banin VV, Bazhenov DV. Osobennosti novoobrazovaniya granulyatsionnoy tkani v posloynoy khirurgicheskoy rane pri stimulyatsii angiogeneza neovaskulgenom. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2015; 15 (3): 140. [Russian].
13. Shchetinin EV, Sirak SV, Koshel IV. Patofiziologicheskoe issledovanie osobennostey posttravmaticheskikh protsessov tkaney verkhnechelyustnoy pazukhi v eksperimente na zhivotnykh. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 3: 53. [Russian].
14. Kim JW, Cho KM, Park SH, Park SR, Lee SS, Lee SK. Chronic maxillary sinusitis caused by root canal overfilling of Calcipex II. *Restor Dent Endod*. 2014; 39 (1): 63-7. PMID: 24516832. PMCID: PMC3916508. doi: 10.5395/rde.2014.39.1.63.
15. *Guide for the core and Use of Laboratory Animals.* Revised: National Academy Press. Washington DC, 2011. 220 p. Available from: https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf.
16. Kamigaki Y, Sato I, Yosue T. Histological and radiographic study of human edentulous and dentulous maxilla. *Anat Sci Int.* 2017; 92 (4): 470-82. PMID: 27067228. doi: 10.1007/s12565-016-0344-z.
17. Roux Ed.Ch. *The living skeleton*. Wolters Kluwer Health. Les Laboratories Servier; Rueuil Malmaison, 2007. 113 p.
18. Sirak SV, Arutyunov AV, Shchetinin EV. Clinical and morphological substantiation of treatment of odontogenic cysts of the maxilla. *Res J of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sci.* 2014; 5 (5): 682-90.
19. Xi J, Yuan JE, Si XA. Simulation study of electric-guided delivery of 0.4 μm monodisperse and polydisperse aerosols to the ostiomeatal complex. *Comput Biol Med.* 2016; 72: 1−12. PMID: 26969803. doi: 10.1016/j.compbiomed.2016.03.001.

УДК 616. 216. 1-002.2-092. 4

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО СИНУСИТУ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ НА ОСНОВІ МОРФОМЕТРИЧНИХ ДАНИХ

Сурін А. В., Походенько-Чудакова І. О.,
Герасимович А. І., Адольф Е. В.

Резюме. Мета роботи – дослідити динаміку морфометричних змін в процесі моделювання хронічного синуситу верхньощелепної пазухи і визначити її відповідність даному діагнозу, що і слугуватиме оцінкою якості запропонованої експериментальної моделі. Дослідження виконали на 12 самцях кроликів, яким було відтворено моделі хронічного синуситу верхньощелепної пазухи.

Терміни морфометричних досліджень були наступними: 14 діб, 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці, що визначено відповідно до періодів репаративної регенерації кісткової тканини, а також відповідно до змін, що відбуваються в слизовій оболонці, яка вистилає верхньощелепну пазуху. Морфометрію здійснювали за стандартною методикою серійних зрізів з підрахунком клітин запального інфільтрату (сегментоядерних лейкоцитів, еозинофільних гранулоцітов, лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагів, гігантських багатоядерних клітин), а також числа елементів судинного русла і фібробластів, що відображають процеси репаративної регенерації.

Результати дозволяють зробити висновок, що запропонований спосіб створення експериментальної моделі хронічного синуситу верхньощелепної пазухи відповідає клінічній ситуації, коли при порушенні технології ендодонтичного лікування пломбувальний матеріал виходить в просвіт синуса або під слизову оболонку, що вистилає його. Це підтверджує адекватність і якість розробленої експериментальної моделі, визначаючи її придатність для дослідження ефективності при вдосконаленні відомих і розробці нових методів лікування хронічного синуситу верхньощелепної пазухи.

Ключові слова: експериментальна модель, хронічний синусит, верхньощелепна пазуха, морфометрія.

UDC 616. 216. 1-002.2-092. 4

Evaluation of the Experimental Model Quality of the Chronic Sinusitis of the Maxillary Sinus Based on Morphometry Data

Surin A. V., Pohodenko-Chudakova I. O.,
Gerasimovich A. I., Adolf E. V.

Abstract. *The purpose of this work* is to investigate the dynamics of morphometric changes in the process of modeling chronic sinusitis of the maxillary sinus and to determine its compliance with this diagnosis, that will be a quality assessment of the proposed experimental model.

Materials and Methods. The study was performed on 12 male rabbits, which were established models of chronic sinusitis of the maxillary sinus. Time morphometric studies were as follows: 14 days, 1 month, 2 months,

3 months determined in accordance with the periods of reparative regeneration of bone tissue, and also in accordance with the changes occurring in the mucosa lining the maxillary sinus. Morphometry was performed by the standard technique of serial sections by counting inflammatory cell infiltrate (segmented leukocytes, eosinophilic granulocytes, lymphocytes, plasma cells, macrophages, giant multinucleated cells) and the number of elements in the vasculature and fibroblasts, reflecting the reparative regeneration processes.

Then, all the obtained data were processed using the methods of medical statistics and the Statistics 10.0 program package. To assess the change in cell populations at different stages of observation, the Kraskel-Wallis criterion (H) was used. Counting was performed in 96 fields of vision.

Results and Discussion. The results allow concluding that the offered method of creation of experimental model of chronic sinusitis of the maxillary sinus corresponded to the clinical situation when the violation of the technology of endodontic treatment filling material entered into the lumen of the sinus or under the mucous membrane lining it. This confirms the adequacy and quality of the developed experimental model, determining its suitability for studies of the effectiveness of the improvement of known and development of new treatments for chronic sinusitis of the maxillary sinus.

Conclusions. Everything listed above both clinically, and morphologically corresponds to signs of chronic inflammatory process, and, therefore, confirms adequacy and quality of the developed experimental model, defining its suitability for an efficiency research at improvement known and development of new methods of treatment of a chronic sinusitis of a maxillary sinus.

Keywords: experimental model, chronic sinusitis, maxillary sinus, morphometry.

Стаття надійшла 26.12.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.038
УДК 617-089.844:57.084.1

Хвісюк О. М., Павлов О. Д., Пастух В. В.

ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ КІСТКОВИХ ІМПЛАНТАТІВ НА ОСНОВІ ПОЛІЛАКТИДУ В РІЗНІ ТЕРМІНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

slegg190887@gmail.com

У статті розглядається питання лабораторної оцінки впливу на організм біодеградуючих імплантатів на основі полілактиду при введенні в стегнову кістку експериментальним щурам на різних термінах спостереження. У якості імплантатів були використані композитний матеріал лише на основі полілактиду, а також на основі полілактиду, гідроксиапатиту та трикальційфосфату.

Дослідним тваринам (n = 40) був нанесений кістковий дефект в ділянці діафізу стегнової кістки. Після цього першій групі щурів (n = 20) було проведено імплантацію композитного матеріалу, виготовленого з полілактиду, другій групі (n = 20) – матеріалу, виготовленого з полілактиду, гідроксиапатиту і трикальційфосфату. В сироватці крові тварин на 30, 90, 180 та 360 добу після імплантації досліджували глікопротеїни, сіалові кислоти, ходроїтинсульфати, активність АлАТ і АсАТ, лужної фосфатази, γ-глутамілтранспептидази, білірубін, сечовину та креатинін.

Вміст глікопротеїнів через 30 днів після імплантації композитного матеріалу на основі полілактиду був збільшений на 39,9%, хондроїтинсульфатів – на 67,1%, активність лужної фосфатази – на 67,4% порівняно з контрольною групою. Через 90 днів вміст глікопротеїнів був зменшений на 30,6% порівняно з 30-ю добою імплантації і не відрізнявся від показника в контрольній групі. Вміст хондроїтинсульфатів знизився на 12,0%, активність лужної фосфатази – на 24,9% порівняно з 30-ю добою імплантації і залишалися підвищеними порівняно з контрольною групою. Біохімічні показники функціонального стану печінки та нирок не змінювались упродовж спостереження після імплантації. Вміст глікопротеїнів у групі щурів, яким було імплантовано композитний матеріал на основі полілактиду, гидроксиапатиту і трикальційфосфату, збільшився на 29,0%, хондроїтинсульфатів – на 46,8%, активність лужної фосфатази – на 47,1% порівняно з показниками контрольної групи. На 90 добу вміст глікопротеїнів знизився на 21,3%, хондроїтинсульфатів – на 18,0%, активність лужної фосфатази – на 15,7% порівняно з 30-ю добою після імплантації. Біохімічні маркери стану нирок та печінки під час експерименту не були зміненими порівняно з контрольною групою тварин. Також було встановлено, що у щурів обох груп на 180 та 360 добу після імплантації вміст біохімічних показників в сироватці крові не відрізнявся від контрольної групи. Проте слід відзначити, що вміст глікопротеїнів на 30 добу після імплантації у I групі щурів був вище на 8,4%, хондроїтинсульфатів та активність лужної фосфатази – на 13,8% порівняно з показниками у II групі. На 90 добу лише вміст хондроїтинсульфатів був збільшений на 22,3% порівняно з показником на 30 добу після імплантації.

Таким чином, регенеративно-запальний процес у кістковій тканині мав більш легкий перебіг у другій групі щурів, яким в якості імплантату використовували композитний матеріал на основі полілактиду, гидроксиапатиту і трикальційфосфату порівняно із застосуванням лише полілактиду.

Ключові слова: щури, полілактид, імплантати, глікопротеїни, хондроїтинсульфати, лужна фосфатаза, токсичність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося у рамках теми науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клітинно-молекулярні механізми запалення, асоційованого із хронічними захворюваннями», № державної реєстрації 015U001186.

Вступ. Дослідження в області біосумісних матеріалів є одним з актуальних напрямків сучасної медицини. Ці матеріали призначені для контакту з середовищем живого організму, повинні мати комплекс необхідних біологічних і фізико-механічних властивостей. Одним із пластичних матеріалів, який можна використовувати для виготовлення імплантатів в сучасній ортопедії є полілактид [1–3]. Полілактид – біорезорбтивний біосумісний поліефір, мономером якого є молочна кислота. У медицині полілактид використовують як основу для

виробництва резорбуючих біоматеріалів, посилюючих репарацію кістки, а також як матрицю для транспортування лікарських речовин [4, 5]. Разом з тим, тривали дослідження щодо використання полілактиду як основи пластин для полімерного остеосинтезу при травмах середньої та нижньої зон лицьового скелету. Одночасно з клінічним застосуванням полімерів, ведеться експериментальна робота щодо вивчення особливостей матеріалу, його міцності, термінів резорбції та можливості використання в інших формах [6]. Таким чином, можна вважати актуальним напрям досліджень щодо встановлення впливу імплантатів на основі полілактиду на організм експериментальних тварин.

Мета дослідження – провести лабораторну оцінку впливу на організм біодеградуючих імплантатів на основі полілактиду при введенні в стегнову кістку експериментальним щурам на різних термінах спостереження.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводились з 2014 по 2017 рр. на базі кафедри травматології, анестезіології та військової хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти та відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (свідоцтво про атестацію № 100–287/2015 від 20.11.2015 р). Експерименти на тваринах були виконані у віварії Харківської медичної академії післядипломної освіти з додержанням правил гуманного відношення до експериментальних тварин та асептики згідно «Європейської конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». В проведеному нами дослідженні у якості імплантатів були використані композитний матеріал лише на основі L-полімолочної кислоти (полілактиду), гідроксиапатиту та трикальційфосфату у співвідношенні 70:10:20. Експеримент було проведено на 40 білих лабораторних щурах-самцях, вік тварин – 6 місяців, маса тіла – 240 ± 25 г. Контрольну групу тварин складали інтактні щури (n = 5). Дослідним тваринам (n = 40) був нанесений кістковий дефект в ділянці діафізу стегнової кістки. Після цього першій групі щурів (n = 20) було проведено імплантацію композитного матеріалу, виготовленого з полілактиду, другій групі (n = 20) – матеріалу, виготовленого з полілактиду, гідроксиапатиту і трикальційфосфату. У тварин відбирали кров через 30, 90 та 180 діб після імплантації. В крові тварин на 30, 90, 180 та 360 добу після імплантації досліджували наступні біохімічні показники: глікопротеїни, сіалові кислоти, ходроїтинсульфати, активність АлАТ і АсАТ, лужної фосфатази, γ-глутамілтранспептидази (ГГТП), білірубін, сечовина та креатинін [5–7]. Статистичний аналіз

Таблиця 1 – Біохімічні маркери сироватки крові щурів після імплантації композитного матеріалу на основі полілактиду – I група (Me, 25% – 75%)

Біохімічні маркери	Контрольна група, n = 5	Доба після імплантації			
		30	90	180	360
Глікопротеїни, г/л	1,38 1,27–1,42	1,93 * 1,90–2,07	1,34 ◊ 1,30–1,42	1,36 1,32–1,40	1,40 1,33–1,42
Сіалові кислоти, ммоль/л	2,05 1,95–2,23	2,10 1,93–2,20	2,00 1,93–2,15	2,13 2,05–2,23	2,10 1,96–2,18
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,310 0,278–0,333	0,518 * 0,508–0,578	0,456 *◊ 0,416–0,499	0,305 0,275–0,313	0,303 0,281–0,309
Активність АлАТ, U/L	40,0 34,0–46,0	41,0 38,3–42,5	40,5 35,2–42,8	39,0 36,9–41,5	40,0 36,0–42,5
Активність АсАТ, U/L	205,0 194,0–212,5	205,0 199,5–210,5	202,0 196,5–205,0	207,0 200,0–212,0	202,0 192,5–208,0
Лужна фосфатаза, U/L	350,0 306,0–363,0	586,0 * 567,5–607,5	440,0 *◊ 418,0–487,0	340,0 317,5–371,0	324,0 302,5–347,0
Активність ГГТП, U/L	4,40 3,40–5,10	4,00 3,60–5,00	4,20 3,90–5,00	4,70 4,30–5,00	4,40 4,10–4,90
Білірубін, мкмоль/л	3,30 2,95–3,60	3,10 2,90–3,30	3,05 2,98–3,35	3,20 2,99–3,51	3,23 3,10–3,55
Сечовина, ммоль/л	4,20 3,85–4,55	4,10 3,95–4,35	4,40 3,93–4,47	4,10 4,01–4,41	4,20 4,04–4,58
Креатинін, мкмоль/л	63,0 54,5–74,0	66,0 60,5–69,0	69,0 60,0–71,0	59,0 56,5–71,0	66,0 60,0–71,5

Примітки: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з контрольною групою, $p<0,05$; ◊ – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками на 30 добу, $p<0,05$.

даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп тварин у динаміці проводилося за непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентілів (%25 –%75) [8].

Результати досліджень та їх обговорення. Під час аналізу результатів дослідження крові було встановлено, вміст глікопротеїнів через 30 днів після імплантації композитного матеріалу на основі полілактиду був збільшений на 39,9%, хондроїтинсульфатів – на 67,1%, активність лужної фосфатази – на 67,4% порівняно з контрольною групою. Через 90 днів вміст глікопротеїнів був зменшений на 30,6% порівняно з 30-ю добою імплантації і не відрізнявся від показника в контрольній групі. Вміст хондроїтинсульфатів знизився на 12,0%, активність лужної фосфатази – на 24,9% порівняно з 30-ю добою імплантації і залишалися підвищеними порівняно з контрольною групою. Біохімічні показники функціонального стану печінки та нирок не змінювались упродовж спостереження після імплантації **(табл. 1)**.

Вміст глікопротеїнів у групі щурів, яким було імплантовано композитний матеріал на основі полілактиду, гидроксиапатиту і трикальційфосфату, збільшився на 29,0%, хондроїтинсульфатів – на 46,8%, активність лужної фосфатази – на 47,1% порівняно з показниками контрольної групи. На 90 добу вміст глікопротеїнів знизився на 21,3%, хондроїтинсульфатів – на 18,0%, активність лужної фосфатази – на 15,7% порівняно з 30-ю добою після імплантації. Біохімічні маркери стану нирок та печінки під час експерименту не були зміненими порівняно з контрольною групою тварин **(табл. 2)**.

Також було встановлено, що у щурів обох груп на 180 та 360 добу після імплантації вміст біохімічних показників в сироватці крові не відрізнявся від контрольної групи. Проте слід відзначити, що вміст глікопротеїнів на 30 добу після імплантації у I групі щурів був вище на 8,4%, хондроїтинсульфатів та активність лужної фосфатази – на 13,8% порівняно з показниками у II групі. На 90 добу вміст лише вміст хондроїтинсульфатів був збільшений на 22,3% порівняно з показником на 30 добу після імплантації. Таким чином, регенеративно-запальний процес у кістковій тканині мав більш легкий перебіг у другій групі щурів, яким в якості імплантату використовували композитний матеріал на основі полілактиду, гидроксиапатиту і трикальційфосфату порівняно із застосуванням полілактиду.

Висновки

1. Вміст біохімічних маркерів регенеративно-запального процесу (глікопротеїни, хондроїтинсульфати, лужна фосфатаза) в сироватці крові щурів був нижче на 30 добу після імплантації в групі щурів, яким в якості імплантату використовували

Таблиця 2 – Біохімічні маркери сироватки крові щурів після імплантації композитного матеріалу на основі полілактиду, гидроксиапатиту і трикальційфосфату – II група (Me, 25% – 75%)

Біохімічні маркери	Контрольна група, n = 5	Доба після імплантації			
		30	90	180	360
Глікопротеїни, г\л	1,38 1,27–1,42	1,78 * 1,71–1,89	1,40 ◊ 1,38–1,42	1,39 1,36–1,43	1,42 1,36–1,43
Сіалові кислоти, ммоль/л	2,05 1,95–2,23	2,14 1,92–2,19	2,10 2,01–2,17	2,16 1,99–2,25	2,15 2,07–2,25
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,310 0,278–0,333	0,455 * 0,408–0,492	0,373 *◊ 0,358–0,406	0,305 0,289–0,320	0,301 0,293–0,317
Активність АлАТ, U/L	40,0 34,0–46,0	41,0 33,5–43,0	38,0 31,5–43,0	42,0 37,0–42,5	39,0 33,5–40,5
Активність АсАТ, U/L	205,0 194,0–212,5	203,0 200,0–212,0	200,0 196,5–210,5	207,0 200,0–210,0	205,0 199,0–211,5
Лужна фосфатаза, U/L	350,0 306,0–363,0	515,0 * 486,0–535,0	434,0 *◊ 408,5–452,5	325,0 314,0–353,5	337,0 329,0–366,5
Активність ГГТП, U/L	4,40 3,40–5,10	4,30 4,00–4,80	3,90 3,80–4,70	4,70 3,90–5,00	4,20 3,80–4,60
Білірубін, мкмоль/л	3,30 2,95–3,60	3,20 3,08–3,55	3,05 2,88–3,35	3,34 3,06–3,53	3,40 3,07–3,50
Сечовина, ммоль/л	4,20 3,85–4,55	4,40 4,28–4,45	4,15 3,98–4,33	4,00 3,93–4,48	4,30 4,00–4,46
Креатинін, мкмоль/л	63,0 54,5–74,0	66,0 62,5–70,5	63,0 59,0–72,0	60,0 57,5–69,5	64,0 61,5–71,0

Примітки: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з контрольною групою, $p<0,05$; ◊ – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками на 30 добу, $p<0,05$.

композитний матеріал на основі полілактиду, гідроксиапатиту і трикальційфосфату, що свідчить про більш легкий перебіг відновлення пошкодженої кісткової тканини.

2. Біохімічні маркери функціонального стану печінки (АлАТ, АсАТ, ГГТП, білірубін) та нирок (креатинін, сечовина) не змінювались порівняно з контрольною групою щурів, що свідчило про відсутність нефро- і гепатотоксичності використаних імплантатів у тривалих термінах спостереження.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Планується застосування біодеградуючого композитного матеріалу на основі полілактиду у клінічній ортопедії та травматології з метою підвищення ефективності лікування пацієнтів, які потребують хірургічного втручання з використанням імплантів.

References

1. Maiborodin IV, Kuznetsova IV, Beregovoi EA, et al. Reaction of rat tissues to implantation of lactic acid-based biodegradable polymer. *Bull Exp Biol Med*. 2014 Apr; 156 (6): 874-9. PMID: 24824720. doi: 10.1007/s10517-014-2473-5.
2. Bennett SM, Arumugam M, Wilberforce S, Enea D, Rushton N, Zhang XC, Best SM, Cameron RE, Brooks RA. The effect of particle size on the in vivo degradation of poly(d,l-lactide-co-glycolide)/α-tricalcium phosphate micro- and nanocomposites. *Acta Biomater*. 2016 Nov; 45: 340-8. PMID: 27567963. doi: 10.1016/j.actbio.2016.08.046.
3. Cheng Y, Gao B, Liu X, Zhao X, Sun W, Ren H, Jiang Wu. In vivo evaluation of an antibacterial coating containing halogenated furanone compound-loaded poly(l-lactic acid) nanoparticles on microarc-oxidized titanium implants. *Int J Nanomedicine*. 2016 Mar 30; 11: 1337-47. PMCID: PMC4821396. doi: 10.2147/IJN.S100763.
4. Mehdikhani-Nahrkhalaji M, Fathi MH, Mortazavi V, Mousavi SB, Akhavan A, Haghighat A, Hashemi-Beni B, Razavi SM, Mashhadiabbas F. Biodegradable nanocomposite coatings accelerate bone healing: In vivo evaluation. *Dent Res J (Isfahan).* 2015 Jan-Feb; 12 (1): P. 89-99. PMCID: PMC4336978. https://doi.org/10.4103/1735-3327.150342.
5. Gulcu A, Akman A, Demirkan AF, Yorukoglu AC, Kaleli I, Bir F. Fosfomycin addition to poly(D,L-Lactide) coating does not affect prophylaxis efficacy in rat implant-related infection model, but that of gentamicin does. *PLoS One*. 2016 Nov 2; 11(11): e0165544. PMCID: PMC5091905. doi: 10.1371/journal.pone.0165544.
6. Freire AR, Rossi AC, Queiroz TP, Gulinelli JL, Souza FÁ, Margonar R, Garcia-Júnior IR, Hochuli-Vieira E, Okamoto R. Histometric analysis of bone repair in bone-implant interface using a polylactic/polyglycolic acid copolymer associated with implants in rabbit tibia. *J Oral Implantol*. 2012 Sep; 38 Spec No: 449-57. PMID: 21142786. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00102.
7. Timoshenko OP, Voronina LM, Kravchenko VM, ta in. *Klinichna biokhimiya: navchalniy posibnik*. Kharkiv: Zoloti Storinki, 2003. 239 s. [Ukrainian].
8. Kamyshnikov VS. *Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika*. Spravochnik v 2–kh t. Minsk: Interservis, 2003. Vol 1. 495 s. [Russian].
9. Morozenko DV, Leontyeva FS. Metodi doslidzhennya markeriv metabolizmu spoluchnoyi tkanini u suchasniy klinichniy ta eksperimentalniy meditsini. *Molodiy vcheniy: naukoviy zhurnal*. 2016; 2 (29): 168-72. [Ukrainian].
10. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*: Per s angl. M: Praktika, 1998. 459 s. [Russian].

УДК 617-089.844: 57.084.1

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ КРЫС КОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА В РАЗНЫЕ СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ

Хвисюк А. Н., Павлов А. Д., Пастух В. В.

Резюме. В статье рассматривается вопрос лабораторной оценки воздействия на организм биодеградирующих имплантатов на основе полилактида при введении в бедренную кость экспериментальным крысам на различных сроках наблюдения.

Материалы и методы. В качестве имплантатов были использованы композитные материалы только на основе полилактида, а также на основе полилактида, гидроксиапатита и трикальцийфосфата. Опытным животным (n = 40) был нанесен костный дефект в области диафиза бедренной кости. После этого первой группе крыс (n = 20) было проведено имплантацию композитного материала, изготовленного из полилактида, второй группе (n = 20) – материала, изготовленного из полилактида, гидроксиапатита и трикальцийфосфата.

Результаты и их обсуждение. В сыворотке крови животных на 30, 90, 180 и 360 сутки после имплантации исследовали гликопротеины, сиаловые кислоты, ходроитинсульфаты, активность АлАТ и АсАТ, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы, билирубин, мочевину и креатинин. Содержание гликопротеинов через 30 дней после имплантации композитного материала на основе полилактида было увеличено на 39,9%, хондроитинсульфатов – на 67,1%, активность щелочной фосфатазы – на 67,4% по сравнению с контрольной группой. Через 90 дней содержание гликопротеинов было снижено на 30,6% по сравнению с 30 сутками после имплантации и не отличалось от показателя в контрольной группе. Содержание хондроитинсульфатов снизилось на 12,0%, активность щелочной фосфатазы – на 24,9% по сравнению с 30 сутками после имплантации и оставались повышенными по сравнению с контрольной

группой. Биохимические показатели функционального состояния печени и почек не менялись на протяжении наблюдения после имплантации. Содержание гликопротеинов в группе крыс, которым был имплантирован композитный материал на основе полилактида, гидроксиапатита и трикальцийфосфата, увеличился на 29,0%, хондроитинсульфатов – на 46,8%, активность щелочной фосфатазы – на 47,1% по сравнению с показателями контрольной группы. На 90 сутки содержание гликопротеинов снизилось на 21,3%, хондроитинсульфатов – на 18,0%, активность щелочной фосфатазы – на 15,7% по сравнению с 30 сутками после имплантации. Биохимические маркеры состояния почек и печени во время эксперимента не были изменены по сравнению с контрольной группой животных. Также было установлено, что у крыс обеих групп на 180 и 360 сутки после имплантации содержание биохимических показателей в сыворотке крови не отличалось от контрольной группы. Однако следует отметить, что содержание гликопротеинов на 30 сутки после имплантации в первой группе крыс было выше на 8,4%, хондроитинсульфатов и активность щелочной фосфатазы – на 13,8% по сравнению с показателями во второй группе. На 90 сутки только содержание хондроитинсульфатов было увеличено на 22,3% по сравнению с показателем на 30 сутки после имплантации.

Выводы. Таким образом, регенеративно-воспалительный процесс в костной ткани имел более легкое течение во второй группе крыс, которым в качестве имплантата использовали композитный материал на основе полилактида, гидроксиапатиту и трикальцийфосфата по сравнению с применением только полилактида.

Ключевые слова: крысы, полилактид, имплантаты, гликопротеины, хондроитинсульфаты, щелочная фосфатаза, токсичность.

UDC 617-089.844: 57.084.1

Laboratory Assessment of the Polylactide Bone Implants Impact on Rats at Different Observation Terms

Khvysiuk O. M., Pavlov O. D., Pastukh V. V.

Abstract. The article deals with the issues of laboratory assessment of the effect of biodegradable implants based on polylactide when inserted into the femoral bone of experimental rats at different observation periods. Implants used composite material only based on polylactide, as well as based on polylactide, hydroxyapatite and tricalcium phosphate.

Materials and Methods. Experimental animals (n = 40) had a bone defect in the diaphysis region of the femur. The first group of rats (n = 20) carried out an implantation of a composite material made of polylactide, the second group (n = 20) took the material made of polylactide, hydroxyapatite and tricalcium phosphate. We studied glycoproteins, sialic acids, chondroitinsulfates, ALT and AST, alkaline phosphatase, γ-glutamyltranspeptidase, bilirubin, urea and creatinine in blood serum of the rats at 30, 90, 180 and 360 days after implantation.

Results and Discussion. The content of glycoproteins was increased by 39.9%, chondroitin sulfates – by 67.1%, alkaline phosphatase activity – by 67.4%, compared to the control group, after 30 days of implanting the composite material based on polylactide. After 90 days, the content of glycoproteins was reduced by 30.6% compared to the 30th day of implantation and did not differ from the indicator in the control group. The content of chondroitinsulfates decreased by 12.0%, alkaline phosphatase activity – by 24.9% compared to the 30th day of implantation and remained elevated compared to the control group. The biochemical parameters of the liver and kidney functional state did not change during follow-up after implantation. The content of glycoproteins in the group of rats, which had been implanted composite material, based on polylactide, hydroxyapatite and tricalcium phosphate, increased by 29.0%, chondroitinsulfates – by 46.8%, alkaline phosphatase activity – by 47.1% compared with the control group. At 90 days, the content of glycoproteins decreased by 21.3%, chondroitinsulfates – by 18.0%, alkaline phosphatase activity – by 15.7% compared with the 30th day after implantation. Biochemical markers of kidney and liver during the experiment were not altered compared to the control group of animals. It was also found that in rats of both groups at 180 and 360 days after implantation, the content of biochemical parameters in blood serum did not differ from the control group. However, it should be noted that the content of glycoproteins at 30 days after implantation in the first group of rats was higher by 8.4%, chondroitin sulfates and alkaline phosphatase activity – by 13.8% compared to those in second group. For 90 days, content only chondroitin sulfate content was increased by 22.3% compared to the 30th day after implantation.

Conclusions. Thus, the regenerative-inflammatory process in the bone tissue was better in the second group of rats, which used a composite material based on polylactide, hydroxyapatite and tricalcium phosphate as an implant in comparison with using polylactide as an implant.

Keywords: rats, polylactide, implants, glycoproteins, chondroitinsulfates, alkaline phosphatase, toxicity.

Стаття надійшла 15.12.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.043
УДК 611.835.5.013.018-053.15

Хмара Т. В., Григор'єва П. В.

ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВОГО ГАЛУЖЕННЯ СТЕГНОВОГО НЕРВА У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

khmara.tv.6@gmail.com

За допомогою методу анатомічного препарування встановлено особливості внутрішньом'язового розподілу м'язових гілок поперекового сплетення і стегнового нерва у плодів 4–7 місяців. Виявлено, що до великого поперекового м'яза від поперекового сплетення відходять 6–13 гілок, які перетинають м'язові пучки під різними кутами, при цьому внутрішньом'язові галуження зосереджені переважно в межах проксимальних відділів м'яза. Розподіл м'язових гілок (2–7) від стегнового нерва у товщі клубового м'яза нерівномірний, галуження нервів сконцентровані переважно в межах верхньої і середньої третин м'яза. Між окремими розгалуженнями нервів у межах верхніх двох третин клубового м'яза та у присередніх відділах великого поперекового м'яза виявляються сполучні гілки. До кравецького м'яза від стегнового нерва відходить, як правило, тільки один нервовий стовбурець, що входить у черевце м'яза в межах його верхньої третини та розгалужується на 4–11 гілок. До прямого м'яза стегна переважно відходять передня і задня гілки, що входять у товщу черевця м'яза переважно в ділянці його верхньої, рідше середньої, третини. Передня гілка віддає за магістральним типом 2–9 гілок, а задня гілка галузиться як за магістральним, так і за розсипним, типами і віддає 2–6 гілок. Найкраще сегментарний тип розподілу нервів виражений у присередньому широкому м'язі і гірше, – в бічному широкому м'язі, а в проміжному широкому м'язі сегментарності в розподілі нервів не виявлено. У присередньому широкому м'язі переважає розсипний тип галуження, а в бічному і проміжному широких м'язах внутрішньом'язові нерви галузяться за змішаним типом. У двох плодів до середньої третини черевця правого довгого привідного м'яза прямували 1–2 м'язові гілки від стегнового нерва, які у його товщі галузилися за змішаним типом. Іннервацію гребінного м'яза забезпечують гілка від стегнового нерва і передня гілка затульного нерва.

Ключові слова: стегновий нерв, поперекове сплетення, м'язові гілки, топографія, плід, людина.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафедр анатомії людини ім. М. Г. Туркевича (зав. – проф. В. В. Кривецький) і кафедри анатомії, топографічної анатомі та оперативної хірургії (зав. – проф. О. М. Слободян) ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини», № державної реєстрації 0115U002769.

Вступ. Пацієнти, які звертаються за медичною допомогою у зв'язку з періодично виникаючими асиметричним онімінням і / або парестезіями в ділянці таза і нижніх кінцівках, в більшості випадків страждають на тунельні невропатії, які зумовлені компресією і порушенням мікроциркуляції периферійних нервів в анатомічно вузьких волокнистих і волокнисто-кісткових каналах (тунелях). Тунельні невропатії, що відносяться за класифікацією до мононевропатій, складають 1/3 уражень периферійних нервів. Існує мультифакторіальна природа виникнення тунельних невропатій: для розвитку цього захворювання необхідна генетична схильність, а для його прояву – дія різних екзо- і ендогенних факторів. До останніх відносяться анатомічні варіанти будови кісток, зв'язок і периферійних нервів, а до екзогенних – механічні та інфекційні фактори [1].

Синдром стегнового нерва спостерігається в 1–5% усіх випадків ізольованого ураження нервів. Крім того, великий спектр захворювань (травми, пухлини, запалення, дегенерації) може призводити до ураження стегнового нерва [2]. Частими причинами компресії стегнового нерва є спазм і крововиливи у великий поперековий м'яз, а нейропатія лівого стегнового нерва може виникнути при його пошкодженні під час операції на лівих нирці і сечоводі, а травма правого стегнового нерва іноді трапляється при апендектомії [5–11]. Схильність до частого залучення стегнового нерва в патологічний процес обумовлена його топографо-анатомічними особливостями, які створюють умови для розвитку

компресії його стовбура на різних рівнях [2, 4]. Опубліковані численні спостереження випадків ураження стегнового нерва внаслідок об'ємного процесу (гематоми, пухлини тощо) в клубово-поперековому м'язі [5].

Особливості розгалужень нервів у товщі м'язів тазового пояса і стегна мають як теоретичне, так і важливе практичне значення, оскільки під час виконання оперативних втручань слід враховувати не тільки типову топографію гілок поперекового і крижового сплетень, але й особливості розгалуження нерва у товщі конкретного м'яза та його можливі анатомічні варіанти. Передусім важливо мати уяву про напрямок внутрішньом'язових нервів при міопластиці, щоб викроюючи клапоть, здійснювати розріз паралельно їх ходу. Особливості внутрішньом'язового галуження нервів у м'язах тазового пояса і стегна слід враховувати при проведенні міопластичних операцій на м'язах нижньої кінцівки [3]. Проте, в доступних джерелах наукової літератури ми не зустріли відомостей про особливості галуження стегнового нерва у клубово-поперековому, кравецькому і гребінному м'язах, а також чотириголовому м'язі стегна у плодів людини різного віку.

Метою роботи було встановлення особливостей топографії м'язових гілок поперекового сплетення і стегнового нерва у плодів людини 4–7 місяців.

Об'єкт і методи дослідження. Макроскопічне дослідження внутрішньом'язового розподілу м'язових гілок поперекового сплетення і стегнового нерва у товщі деяких м'язів таза і стегна проведено на 28 препаратах плодів людини 81,0–270,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД). Дослідження препаратів плодів масою 500,0 г і більше проведено у Чернівецькій обласній комунальній медичній установі «Патологоанатомічне бюро» згідно з договором про співпрацю. Для дослідження також використані препарати плодів 4–7 місяців із музею кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Робота була проведена відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р; з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.).

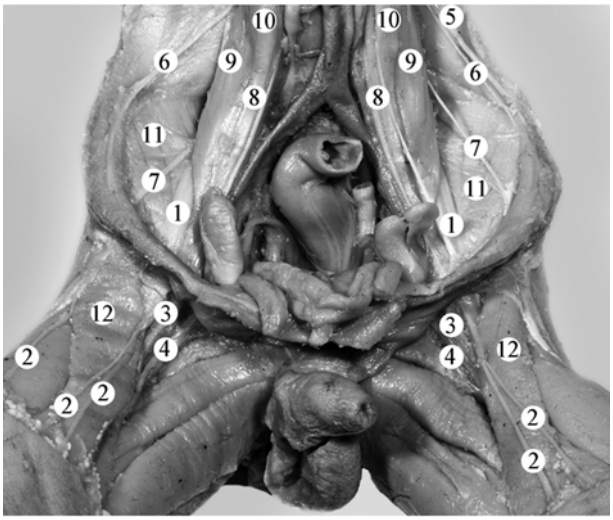


Рис. 1. Гілки поперекового сплетення плода 220,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 1,8^{x}:

1 – стегновий нерв; 2 – м'язові гілки стегнового нерва; 3 – стегнова артерія; 4 – стегнова вена; 5 – клубово-підчеревний нерв; 6 – клубово-пахвинний нерв; 7 – бічний шкірний нерв стегна; 8 – статево-стегновий нерв; 9 – великий поперековий м'яз; 10 – малий поперековий м'яз; 11 – клубовий м'яз; 12 – кравецький м'яз

Результати дослідження та їх обговорення. У досліджених плодів великий поперековий м'яз прилягає до тіл поперекових хребців, пройшовши межову лінію таза з'єднується з клубовим м'язом, утворюючи клубово-поперековий м'яз, який прикріплюється до малого вертлюга стегнової кістки. Стегновий нерв починається 2–3 гілками, що утворені волокнами II–IV, і частково I, поперекових спинномозкових нервів, які формують єдиний стовбур, який спочатку розміщується позаду великого поперекового м'язу. Далі стегновий нерв виходить з бічного краю великого поперекового м'яза та прямує між останнім і клубовим м'язом, вкритий при цьому клубовою фасцією. Поблизу пахвинної зв'язки стегновий нерв відхиляється медіально та переходить на присередню поверхню великого поперекового м'яза. До останнього від поперекового сплетення відходять від 6 до 13 гілок, які перетинають м'язові пучки під різними кутами. При цьому, гілки проникають у товщу великого поперекового м'яза у різних його місцях: або ближче до присереднього, або бічного країв м'яза з боку його задньої поверхні та галузяться за магістральним, та (або) розсипним типом і віддають незначну кількість тонесеньких гілок до передньої і задньої поверхонь м'яза. Внутрішньом'язові галуження зосереджені переважно в межах проксимальних відділів великого поперекового м'яза, поширюючись у каудальному напрямку вони сягають верхнього краю клубового м'яза. У присередніх відділах великого поперекового м'яза між окремими гілками нервів виявляються сполучні гілки, що зумовлюють формування дрібнопетлистого сплетення.

При цьому на своєму шляху стегновий нерв віддає від 2 до 7 нервових стовбурців до передньої

поверхні клубового м'яза, що входять у його внутрішньотазову частину. Слід зауважити, що ці стовбурці вступають у товщу клубового м'яза вздовж вертикальної лінії, яка проведена посередині між присереднім і бічним краями м'яза. Вище зазначені стовбурці прямують у товщу клубового м'яза у латерокаудальному напрямку, перетинаючи його м'язові пучки під гострим, або наближеним до прямого, кутом і галузяться як за магістральним, так і за розсипним типом. Характерним є те, що розподіл нервів у товщі клубового м'яза нерівномірний, галуження нервів сконцентровані переважно в межах верхньої і середньої третин м'яза. При цьому в межах нижньої третини клубового м'яза галуження нервів практично відсутні, тільки в поодиноких випадках (3 плоди) виявлено 1–2 тонесенькі гілки в цій частині м'яза. У більшості досліджених плодів між окремими розгалуженнями нервів у межах верхніх двох третин клубового м'яза спостерігаються внутрішньом'язові сполучні гілки.

Стегновий нерв нижче пахвинної зв'язки проходить через нервово-м'язову затоку, в ділянці якої, або дещо дистальніше пахвинної зв'язки віддає м'язові гілки, що іннервують м'язи передньої групи стегна та гребінний м'яз; передні шкірні гілки, а також підшкірний нерв, який проходить у привідному каналі. На стегні стегновий нерв розміщується у стегновому трикутнику, латеральніше стегнових артерії і вени **(рис. 1)**. Викликає зацікавленість той факт, що до кравецького м'яза від стегнового нерва відходить, як правило, тільки один нервовий стовбурець, що входить у черевце м'яза в межах його верхньої третини. У товщі кравецького м'яза нервовий стовбурець розгалужується на 4–11 низхідних гілок, які розміщені паралельно одна до одної, і розгалужуються в нижніх двох третинах черевця м'яза. Галуження нервів у межах верхньої третини черевця кравецького м'яза мають переважно висхідний напрямок. У поодиноких випадках виявляються тонесенькі додаткові нервові стовбурці, що прямують до проксимального і дистального сухожилків кравецького м'яза. Зазначимо, що нами не виявлено сегментарного типу розподілу нервів у товщі кравецького м'яза, тобто розміщення внутрішньом'язових нервів не відповідає топографії внутрішньом'язових артерій.

Чотириголовий м'яз стегна складається з прямого м'яза стегна, бічного, проміжного і присереднього широких м'язів. Від стегнового нерва до прямого м'яза стегна переважно відходять дві гілки: передня і задня, що входять під гострим кутом у товщу черевця м'яза переважно в ділянці його верхньої, рідше середньої, третини. Передня гілка віддає за магістральним типом 2–9 гілок, які розміщуються у товщі прямого м'яза стегна між м'язовими пучками. Задня гілка галузиться як за магістральним, так і за розсипним, типами і віддає від 2 до 6 гілок. При цьому галуження передньої і задньої

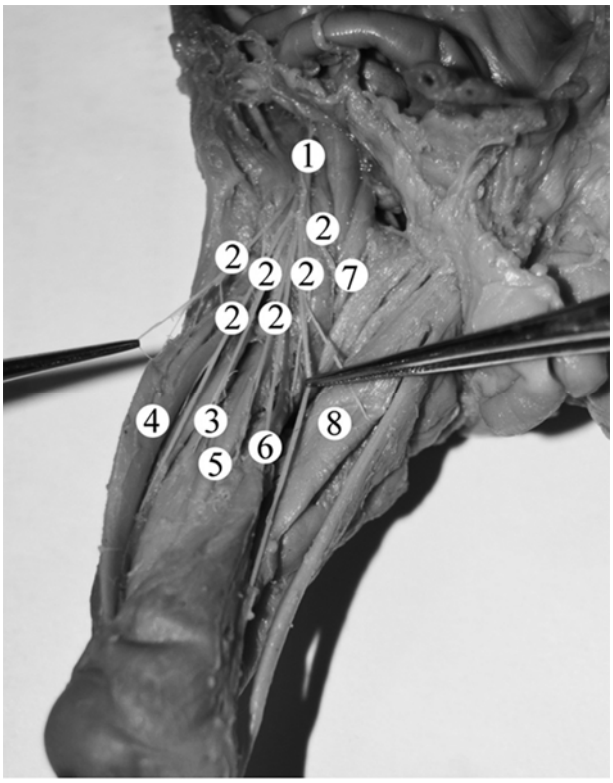


Рис. 2. Іннервація м'язів правого стегна у плода 205,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Макропрепарат. Зб. 2,2^{x}:

1 – стегновий нерв; 2 – м'язові гілки стегнового нерва; 3 – прямий м'яз стегна; 4 – бічний широкий м'яз; 5 – проміжний широкий м'яз; 6 – присередній широкий м'яз; 7 – гребінний м'яз; 8 – довгий привідний м'яз

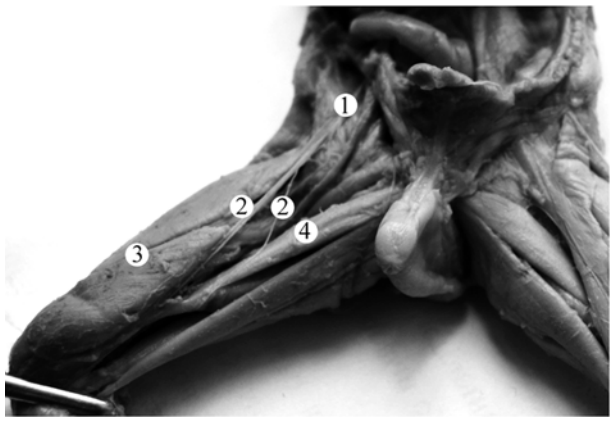


Рис. 3. Іннервація м'язів правого стегна у плода 160,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Макропрепарат. Зб. 2,1^{x}:

1 – стегновий нерв; 2 – м'язові гілки стегнового нерва; 3 – чотириголовий м'яз стегна; 4 – довгий привідний м'яз

гілок стегнового нерва не з'єднуються між собою. Щодо галужень стегнового нерва у черевцях широких м'язів, то слід відмітити, що гілки стегнового нерва входять у ці м'язи в межах їх верхньої і середньої третин **(рис. 2)**.

Встановлено, що найкраще сегментарний тип розподілу нервів виражений у присередньому широкому м'язі і гірше, – в бічному широкому м'язі, а в проміжному широкому м'язі сегментарності в розподілі нервів не виявлено. Від стегнового нерва до бічного широкого м'яза прямують, як правило, від 4 до 8 м'язових гілок, до проміжного широкого м'яза – 1–3 гілки і до присереднього широкого м'яза – 2–4 м'язові гілки. В останньому переважає розсипний тип галуження, а в бічному і проміжному широких м'язах внутрішньом'язові нерви галузяться за змішаним типом.

У двох випадках (плоди 160,0 і 205,0 мм ТКД) від стегнового нерва до середньої третини задньої поверхні черевця правого довгого привідного м'яза прямували 1–2 м'язові гілки **(рис. 2, рис. 3)**, які у товщі м'яза галузилися за змішаним типом.

Іннервацію гребінного м'яза забезпечують гілка від стегнового нерва і передня гілка затульного нерва. При цьому, в товщі гребінного м'яза не виявлено зв'язків між галуженнями стегнового і затульного нервів.

Висновки. Гілки стегнового нерва входять у товщу м'язів під гострим кутом щодо поздовжньої осі м'яза. Ворота вступу гілок стегнового нерва, як правило, знаходяться в ділянці верхньої третини, рідше – середньої третини, черевця м'яза та розміщуються як на його передній, так і на задній поверхнях.

У товщі м'язів передньої групи стегна галуження стегнового нерва розміщені нерівномірно. В картині внутрішньом'язового галуження стегнового нерва можна виділити три типи: розсипний, магістральний і змішаний. Характер внутрішньом'язового розподілу нервів залежить від будови і функції м'яза. У кравецькому м'язі розгалужується найбільша кількість внутрішньом'язових нервів.

Між окремими розгалуженнями нервів у межах верхніх двох третин клубового м'яза та у присередніх відділах великого поперекового м'яза виявляються сполучні гілки.

В іннервації довгого привідного м'яза можуть брати участь м'язові гілки стегнового нерва.

Існують морфологічні передумови можливого виникнення компресії або травматизації стегнового нерва: в ділянці клубово-поперекового м'яза, нижче пахвинної зв'язки і в ділянці привідного каналу Гунтера.

Особливості внутрішньом'язового галуження стегнового нерва слід враховувати при проведенні міопластичних операцій на м'язах нижньої кінцівки.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження засвідчує потребу подальшого з'ясування особливостей внутрішньом'язового галуження нервів поперекового сплетення у плодів 8–10 місяців і новонароджених людини. Отримані дані щодо іннервації гребінного м'яза від двох джерел дозволяють зробити припущення про те, що цей м'яз розвивається з двох різних зачатків.

References

1. Barinov AN. Kompleksnoe lechenie tonnelnyih nevropatiy tazovogo poyasa pri patologii poyasnichnogo otdela pozvonochnika. *Lechaschiy vrach*. 2013; 7: 87-92. [Russian].
2. Zimakova TV. Klinicheskie variantyi sindroma bedrennogo nerva. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 1 (66): 75-80. [Russian].
3. Pryshliak AM, Reminetskyi BYa, Stakhurska IO, Shchur OM. Deiaki varianty krovopostachannia ta innervatsii sidnychnoi ta zadnoi stehnovoi dilianok u plodiv. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2016; 26: 92-4. [Ukrainian].
4. Al-Ajmi A, Rousseff RT, Khuraibet AJ. Iatrogenic Femoral Neuropathy: Two Cases and Literature Update. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2010; 12 (2): 66-75. https://doi.org/10.1097/CND.0b013e3181f3dbe7.
5. Bilanovic D, Zdravkovic D, Randjelovic T, Tosković B, Gačić J. Lesion of the femoral nerve caused by a hydatid cyst of the right psoas muscle. *Srp Arh Celok Lek*. 2010; 138: 502-5. https://doi.org/10.2298/SARH1008502B.
6. Burke NG, Walsh M, O'Brien T, Synnott K. Diagnostic gait pattern of a patient with longstanding left femoral nerve palsy. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2010; 18 (3): 382-4. PMID: 21187558. DOI: 10.1177/230949901001800327.
7. Kuo LJ, Penn IW, Feng SF, Chen CM. Femoral neuropathy after pelvic surgery. *J Chin Med Assoc*. 2004; 67 (12): 644-6. PMID: 15779491.
8. Kurt S, Kaplan Y, Karaer H, Erkorkmaz U. Femoral nerve involvement in diabetics. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 375-9. PMID: 19364365. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02502.x.
9. Murphy CL, Meaney JFM, Rana H, McCarthy EM, Howard DMB, Cunnane GMB. Giant Iliopsoas Bursitis. *J Clin Rheumatol*. 2010; 16: 83-5. https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181d072bb.
10. Rubin DI. Diseases of plexus. *Continuum. Lifelong Learning Neurol*. 2008; 14 (3): 156-79. https://doi.org/10.1212/01.CON.0000324129.85559.74.
11. Van Veer H, Coosemans W, Pirenne J, Monbaliu D. Acute femoral neuropathy: a rare complication after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42: 4384-8. PMID: 21168704. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.07.013.

УДК 611.835.5.013.018-053.15

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВЕТВЛЕНИЯ БЕДРЕННОГО НЕРВА У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

Хмара Т. В., Григорьева П. В.

Резюме. С помощью метода анатомического препарирования установлены особенности внутримышечного распределения мышечных ветвей поясничного сплетения и бедренного нерва у плодов 4–7 месяцев. Обнаружено, что к большой поясничной мышце от поясничного сплетения отходят 6–13 ветвей, пересекающие мышечные пучки под разными углами, при этом внутримышечные ветвления сосредоточены преимущественно в пределах проксимальных отделов мышцы. Распределение мышечных ветвей (2–7) от бедренного нерва в толще подвздошной мышцы неравномерное, ветвление нервов сконцентрированы преимущественно в пределах верхней и средней третей мышцы. Между отдельными разветвлениями нервов в пределах верхних двух третей подвздошной мышцы и в медиальных отделах большой поясничной мышцы обнаруживаются соединительные ветви. К портняжной мышце от бедренного нерва отходит, как правило, только один нервный стволик, что входит в брюшко мышцы в пределах его верхней трети и разветвляется на 4–11 ветвей. К прямой мышце бедра преимущественно отходят передняя и задняя ветви, входящие в толщу брюшка мышцы преимущественно в области его верхней, реже средней, трети. Передняя ветвь отдает по магистральному типу 2–9 ветвей, а задняя ветвь ветвится как по магистральному, так и по рассыпному, типам и отдает 2–6 ветвей. Лучше сегментарный тип распределения нервов выражен в медиальной широкой мышце и хуже – в латеральной широкой мышце, а в промежуточной широкой мышце сегментарности в распределении нервов не обнаружено. В медиальной широкой мышце преобладает рассыпной тип ветвления, а в латеральной и промежуточной широких мышцах внутримышечные нервы ветвятся по смешанному типу. У двух плодов к средней трети брюшка правой длинной приводящей мышцы направлялись 1–2 мышечные ветви от бедренного нерва, которые в его толще ветвились по смешанному типу. Иннервацию гребенчатой мышцы обеспечивают ветвь от бедренного нерва и передняя ветвь запирательного нерва.

Ключевые слова: бедренный нерв, поясничное сплетение, мышечные ветви, топография, плод, человек.

UDC 611.835.5.013.018-053.15

Features of the Intramuscular Femoral Nerve Branching in Human Fetuses

Khmara T. V., Hryhorieva P. V.

Abstract. Patients seeking medical care due to periodically arising asymmetric numbness and/or paresthesiae in the pelvic area and lower limbs tend to suffer from tunnel neuropathies caused by compression and impairment of the microcirculation of peripheral nerves in anatomically narrow fibrous and fibro-osseous canals (tunnels). Tunnel neuropathies constitute 1/3 of lesions in the peripheral nerves. We have not found any information on the features of the femoral nerve branching in the iliopsoas, sartorius and pectineus muscles, as well as in the quadriceps femoris in human fetuses of different ages.

The purpose of the study was to establish the features of the topography of muscular branches in the lumbar plexus and in the femoral nerve of human fetuses aged 4–7 months.

Materials and methods. Macroscopic examination of the intramuscular distribution of the muscular branches of the lumbar plexus and the femoral nerve in the thickness of some pelvic and femoral muscles was carried out on 28 specimens of human fetuses with 81.0–270.0 mm of crown-rump length (CRL).

Results and discussion. Using the method of anatomical preparation, we established features of the intramuscular distribution of the muscular branches in the lumbar plexus and femoral nerve in 4–7 month-old fetuses. It was also found out that 6–13 branches arise from the lumbar plexus towards the psoas major muscle crossing the muscular fascicles at different angles and, at the same time, the intramuscular branches tend to be concentrated within proximal sections of the muscle. The distribution of muscle branches (2–7) from the femoral nerve in the stratum of the iliac muscle is uneven, the branching of the nerves is concentrated mainly within the upper and middle third of the muscle. As a rule, only one nervous trunk, which enters the muscle belly within its upper third and branches out into 4–11 branches, goes away to the sartorius muscle from the femoral nerve. The front and back branches, which enter the thickness of the muscular belly predominantly in the region of its upper, rarely middle third, go to the rectus femoris muscle. The anterior branch gives 2–9 branches in the main pattern, and the posterior one is branched out both in the main and in the scattered patterns and gives 2–6 branches. The segmental type of the nerve distribution is best expressed in the medial vastus muscle and the worst – in the lateral vastus muscle, while there was no segmental distribution of nerves in the intermediate

vastus muscle. In the medial vastus muscle the scattered pattern of branching prevails, while in the lateral and intermediate vastus muscles, the intramuscular nerves branch out in a mixed type. In two fetuses 1–2 muscular branches were heading to the medial third of the belly of the right long adductor muscle, which branched out in a mixed pattern in its depth. The pectineus muscle is innervated by a branch from the femoral nerve and the anterior branch of the obturator nerve.

Conclusions. The branches of the femoral nerve enter the thickness of the muscles at an acute angle relative to the longitudinal axis of the muscle. The hilum for the femoral nerve entrance, as a rule, are in the area of the upper third, less frequently in the middle third of the muscular belly and are placed on both its anterior and posterior surfaces.

In the thickness of the muscles of the femur anterior group the branching of the femoral nerve is unevenly distributed. In the picture of the intramuscular branching of the femoral nerve, three patterns can be distinguished: scattered, main and mixed. The nature of the intramuscular distribution of the nerves depends on the muscle's structure and function. The largest number of intramuscular nerves branch out in the sartorius muscle.

There are connecting branches between separate branches of the nerves within the upper two-thirds of the iliac muscle and in the paramedian parts of the psoas major muscle.

The muscular branches of the femoral nerve can be involved in the innervation of the long abductor muscle.

There are morphological preconditions for the possible occurrence of compression or trauma of the femoral nerve: in the area of the iliopsoas muscle, below the inguinal ligament and in the area of the Hunter's abductor canal.

Features of the intramuscular branching of the femoral nerve should be taken into account when conducting myoplastic operations on the muscles of the lower limb.

Keywords: femoral nerve, lumbar plexus, muscular branches, topography, human being.

Стаття надійшла 10.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.049
УДК 615.272:[616.12-005.4-008.64:612.22

Вовк К. В.[1], Сокруто О. В.[1], Николенко Е. Я.[1], Мартыненко М. В.[1], Николенко Е. Е.[1], Кратенко А. С.[1], Кандыба В. П.[1], Ларичева Л. В.[1], Александрова Н. К.[1], Беляева Л. В.[1], Летик И. В.[2]

ТРИМЕТАЗИДИН В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА: ЕДИНИЧНЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

[1]Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина
[2]Харьковский национальный медицинский университет, Украина
vovkkira1970@gmail.com

Вопросы взаимозаменяемости лекарственных средств – это наиболее сложные вопросы фармацевтического рынка. За последние несколько лет затраты на данную статью расходов выросли в пять раз, в связи с чем часто возникает проблема приверженности пациента назначенной терапии. В современной клинической практике из множества метаболических препаратов свою эффективность доказал триметазидин. Основные метаболические эффекты триметазидина включают: угнетение окисления СЖК, усиление окисления глюкозы и повышение синтеза АТФ, нормализацию трансмембранных ионных потоков, уменьшение образования свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена, уменьшение внутриклеточного ацидоза. Эти эффекты обеспечивают способность триметазидина улучшать обмен мембранных фосфолипидов, снижать пассивную проницаемость мембран, а также повышать их устойчивость к гипоксическому повреждению в условиях гибернации миокарда, что и проявляется в усилении действия пролонгированных нитратов.

Ключевые слова: триметазидин, гипоксия, ишемическая болезнь сердца

Введение. Вопросы взаимозаменяемости лекарственных средств – это наиболее сложные вопросы фармацевтического рынка. За последние несколько лет затраты на данную статью расходов выросли в пять раз, в связи с чем часто возникает проблема приверженности пациента назначенной терапии. Проблема взаимозаменяемости лекарственных средств (ЛС) в настоящее время обсуждается довольно активно на самых разных уровнях, и в нашей стране, и за рубежом. Она имеет как чисто терапевтическую, так и довольно актуальную экономическую подоплеку. Трактовка понятия «взаимозаменяемость ЛС» очень сильно зависит от мнения разных специалистов и опыта применения ими ЛС. Воспроизведенное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства. Проблема эквивалентности воспроизведенных ЛС (дженериков) стоит достаточно остро ввиду большого количества на рынке препаратов различных производителей. Перед врачом стоит нелегкий выбор: дженерик или оригинальный препарат? И если дженерик, то какой именно, ведь их так много. Будет ли лечение дженерическим препаратом настолько же эффективно и безопасно, как лечение оригинальным препаратом? На эти вопросы очень важно ответить при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Судьба этих больных, составляющих существенную часть контингента, наблюдаемого врачами, во многом зависит от адекватности проводимого амбулаторного лечения, от качества и своевременности диагностики тех клинических форм болезни, которые требуют оказания больному неотложной помощи или срочной

госпитализации. По статистике в мире от сердечно -сосудистых заболеваний умирает 48% населения, повышенное кровяное давление вызывает 51% смертей от инсультов и 45% случаев ишемической болезни сердца (по данным ВОЗ на 2016 г.). В терапии ИБС используются антиангинальные препараты: нитраты, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел). В настоящее время важное место в лечении ИБС занимают препараты метаболического действия, которые нацелены на улучшение утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии [1].

В современной клинической практике из множества метаболических препаратов свою эффективность доказал триметазидин. За счет этого препарата метаболизм в миокарде переключается с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Триметазидин, способствуя синтезу большего количества молекул АТФ на 1 потребляемую молекулу кислорода, улучшает баланс между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением, предотвращает развитие приступов стенокардии. Устранение дефицита внутриклеточного уровня АТФ, возникающего в условиях ишемии миокарда, составляет основу кардиопротективного действия препарата. Кроме того, триметазидин активно участвует в утилизации сохраняющихся жирных кислот, стимулируя обмен фосфолипидов в сарколемме. Результатами этого являются уменьшение накопления свободных жирных кислот и создание благоприятных условий для восстановления структурной целостности клеточных мембран [2]. Восстановление фосфолипидных мембран и уменьшение накопления жирных кислот в цитоплазме препятствуют повреждению и дисфункции миокарда, а также развитию опасных нарушений ритма. Кроме того, триметазидин уменьшает внутриклеточный ацидоз, препятствует образованию свободных радикалов, оказывающих в условиях ишемии повреждающее действие на клеточные мембраны.

Оценке антиангинальной эффективности триметазидина посвящено много исследований. Так, P. Sellier показал, что на фоне лечения данным препаратом у 32 больных с ИБС достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке, и повысился порог ишемии по данным нагрузочных тестов: объем выполненной работы (+25%, p = 0,012), продолжительность нагрузки (+114 с, p = 0,016) и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии (+90 с, p = 0,034) [3]. S. Passeron продемонстрировал достоверное увеличение объема выполненной работы (+62%) и значительное уменьшение количества приступов стенокардии в неделю (-64%) у больных со стабильной стенокардией, получавших монотерапию триметазидином при отсутствии каких-либо изменений показателей гемодинамики и побочных эффектов [4].

В многоцентровом двойном слепом исследовании TEMS сопоставлялась антиангинальная эффективность пропранолола в дозе 120 мг/сут и триметазидина 60 мг/сут в течение 3-х мес. У 149 больных стабильной стенокардией оба препарата статистически достоверно снижали число приступов стенокардии за неделю, повышали толерантность к физической нагрузке, но триметазидин не менял двойного произведения (произведение частоты сердечных сокращений на систолическое АД). При холтеровском мониторировании ЭКГ было установлено, что при лечении триметазидином (в отличие от пропранолола) статистически достоверно уменьшалось число эпизодов ишемии миокарда в ранние утренние часы, т.е. в тот период, когда наиболее велик риск внезапной коронарной смерти и инфаркта миокарда [5].

В другом исследовании изучали влияние триметазидина на нарушение локальной сократимости миокарда по данным стресс-эхокардиографии с добутамином. Нарушение локальной сократимости миокарда является более ранним признаком ишемии миокарда, чем изменения на ЭКГ. Результаты эхокардиографии (увеличение индекса подвижности стенок левого желудочка (ЛЖ)) свидетельствуют о том, что триметазидин в отличие от плацебо достоверно уменьшал ишемию миокарда во время фармакологической пробы. Более того, на фоне приема триметазидина увеличились время инфузии (p = 0,019) и доза добутамина (p = 0,003). Это позволяет предположить, что триметазидин защищает миокард от повреждения во время ишемии [6].

В исследовании A. Michaelides и соавт. у 53 пациентов со стабильной стенокардией сравнивалась эффективность триметазидина (60 мг/сут) и изосорбида динитрата (40 мг/сут), назначаемых дополнительно к пропранололу (120 мг/сут) при недостаточной эффективности предшествующей терапии последним. По результатам исследования получены следующие результаты: комбинация пропранолола с триметазидином достоверно в большей степени, чем комбинация пропранолола и изосорбида динитрата, уменьшает количество приступов стенокардии (63%, p < 0,01 и 31%, p < 0,01 соответственно) и улучшает показатели велоэргометрии (время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм возросло на 81 с (p < 0,05), время до развития болевого синдрома увеличилось до 125 с (p<0,05) по сравнению с аналогичными показателями при монотерапии. Отмечены

хорошая переносимость триметазидина и отсутствие влияния на параметры гемодинамики. Результаты этого исследования показали большую эффективность комбинации пропранолола и триметазидина, чем эффективность пропранолола и изосорбида динитрата – двух препаратов, обладающих гемодинамическим механизмом действия [7].

В исследовании S. Levy было установлено, что у пациентов со стабильной стенокардией, принимавших дилтиазем и триметазидин в течение 6 мес., толерантность к физической нагрузке через 1 мес. комбинированной терапии была значительно выше, чем у пациентов, получавших дилтиазем и плацебо [8]. В многоцентровом исследовании TRIMPOL-1 показано, что комбинированная терапия стандартными антиангинальными препаратами (нитраты, β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов) и триметазидином у пациентов со стабильной стенокардией продолжительностью 4 нед. приводила к значительному увеличению общей продолжительности нагрузочного теста (тредмил), времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, уменьшению частоты коронарных болей. Кроме того, на фоне приема триметазидина существенно уменьшается потребность в нитроглицерине [9].

M. Marzilli и соавт. в обзоре 23 крупных рандомизированных двойных слепых исследований (1378 пациентов со стабильной стенокардией) показали большую эффективность триметазидина по сравнению с плацебо по влиянию на количество приступов стенокардии и таблеток нитроглицерина в неделю ($p < 0,0001$), а также повышение толерантности к физической нагрузке – произошло увеличение времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ($p = 0,0002$). Триметазидин оказался эффективным при лечении стабильной стенокардии как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антиангинальными препаратами, обладающими гемодинамическим механизмом действия. При сочетании триметазидина с традиционной терапией ИБС выявлен аддитивный эффект триметазидина, что дает дополнительные преимущества больным на фоне сохранения безопасности лечения [10].

Накоплена достаточно убедительная доказательная база по эффективности триметазидина при лечении пациентов со стабильной стенокардией, поэтому триметазидин был включен как в рекомендации комитета экспертов Всеукраинского научного общества кардиологов, так и в рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии как полноправный препарат для лечения стенокардии.

И.И. Шапошник и Н.В. Введенская проанализировали эффективность Предизина у пациентов с ИБС, развившейся на фоне нормального артериального давления. В исследовании принимали участие 80 пациентов с ИБС. Они были рандомизированы на 2 группы. Основную группу составили 40 пациентов с ИБС, у которых отсутствовала артериальная гипертензия (АГ). В контрольную группу вошли 40 пациентов с ИБС на фоне предшествовавшей АГ. Предизин назначался в дозе 35 мг 2 р./сут в течение 4–6 мес. В качестве антиангинальных препаратов назначались метопролол в дозе 25–100 мг/сут и бисопролол – 2,5–10,0 мг/сут (путем титрования дозы в основной группе), изосорбид динитрат в дозе 20–40 мг/сут. Следует отметить, что половина пациентов основной группы из-за снижения АД плохо переносила лечение и получала препараты в менее эффективных дозировках. По результатам исследования были сделаны выводы:

На фоне приема Предизина у пациентов с ИБС и без АГ приступы стенокардии в течение недели возникали достоверно реже, чем у пациентов с ИБС и АГ.

Предизин уменьшал частоту регистрации ишемических изменений на ЭКГ и при нагрузочных пробах у пациентов обеих групп с незначительным преимуществом в группе с ИБС без АГ.

У пациентов с ИБС без АГ в отсутствие возможности применения препаратов гемодинамического действия в эффективных дозировках в качестве препарата, уменьшающего клинические проявления ИБС, следует отдавать предпочтение триметазидину пролонгированного действия (Предизину) [11].

Выбор лекарственного препарата врачом должен в первую очередь основываться на клинических данных. Это касается выбора препарата внутри класса, выбора лекарственной формы и, особенно, выбора между оригинальным препаратом и дженериком (или между двумя дженериками). Обследование проводилось в условиях КЗОЗ «Харьковская поликлиника №26» врачом кардиологом.

Цель работы: изучить возможность усиления антиангинальной эффективности пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией путем их комплексного применения с триметазидином, обладающим метаболической активностью.

Материал и методы исследования. Были обследованы 42 пациента в возрасте 52–72 лет с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК), длительность (более 6 мес.) принимающих пролонгированные препараты нитроглицерина (дикор лонг 40–60 мг/сут). Пациенты методом простой рандомизации были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы($n = 22$) на фоне продолжающейся в прежних дозах терапии

нитратами в течение 2 мес. принимали триметазидин (ТОВ «Фарма Старт», Украина). Тридуктан МВ принимали в суточной дозе 35 мг 2 раза в день. В контрольную группу входили 20 больных, принимавших плацебо. У всех больных на фоне приема постоянной суточной дозы пролонгированных нитратов, традиционного образа жизни и неизменной физической активности методом парных велоэргометрий оценивали физическую толерантность с расчетом пороговой мощности (ПМ) и объема выполненной работы (ВР) на последнем этапе нагрузки, учитывали суточную частоту ангинозных приступов, количество потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина. Исходно, через 1 и 2 месяца лечения, а также через 1 и 2 месяца после окончания приема триметазидина проводилось суточное холтеровское мониторирование с оценкой частоты, продолжительности периодов ишемии и суммарного интеграла смещения сегмента ST, а также отношение суточного количества болевых/безболевых периодов ишемии. Обращала на себя внимание высокая распространенность курения и артериальной гипертонии. Исходно на фоне антиангинальной терапии нитратами, как в основной, так и в контрольной группах выявлена сниженная толерантность к физической нагрузке (ПМ – 74,6 ± 6,9 Вт и 71,7 ± 5,2 Вт, соответственно). При этом отмечено 8,1 ± 0,4 и 8,7 ± 0,4 периодов ишемии в сутки в основной и контрольной группах, соответственно, и продолжительностью 767,7 ± 22,1 сек/сут и 839,7 ± 20,2 сек/сут, соответственно. Суммарный интеграл смещения сегмента ST составил, соответственно – 197 ± ± 5,1 мВ×сек/сут и 211,4 ± 6,9 мВ×сек/сут. Отношение болевых/безболевых периодов ишемии в сутки в основной группе составило 1,86 ± 0,12, в контрольной – 1,97 ± 0,15. Полученные результаты свидетельствовали о недостаточной антиангинальной эффективности потребляемых больными пролонгированных нитратов. Анализ результатов исследования показал, что в основной группе больных наблюдалось статистически значимое повышение ПМ: через 1 мес. – на 32,3%, через 2 мес. – на 37,4% ($p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем и при сравнении с контрольной группой по критерию $\chi 2$).

Проведенные исследования полностью соответствуют законодательству Украины и отвечают принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины (подтверждено заключением комиссии по биоэтике, протокол №3, 2006 г). Со всеми участниками исследования было подписано "Информированное согласие" на проведение исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. При длительном применении нитратов довольно быстро развивается резистентность к проводимой терапии, и увеличение дозы препарата при этом существенно ситуацию не изменяет. По современным взглядам, пролонгируемые нитраты оказывают свой вазодилатирующий эффект за счет образовавшегося под их действием экзогенногооксида азота, который вырабатывается эндотелием и затем обеспечивает релаксацию сосудов [12]. Также хорошо известно, что при ИБС развитие резистентности к нитратам и нарушения тонуса сосудов связаны с активацией процессов свободнорадикального окисления, приводящей к снижению активности антиоксидантных ферментов. Доказанное свойство триметазидина оказывать положительное действие на уменьшение образования свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена, а также способность регулировать активность ключевого этапа энергетического метаболизма миокарда – бета- окисления свободных жирных кислот, по-видимому, и являются факторами, объясняющими усиление антиангинальной эффективности пролонгируемых нитратов у больных стабильной стенокардией. Триметазидин легко проникает через клеточные мембраны, так как находится в неионизированном состоянии при физиологических значениях pH. Биодоступность триметазидина – 90%, так как после приема внутрь он практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гистогематические барьеры, связь с белками плазмы крови – 16%, выводится почками (около 60% – в неизмененном виде). Триметазидин блокирует окисление свободных жирных кислот (СЖК), подавляя активность 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ), тем самым уменьшая образование ацетил-КоА и НАДН, способствует разблокированию пируватдегидрогеназы и переключению энергетического метаболизма миокарда на утилизацию глюкозы путем более «рентабельного» получения энергии – гликолиза (анаэробное расщепление глюкозы в цикле Кребса) [13]. Избыток СЖК, поступающих в кардиомиоциты, в этих условиях направляется на синтез фосфолипидов, что обусловливает мембранопротекторные свойства триметазидина. Основные метаболические эффекты триметазидина включают: 1) угнетение окисления СЖК; 2) усиление окисления глюкозы и повышение синтеза АТФ ;3) нормализацию трансмембранных ионных потоков 4) уменьшение образования свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена; 5) уменьшение внутриклеточного ацидоза. Эти эффекты обеспечивают способность триметазидина улучшать обмен мембранных фосфолипидов, снижать пассивную проницаемость мембран, а также повышать их устойчивость к гипоксическому повреждению в

условиях гибернации миокарда, что и проявляется в усилении действия пролонгированных нитратов.

Выводы. Назначение дженерика триметазидина (Тридуктан МВ) в суточной дозе 35 мг 2 раза в день больным ИБС стабильной стенокардией напряжения увеличивает физическую толерантность принимающих пролонгированные нитраты, уменьшает развитие резистентности к ним. Применение указанного препарата улучшает клиническое течение стенокардии и повышает антиангинальную эффективность пролонгированных нитратов при их длительном применении.

В дальнейшем необходимо изучить влияние триметазидина на эффективность лечения больных после инвазивных вмешательств на сердце и другие заболевания внутренних органов.

References

1. Rylova NV, Oganezova LG. Rol trimetazidina v lechenii stabilnoy stenokardii. *RMZh*. 2012; 5: 1–3. [Russian]
2. Shevchenko AO. *Metabolicheskaya terapiya pri IBS*. Idoctor Mart, 2012. s 10–1. [Russian].
3. Sellier P. Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990; 4: 822–3. PMID: 2093375. https://doi.org/10.1007/BF00051286.
4. Passeron J. Clinical efficacy of trimetazidine instable angina pectoris. *Press Med*. 1986; 15: 1775–8.
5. Detry L, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine a new concept in the treatment of angina. Companson with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine. Europen Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994; 37: 279–88. PMID: 8198938. PMCID: PMC1364760. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x.
6. Lu C, Dabrovwski P, Fragass G, Chierchia SL. Effect of trimetazidine on ischemic left ventricular dusfunction. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 848–901. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00500-1.
7. Michaeldes AP, Spiropoulos K, Dimopoulos V. Antianginal efficacy of the combination of the trimetazidine – propranalol compared with isocorbide dinitrate – propranolol in patients with stable angina. *Clin Drugs Invest*. 1997; 13: 8–14. https://doi.org/10.2165/00044011-199713010-00002.
8. Levy S. Intérêt de l'association de la trimétazidine (vastarel 20 mg) au diltiazem (tildiem 60 mg) dans l'angor d'effort stable. Etude multicentrique à double insu contre placebo. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1995; 44 (4): 203-12. PMID: 7632029.
9. Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochenska M, et al. Efficacite et tolerance de la trimetazidine, antiangoreux metabolique, en association avec un antiangoreux hemodynamique dans l'angor d'effort stable. TRIMPOL I une etude multicentrique. *Presse Med*. 2000; 29: 533-8.
10. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a metaanalysis of randomized double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis*. 2003; 14 (2): 171–9. PMID: 12655281. DOI: 10.1097/01.mca.00000 62799.53287.82.
11. Shaposhnik NN, Vvedenskaya NV. Analiz effektivnosti trimetazidina prolongirovannogo deystviya v lechenii ishemicheskoy bolezni serdtsa, razvivsheysya na fone normalnogo arterialnogo davleniya. *Farmateka*. 2012; 17: 64–6. [Russian].
12. Zadionchenko VS, Shekhyan GG, Bogatyreva KM, Snetkova AA, Yalymov AA. Terapevticheskaya effektivnost trimetazidina u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa. *RMZh*. 2012; 1: 548–53. [Russian].
13. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27 (11): 1341–81. PMID: 16735367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl001.

УДК 615.272:[616.12-005.4-008.64:612.22

ТРИМЕТАЗИДИН В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ: ОДИНИЧНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Вовк К. В., Сокруто О. В., Ніколенко Є. Я., Мартиненко М. В., Ніколенко О.Є., Кратенко А. С., Кандиба В. П., Ларичева Л. В., Александрова Н . К., Бєляєва Л. В., Летік І. В.

Резюме. Питання взаємозамінності лікарських засобів – це найбільш складні питання фармацевтичного ринку. За останні кілька років витрати на цю статтю зросли в п'ять разів, у зв'язку з чим часто виникає проблема прихильності пацієнта призначеної терапії. У сучасній клінічній практиці з безлічі метаболічних препаратів свою ефективність довів триметазидин. Основні метаболічні ефекти триметазидину включають: пригнічення окислення СЖК, посилення окислення глюкози та підвищення синтезу АТФ, нормалізацію трансмембранних іонних потоків, зменшення утворення вільних радикалів, недоокислених продуктів обміну, зменшення внутрішньоклітинного ацидозу. Ці ефекти забезпечують здатність триметазидину покращувати обмін мембранних фосфоліпідів, знижувати пасивну проникність мембран, а також підвищувати їх стійкість до гипоксическом пошкодження в умовах глибокого сну міокарда, що і проявляється в посиленні дії пролонгованих нітратів.

Ключові слова: триметазидин, гіпоксія, ішемічна хвороба серця.

UDC 615.272:[616.12-005.4-008.64:612.22

Trimetazidine in the Family Doctor Practice: a Single Look at the Problem

Vovk K. V., Sokruto O. V., Nikolenko E. Y., Martynenko M. V., Nikolenko E. E., Kratenko A. S., Kandyba V. P., Laricheva L. V., Alexandrova N. K., Belyaeva L. V., Letik I. V.

Abstract*.* Questions of medicine interchangeability are the most difficult questions on the pharmaceutical market. Over the past few years, these expenses have increased five times. That is why there often comes the question of patient's adherence to the prescribed therapy. The problem of the interchangeability of drugs is currently being discussed quite actively at various levels, both in our country and abroad. It has both a purely therapeutic and quite relevant economic background.

Materials and methods. According to the world statistics, 48% of the population die from cardiovascular diseases, high blood pressure causes 51% of stroke deaths and the rate mortality from coronary heart disease is 45% of cases (according to WHO data for 2016). In the therapy of IHD, the following antianginal drugs are used: nitrates, beta-adrenoblockers, calcium antagonists, antithrombotic drugs (acetylsalicylic acid, clopidogrel). Currently, an important place in the IHD treatment takes metabolism drugs aimed at improving the myocardium oxygen utilization in conditions of ischemia. A fairly convincing evidence base for the effectiveness of trimetazidine in the treatment of patients with stable IHD has been accumulated, so trimetazidine was included both in the recommendation of the committee of experts of the All-Ukrainian Scientific Society of Cardiology and in the recommendation of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of stable angina as a full-blown drug for the IHD treatment.

Results and discussion. Assignment of trimetazidine generic tridetazidine (Tricuktan MB) at a daily dose of 35 mg twice a day to patients with ischemic heart disease with stable angina exertion increases the physical tolerance of long-acting nitrates, reduces the development of resistance to them.

The main metabolic effects of trimetazidine include: 1) inhibition of SFA oxidation; 2) enhancement of glucose oxidation and increase in ATP synthesis; 3) normalization of transmembrane ionic streams; 4) reduction in the free radicals formation, under-oxidized metabolic products; 5) decrease in intracellular acidosis. These effects ensure the ability of trimetazidine to improve the metabolism of membrane phospholipids, to reduce the passive permeability of membranes, and to increase their resistance to hypoxic damage in conditions of myocardial hibernation, which is manifested in the enhancement of the action of prolonged nitrates.

Conclusions. The use of this drug improves the clinical course of angina and increases the antianginal effectiveness of prolonged nitrates for long-term use. In the future, it is necessary to study the effectiveness of trimetazidine in treatment of patients after invasive heart and other diseases of internal organs.

Keywords: trimetazidine, hypoxia, ischemic heart disease.

Стаття надійшла 20.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.055
УДК 616.27-005.8-07:616-003.725

Гільова Я. В.

БІОМАРКЕР МІОКАРДІАЛЬНОГО СТРЕСУ SST2 У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА З ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТА ST

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ», Харків, Україна

yahilova@gmail.com

Метою роботи стало вивчення асоціації sST2 з клініко-анамнестичними, морфофункціональними та біохімічними чинниками, що можуть впливати на перебіг гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (ГІМпST) та післяінфарктного періоду.

Обстежено 103 пацієнта на ГІМпST, 75 (72,8%) чоловіків та 28 (27,2%) жінок, у середньому віці (61,85±12,23) років. Дослідження sST2 проводили імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Presage ST2 Assay», Critical Diagnostics, США.

Більш високий рівень sST2 був виявлений у жінок (p = 0,04), значно більший його рівень виявлено у жінок віком до 60 років, ніж у чоловіків того ж віку (p = 0,031). Відсутність значущих відмінностей в рівнях sST2 у чоловіків і жінок старше 60 років (p = 0,671) вирівнює обидві статі в схильності до серцевого ремоделювання. У пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв/1,73 м^2, виявлено достовірно вищий рівень sST2 (p = 0,024), позитивний кореляційний зв'язок між рівнем sST2 та рівнем креатиніну крові (r = 0,37, P = 0,001), а також негативний кореляційний зв'язок між sST2 та ШКФ (r = -0,35, P = 0,0001). Виявлено також позитивний кореляційний зв'язок між рівнем sST2 та віком (r = 0,27, P = 0,007), розміром лівого передсердя (r = 0,27, P = 0,01), кінцево-систолічним об'ємом (r = 0,35, P = 0,001), кінцево-діастолічним розміром (r = 0,24, P = 0,02), кінцево-систолічним розміром (r = 0,33, P = 0,001), та негативний кореляційний зв'язок з систолічним артеріальним тиском (r = –0,25, P = 0,009), діастолічним артеріальним тиском (r = –0,20, P = 0,04), фракцією викиду лівого шлуночку (r = –0,36, P = 0,0001).

Позитивний кореляційний зв'язок sST2 з показниками кардіогемодинаміки свідчить про наявність раннього ремоделювання міокарда лівого шлуночка. Підвищення рівня sST2 у жінок, що перенесли ГІМпST, підтверджує їх більшу вразливість до ішемічного пошкодження. Наявність асоціації sST2 у хворих з ГІМпST та порушенням функції нирок відображує їх ушкодження в гострому періоді ГІМпST.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST – ГІМпST, sST2.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Розробка сучасних моделей стратифікації ризику та визначення персоніфікованих профілактичних заходів виникнення раптової серцевої смерті у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому», № держ. реєстрації 0114U001167, шифр теми: 02/14.

Вступ. Не дивлячись на досягнуті успіхи в терапії гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та впровадження інвазивних методів лікування, смертність від нього залишається досить високою, а госпітальна смертність досягає 6-14% [9, 11].

Суттєвий вплив на якість лікування ГІМ має використання окремих біомаркерів з метою удосконалення діагностики та прогнозування перебігу захворювання. В останні роки велика увага приділяється біомаркеру ST2, що існує у вигляді мембран-пов'язаної (ST2L) і розчинної ізоформ (sST2). Його лігандом є ІЛ-33, що під час підвищеного навантаження тиском взаємодіє з ST2L, має кардіопротекторну дію – зменшує фіброзування міокарда, гіпертрофію кардіоміоцитів, апоптоз. У відповідь на стрес і пошкодження міокарда в кардіоміоцитах, фібробластах та ендотеліальних клітинах мікроваскулярної системи серцевого м'яза експресується sST2, котрий є «рецептором-приманкою» для ІЛ-33, порушує взаємодію з ST2L, зменшує їх кардіопротекторний ефект. Таким чином, збільшення продукції sST2 призводить до посилення гіпертрофії, фіброзу, апоптозу, патологічного ремоделювання міокарда і, як наслідок, відбувається зниження функціональної здатності міокарда і виникнення хронічної серцевої недостатності (ХСН) [6, 10].

У дослідженнях sST2 у хворих на ГІМпST його підвищений рівень при надходженні до стаціонару асоціювався зі збільшенням ризику смерті протягом 30 днів і серцевої недостатності, корелював з післяінфарктним ремоделюванням [13, 17].

Метою даної **роботи** стало вивчення асоціації sST2 з клініко-анамнестичними, морфофункціональними та біохімічними чинниками, що можуть впливати на перебіг ГІМпST та післяінфарктного періоду.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження включено 103 пацієнта на ГІМпST, з яких 75 (72,8%) чоловіків та 28 (27,2%) жінок, середній вік склав (61,85 ± 12,23) років. Пацієнти були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМНУ» протягом перших двох діб ГІМпST у 2014–2016 рр. Пацієнтам проводилась селективна коронароангіографія (СКАГ) та стентування інфаркт-залежної артерії (ІЗА). Коронарне втручання проводилося в катетерній лабораторії Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева.

Діагноз ГІМ встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних досліджень відповідно до Європейських рекомендацій з діагностики та лікування ГІМпST (2012 р.) та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 г. Дослідження проводилось відповідно до положень Гельсінської декларації, протокол дослідження було схвалено комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМНУ». Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Визначали наступні клініко-біохімічні показники: глюкоза крові, креатинін і його кліренс за формулою CKD-EPI, показники ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ)) ферментативним методом, вміст ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald, 2004 г. Гіперхолестеринемію визначали за наявності ЗХ > 5,2 ммоль/л, та/або ХСЛПНЩ > 3,0 ммоль/л, та/або ТГ > 1,7 ммоль/л. Рівень sST2 визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Presage ST2 Assay», Critical Diagnostics, США.

Ехо-КГ здійснювали на апараті «Medison Sono Ace X6» (Корея) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц. Оцінювали розмір лівого предсердя (ЛП), кінцево-діастолічний об`єм (КДО), кінцево-систолічний об`єм (КСО), кінцево-систолічний (КСР) та кінцево-діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночку (ЛШ), масу міокарда ЛШ (ММЛШ), фракцію викиду ЛШ (ФВЛШ) за Сімпсоном.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Для визначення взаємозв'язку між рівнем sST2 та показниками, що вивчались, використовували кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції r Пірсона). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням U-критерію Манна-Уітні. Для усіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. З числа обстежених пацієнтів у 53 (51,5%) спостерігався передній ГІМпST, у 44 (42,7%) – задній, у 6 (5,8%) – ГІМпST іншої локалізації. В анамнезі у 81 (78,6%) пацієнта відзначалася артеріальна гіпертензія (АГ), 15 (14,6%) раніше перенесли ІМ, сімейний анамнез за ІХС був обтяжений у 11 (10,7%) хворих. Цукровий діабет мали 27 (26,2%) хворих, стабільну стенокардію різних функціональних класів в анамнезі – 27 (26,2%), нестабільна стенокардія до надходження в стаціонар відзначалася у 41 (39,8%). Кількість курців склала 44 (42,7%), надлишкову масу тіла / ожиріння мали 79 (76,7%), гіперхолестеринемія відзначалася у 58 (56,3%) хворих. За даними СКАГ ураження однієї судини було у 23 (22,3%) хворих, двох-судинне ураження мали 23 (22,3%), а у 14 (13,6%) виявлено трьох-судинне ураження коронарних артерій.

Протягом усього періоду лікування ГІМпST пацієнти отримували стандартну терапію: β-блокатори, іАПФ/АРАІІ, аспірин, клопідогрель/ брилинту, статини в максимально переносимих дозах, низькомолекулярні гепарини, тромболітичну терапію та/або стентування ІЗА. Перебіг госпітального періоду ГІМпST ускладнився розвитком гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) у 21 (20,4%) пацієнта, гостра аневризма серця виникла у 20 (19,4%), 50 (48,5%) хворих мали різні порушення ритму і провідності.

У контрольну групу увійшли 30 практично здорових осіб, середній рівень sST2 котрих склав 19,4 [15,9–29,1] нг/мл.

Як видно з **таблиці**, більш високий рівень sST2 був виявлений у жінок (p = 0,04), значно більший його рівень виявлено у жінок віком до 60 років, ніж у чоловіків того ж віку (p = 0,031). Отримані дані можуть свідчити про те, що в жінок відбувається більш значне гостре фіброзування міокарда, що можна пояснити більшою вразливістю жінок при гострому ішемічному пошкодженні. Відсутність значущих відмінностей в рівнях sST2 у чоловіків і жінок старше 60 років (p = 0,671) вирівнює обидві статі в схільності до серцевого ремоделювання. Літературні дані, що існують на сьогоднішній день, не є одностайними. За даними Фремінгемського дослідження, у жінок відзначалися більш низькі значення sST-2 в порівнянні з чоловіками і зростали з віком, хоча навіть в більш старших вікових групах чоловіки, як і раніше, мали більш високі значення sST2, ніж жінки [3]. Це пояснюється, ймовірно, відмінностями досліджуваних вибірок, тому що з даного аналізу були виключені всі пацієнти з ураженням серця. У дослідженні Sabatine M. S. і співавт., 2008 у хворих з ГІМ рівні ST2 не були пов'язані з віком, статтю. [13]. Dieplinger B. і співавт., 2011, вивчали вміст sST2 у 528 здорових донорів: було показано більш

низьке значення sST2 у жінок, ніж у чоловіків, але асоціації між його рівнем та статевими гормонами були недостовірними та причина відмінностей між ними невідома [4]. Можна зробити припущення, що рівень sST2 у стабільних хворих та у хворих з гострою патологією має деякі відмінності. Це може бути частиною гострої нейрогормональної та запальної стресової відповіді, яка може бути відсутньою у клінічно стабільних хворих. Реакція на гемодинамічний стрес у жінок супроводжується більш вираженим підвищенням sST2, ніж у чоловіків, особливо у віці до 60 років. Це питання потребує подальших досліджень.

Особлива увага приділяється біомаркерам ниркового пошкодження, які можуть бути корисні для діагностики ниркової дисфункції (НД) в клінічній практиці. У пацієнтів на ГІМпST має місце ренальна ниркова недостатність, яка розвивається в результаті зниження серцевого викиду. Розвиток пошкодження нирок обумовлює більш тяжкий перебіг ГІМпST, збільшує ризик смертності таких пацієнтів. Ниркова дисфункція збільшує ризик віддалених ішемічних ускладнень після успішного лікування у стаціонарі, але часто має субклінічний перебіг та недооцінюється лікарями [1]. У численних дослідженнях доведено, що НД – незалежний предиктор кардіоваскулярної захворюваності та смертності. Навіть невелика НД, незалежно від етіології, значно підвищує ризик розвитку АГ, ІХС, серцевої недостатності, кардіоваскулярної смерті [7]. Ниркова дисфункція асоціюється з більш високими рівнями летальності, а також частотою рецидивів ішемії міокарда, повторного ІМ, інсульту, серьйозних геморагічних ускладнень, гострої СН, фібриляції передсердь і шлуночків [15, 18]. Згідно отриманих в ході дослідження даних, у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв/1,73 м^2, виявлено достовірно вищий рівень sST2 (p = 0,024), позитивний кореляційний зв'язок між рівнем sST2 та рівнем креатиніну крові (r = 0,37, P = 0,001), а також негативний кореляційний зв'язок між sST2 та ШКФ (r = –0,35, P = 0,0001). Наявність зниженої ШКФ асоціювалось з більш високим рівнем sST2, та, можливо, пов'язано з тим, що дисфункція міокарда, яка виникає при його ішемії, та гемодинамічні порушення, що розвиваються при ГІМ можуть призводити до системного недоповнення та гіпоперфузії нирок, що і призводить до їх пошкодження [12]. За даними Sanada S. та співавт., 2007, sST2 послаблює кардіозахисні ефекти, які забезпечуються IL-33 потенційно додатково викликає серцеву дисфункцію, гемодинамічну нестабільність і потенцює

Таблиця – Рівень ST2 в залежності від показників, що досліджувались у хворих ГІМпST (Me [LQ -UQ])

Показники	ST2, нг/мл	M-W U Test, p
Стать		
Чоловіки – 75(72,8%) Жінки – 28 (27,2%)	34,90 [25,99–62,04] 58,65 [31,41–99,20]	p = 0,04
Жінки до 60 років Чоловіки до 60 років	52,78 [47,92–68,61] 30,61 [24,35–51,44]	p = 0,031
Жінки ≥60 років Чоловіки ≥ 60 років	62,26 [28,48–120,56] 45,52 [28,34–112,79]	p = 0,671
Локалізація інфаркту міокарда		
Передній – 54 (52,4%) Задній – 43 (41,8%) Інший – 6 (5,8%)	45,01 [28,28–103,93] 34,70 [25,99–62,26] 50,66 [22,57–120,56]	p_{1-2} = 0,106 p_{1-3} = 0,749 p_{2-3} = 0,542
Цукровий діабет		
Так – 27 (26,2%) Ні – 76 (73,8%)	40,29 [29,69–120,56] 36,92 [26,15–70,71]	p = 0,308
Паління		
Так – 44 (42,7%) Ні – 59 (57,3%)	36,43 [25,90–66,32] 40,29 [27,75–77,82]	p = 0,378
Артеріальна гіпертензія		
Так – 81 (78,6%) Ні – 22 (21,4%)	37,40 [27,57–67,81] 48,64 [25,90–77,32]	p = 0,784
ІМТ Норма (1) / зайва вага, ожиріння (2)		
1 – 24 (23,4%) 2 – 79 (76,7%)	30,90 [26,64–59,65] 40,28 [27,57–77,83]	p = 0,311
ШКФ CKD-EPI до 60 мл/мин/1,73 м^2		
ШКФ CKD-EPI ≤ 60–63 ШКФ CKD-EPI ≥ 60–40	45,52 [28,34–112,79] 32,37 [23,74–56,15]	p = 0,024
Гіперхолестеринемія		
Так – 58 (56,3%) Ні – 45 (43,7%)	33,65 [26,52–67,81] 43,31 [27,29–77,83]	p = 0,474
Обтяжена спадковість за ІХС		
Так – 11 (10,7%) Ні – 92 (89,3 %)	34,90 [24,35–67,81] 39,48 [27,20–75,07]	p = 0,571
Стабільна стенокардія до інфаркту		
Так – 27 (26,2%) Ні – 76 (73,8 %)	33.60 [25,32–68,61] 41,39 [27,54–77,58]	p = 0,326
Нестабільна стенокардія до інфаркту		
Так – 41 (39,8%) Ні – 62 (60,2%)	46,00 [29,02–107,63] 34,28 [25,90–69,19]	p = 0,135
Кількість гемодинамічно значущих стенозів більше 70%		
1–33 (32,0%) 2–13 (12,6%) ≥3–15 (14,6%)	31,16 [22,57–57,26] 39,67 [24,35–65,51] 32,14 [27,50–68,61]	p_{1-2} = 0,502 p_{1-3} = 0,656 p_{2-3} = 0,908
Число уражених коронарних судин		
1–23 (22,3%) 2–23 (22,3%) 3–14 (13,6%)	32,60 [25,90–60,41] 37,40 [21,75–67,81] 28,12 [23,13–65,51]	p_{1-2} = 0,801 p_{1-3} = 0,438 p_{2-3} = 0,754

ризик пошкодження нирок [14]. Виникнення НД під час ГІМ вважається важливим питанням через збільшення внутрішньо лікарняної і довгострокової летальності у цих пацієнтів та подальшого ризику розвитку ниркової недостатності [2,16].

Виявлено також позитивний кореляційний зв'язок між рівнем sST2 та віком (r = 0,27, P = 0,007), розміром ЛП (r = 0,27, P = 0,01), КСО (r = 0,35, P = 0,001), КДР ЛШ (r = 0,24, P = 0,02), КСР ЛШ (r = 0,33, P = 0,001), та негативний кореляційний зв'язок з САТ (r = –0,25, P = 0,009), ДАТ (r = –0,20, P = 0,04), ФВЛШ (r = –0,36, P = 0,0001). Згідно з даними отриманими Weir R. і співавт., 2010 sST2 підвищується після ГІМ і асоціюється з більш низькою ФВЛШ [17]. Diez J., 2008 так само наводить дані про кореляцію між рівнем sST2 та структурно-функціональними показниками серця, що підтверджує зацікавленість досліджуваного маркера в ремоделюванні міокарда [5]. Отримані дані знаходять підтвердження в літературних джерелах, де sST2 асоціювався з ремоделюванням у пацієнтів з ГІМ [8].

Висновки

1. Позитивний кореляційний зв'язок sST2 з показниками кардіогемодинаміки свідчить про наявність раннього ремоделювання міокарда лівого шлуночка.
2. Підвищення рівня sST2 у жінок, що перенесли ГІМпST, підтверджує їх більшу вразливість до ішемічного пошкодження.
3. Наявність асоціації sST2 у хворих з ГІМпST та порушенням функції нирок відображує їх ушкодження в гострому періоді ГІМпST.

Перспективи подальших досліджень. Незважаючи на сучасні підходи в лікуванні гострого інфаркту міокарда, летальність в цій групі хворих залишається високою. Тому удосконалення стратифікації ризику на сьогоднішній день залишається актуальним. У подальших дослідженнях планується детально дослідити взаємозв'язок сироваткового рівня sST2 та порушення функції нирок у даної категорії хворих.

References

1. Parkhomenko OM, Sopko OO, Lutay YaM, Irkin OI, Stepura AO, Bilyi DO, Kushnir SP. Hostryi kardiorenalnyi syndrom u stabilnykh khvorykh z hostrym koronarnym syndromom z elevatsiyeyu sehmenta ST: patohenetychna rol porushennya endoteliyzalezhnoi vazodylatatsiyi. *Ukrainskyi kardiolohichnyi zhurnal*. 2016; 6: 32-8. [Ukrainian].
2. Bruetto RG, Rodrigues FB, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DM, Burdmann EA. Renal function at hospital admission and mortality due to acute kidney injury after myocardial infarction. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35496. PMID: 22539974. PMCID: PMC3335121. doi: 10.1371/journal.pone.0035496.
3. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL, et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin Chem*. 2012; 58 (12): 1673–81. PMID: 23065477. PMCID: PMC3557515. doi: 10.1373/clinchem.2012.192153.
4. Dieplinger B, Egger M, Poelz W, Gabriel C, Haltmayer M, Mueller T. Soluble ST2 is not independently associated with androgen and estrogen status in healthy males and females. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49 (9): 1515–8. PMID: 21663467. doi: 10.1515/CCLM.2011.239.
5. Diez J. Serum soluble ST2 as a biochemical marker of acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (15): 1466-7. PMID: 19017514. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07. 045.
6. Humberto Villacorta, Maisel Alan S. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Feb; 106 (2): 145–52. PMID: 26761075. PMCID: PMC4765013. doi: 10.5935/abc.20150151.
7. Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart*. 2008; 94: 1080-8. PMID: 18625799. doi: 10.1136/hrt.2007.136739.
8. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, Murphy SA, Braunwald E, Lee RT, Morrow DA. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERILIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*. 2012; 58 (1): 257-66. PMID: 22096031. PMCID: PMC4277435. doi: 10.1373/clinchem.2011.173369.
9. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011 Jan; 124 (1): 40-7. PMID: 21187184. PMCID: PMC3011975. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.07.023.
10. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015 Apr 2; 115 (7 Suppl): 3B-7B. PMID: 25665766. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.
11. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American heart association. *Circulation*. 2012 Jan 3; 125 (1): 188-97. PMID: 22215894. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46.
12. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (12): 1031–42. PMID: 22840531. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.077.
13. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, Rifai N, Cannon CP, Gerszten RE, Lee RT. Complementary Roles for Biomarkers of Biomechanical Strain ST2 and N-Terminal Prohormone B-Type Natriuretic Peptide in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008; 117: 1936-44. PMID: 18378613. PMCID: PMC4273564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
14. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007; 117 (6): 1538–49. PMCID: PMC1865027. doi: 10.1172/JCI30634.
15. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 1; 137 (7): 555-62. PMID: 12353942.

16. Tsai H-S, Chen Y-C, Chu P-H. The influence of acute kidney injury on acute cardiovascular disease. *Acta Cardiol Sin*. 2014; 30 (2): 93–7. PMID: 27122774. PMCID: PMC4805013.
17. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (3): 243–50. PMID: 20117403. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.047.
18. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, Miller WL, Murphy JG, Kopecky SL, Jaffe AS. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 1; 137 (7): 563-70. PMID: 12353943.

УДК 616.27-005.8-07:616-003.725

БИОМАРКЕР МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА SST2 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Гилёва Я. В.

Резюме. Целью работы явилось изучение ассоциации sST2 с клинико-анамнестическими, морфофункциональными и биохимическими факторами, которые могут влиять на течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и постинфарктный период.

Обследовано 103 пациента с ОИМпST, 75 (72,8%) мужчин и 28 (27,2%) женщин, средний возраст (61,85 ± 12,23) лет. Исследование sST2 проводили иммуноферментным методом с использованием набора реактивов «Presage ST2 Assay», Critical Diagnostics, США.

Более высокий уровень sST2 был обнаружен у женщин (p = 0,04), значительно больше его уровень выявлен у женщин в возрасте до 60 лет, чем у мужчин того же возраста (p = 0,031). Отсутствие значимых различий в уровнях sST2 у мужчин и женщин старше 60 лет (p = 0,671) выравнивает оба пола в склонности к ремоделированию миокарда. У пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл / мин / 1,73 м^2, выявлено достоверно более высокий уровень sST2 (p = 0,024), положительная корреляционная связь между уровнем sST2 и уровнем креатинина крови (r = 0,37, p = 0,001), а также отрицательная корреляционная связь между sST2 и СКФ (r = –0,35, p = 0,0001). Выявлена также положительная корреляционная связь между уровнем ST2 и возрастом (r = 0,27, p = 0,007), размером левого предсердия (r = 0,27, p = 0,01), конечно-систолическим объёмом (r = 0,35, P = 0,001), конечно-диастолическим размером (r = 0,24, p = 0,02), конечно-систолическим размером (r = 0,33, P = 0,001), и отрицательная корреляционная связь с систолическим артериальным давлением (r = –0,25, p = 0,009), диастолическим артериальным давлением (r = –0,20, p = 0,04), фракцией выброса левого желудочка (r = –0,36, p = 0,0001).

Выводы. Положительная корреляционная связь sST2 с показателями кардиогемодинамики свидетельствует о наличии раннего ремоделирования миокарда левого желудочка. Повышение уровня sST2 у женщин, перенесших ОИМпST, подтверждает их большую уязвимость к ишемическому повреждению. Наличие ассоциации sST2 у больных с ОИМпST и нарушением функции почек отражает их повреждения в остром периоде ОИМпST.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, sST2.

UDC 616.27-005.8-07:616-003.725

Biomarker of Myocardial Stress sST2 in Patients with Acute Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation

Hilova Ya. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the associations between sST2 and clinical-anamnestic, morphofunctional and biochemical factors, which can influence on acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) and after infarction period.

Materials and methods. 103 patients with STEMI were examined, 75 (72,8%) men and 28 (27,2%) women, at the average age (61,85±12,23). The level of sST2 was determined by immunofermentative method with «Presage ST2 Assay», Critical Diagnostics, USA reactives. Statistics was obtained thanks to software package Statistica 8.0 (Stat SoftInc, USA), Microsoft Office Excel 2003.

Results and discussion. Women had higher level of sST2 than men (p = 0,04). Moreover, sST2 level was significantly higher in woman before 60 years old compared with men of the same age (p = 0,031). The absence of significant differences in sST2 levels in men and women after 60 years old (p = 0,671) equalizes both sex to cardiac remodeling. Higher level of sST2 was revealed in patients with glomerular filtration rate (GFR) less than 60 ml/min/1,73 m^2 (p = 0,024). Positive correlation between sST2 and blood creatinine (r = 0,37, P = 0,001), and negative – between sST2 and GFR (r = –0,35, P = 0,0001) were revealed. Positive correlation was determined between sST2 and patients age (r = 0,27, P = 0,007), left atrium diameter (r = 0,27, P = 0,01), end systolic volume (r = 0,35, P = 0,001), end diastolic diameter (r = 0,24, P = 0,02), end systolic diameter (r = 0,33, P = 0,001), negative correlation with systolic arterial pressure (r = –0,25, P = 0,009), diastolic arterial pressure (r = –0,20, P = 0,04), left ventricular ejection fraction (r = –0,36, P = 0,0001).

Conclusions. Positive correlation between sST2 and cardiogemodynamic data reveals about early left ventricular remodeling. High level of sST2 in women confirms their vulnerability to ischemic injury. The association between sST2 in patients with STEMI and kidney dysfunction confirms their injury in acute period of STEMI.

Keywords: acute myocardial infarction with ST-segment elevation, sST2.

Стаття надійшла 25.12.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.060
УДК 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

Долженко М. О.

ВПЛИВ РІЗНИХ СХЕМ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ НА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ У ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

marina25doll@gmail.com

Мета дослідження – порівняння впливу різних схем післяопераційної аналгезії на рівень маркерів системної запальної відповіді та показники системи регуляції агрегатного стану крові у геронтологічних хворих з політравмою.

Всі пацієнти були розділені на 3 групи. В 1 групі вони отримували морфін по 10 мг, в 2 групі – налбуфін по 10 мг, в 3 групі – комбінацію центрального інгібітору циклооксигенази інфулгана з ревмоксикамом. Дослідження проводилося на 1, 3, 5 та 7 добу після операції. Вивчали концентрацію медіаторів системної запальної відповіді і показників системи регуляції агрегатного стану крові.

У 3 групі на фоні терапії інгібіторами циклооксигенази рівень інтерлейкінів вже був достовірно нижчий, ніж в групах пацієнтів, що отримували опіати ($p < 0,02$). Вже в 1 добу після операції у хворих 3 групи рівень ендотеліна – 1 достовірно знизився, тоді як в 1 і 2 групі суттєвих змін в його концентрації не відбулося (при порівнянні 3 групи з 1 і 2 групою $p < 0,015$). Тільки на 5 добу тенденція до гіперкоагуляції в 1 і 2 групі стала знижуватися, причому більшою мірою – в 2 групі, так що статистично значущих відмінностей між 2 і 3 групами вже не спостерігалося, тоді як між 1 і 3 групою вони зберігалися.

Виявлені кореляційні залежності ілюструють етіологічне значення вираженості реакцій системної запальної відповіді в розвитку больового синдрому і підтверджують доцільність пригнічення цих реакцій при його лікуванні.

Ключові слова: аналгезія, геронтологічні пацієнти, політравма, системна запальна відповідь, система регуляції агрегатного стану крові.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи, що виконується на кафедрі медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Вибір методів знеболювання та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № державної реєстрації 0116U005232.

Вступ. За даними багатьох дослідників в останні роки значно зростає доля геронтологічних хворих, що перебувають на лікуванні у стаціонарах, а за прогнозами ООН численність населення похилого й старечого віку в світі у 2020 році складатиме близько 15% всього населення [1]. В процесі старіння в організмі настають численні інволютивні зміни, які характеризуються пригніченням, а в ряді випадків – перекручуванням, обмінних процесів, зниженням функціональних можливостей органів і систем, реактивності й резистентності до стресорних впливів [2]. Все це обумовлює особливості анестезії та інтенсивної терапії у геронтологічних хворих на відміну від пацієнтів інших вікових груп.

Однією з найважливіших проблем й досі залишається післяопераційний больовий синдром взагалі й у геронтологічних хворих у тому числі [3, 4]. Больовий синдром обумовлює дихальну недостатність, надзвичайну активацію симпатоадреналової системи (САС), яка, в свою чергу, збільшує потребу міокарду в кисні та підвищує концентрацію катехоламінів-прокоагулянтів у плазмі, знижує моторику кишечнику. Больовий синдром сам по собі, його наслідки та лікування у геронтологічних хворих перебігають на фоні вікових змін та супутньої патології, а політравма є одним з найсильніших ноцицептивних подразників [5, 6]. Все це вимагає поглибленого підходу до цих проблем.

Беручи до уваги існуючу класифікацію аналгетичних лікарських засобів, можна проаналізувати патогенетичну мотивацію вибору анальгетика у пацієнтів з травматичною хворобою (ТХ) у післяопераційному періоді [7, 8]. Так як трансдукція, тобто етап формування імпульсу в больових рецепторах з активацією комплексу медіаторів запалення, що грають значну роль у розвитку системної запальної відповіді, є точкою докладання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), їх призначення

Таблиця 1 – Розподіл обстежених хворих по групах

Група	Схема післяопераційного знеболення	Вік, роки (M ± σ)	Маса тіла, кг (M ± σ)	Чоловіки	Жінки	Всього
1 (n = 31)	Морфін	70,3 ± 8,2	76,3 ± 7,6	17	14	31
2 (n = 31)	Налбуфін	68,4 ± 11,3	79,4 ± 7,9	16	15	31
3 (n = 32)	Інфулган + мелоксикам	69,6 ± 10,3	76,1 ± 9,7	16	16	32
Всього (n = 94)		69,4 ± 9,9	77,3 ± 8,5	49	45	94

рекомендується ВООЗ в якості першого кроку після операційного знеболювання [9, 10].

Далі, на етапі передачі імпульсу або трансмісії, стоїть завдання перервати цю саму передачу на якомусь з етапів від тканин до спинного мозку з метою недопущення надходження інформації про біль в центральної нервової системи (ЦНС) і запобігання формуванню в ЦНС больових центрів. І тут точкою впливу є місцеві анестетики.

На етап сприйняття болю, або перцепцію, впливають психотропні препарати і опіоїдні анальгетики [11, 12].

Отже, враховуючи різноманітність методів знеболення і засобів аналгезії, питання усунення больового фактору як одного з провідних під час перебігу ТХ у геронтологічних хворих з політравмою на сучасному етапі залишається досить актуальним і потребує подальшого вивчення.

Метою дослідження було порівняння впливу різних схем післяопераційної аналгезії на рівень маркерів системної запальної відповіді (СЗВ) та показники системи регуляція агрегатного стану крові (РАСК) у геронтологічних хворих з політравмою.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилося на базі відділення політравми комунальної установи «Харківська міська клінічна лікарня швидкої і невідкладної медичної допомоги» ім. проф. А. І. Мещанінова.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Всі пацієнти залежно від застосованої схеми післяопераційного знеболення були розділені на 3 групи (**табл. 1**).

У 1 групу був включений 31 хворий (17 чоловіків і 14 жінок) у віці 70,3 ± 8,2 років з масою тіла 76,3 ± 7,6 кг. Середній час з моменту отримання травми – 2,02 ± 0,64 години.

До 2 групи увійшов 31 пацієнта (16 чоловіків і 15 жінок) у віці 68,4 ± 11,3 років з масою тіла 79,4 ± ± 7,9 кг. Середній час з моменту отримання травми – 2,01 ± 0,65 години.

У 3 групі обстежено 32 пацієнти у віці 69,6 ± ± 10,3 років з масою тіла 77,3 ± 8,5 кг. Середній час з моменту отримання травми – 2,02 ± 0,68 години.

Всі групи обстежених пацієнтів не мали достовірних відмінностей за представленими показниками і даними анамнезу. Всі пацієнти одержували однаковий комплекс інтенсивної терапії, що включав інфузійну терапію, ентеральне і парентеральне харчування, антибіотикотерапію, антиоксиданти, антигіпоксанти, дезагреганти, антикоагулянти, противиразкові препарати, вітаміни.

Групи хворих розрізнялися по схемі післяопераційного знеболення. Знеболення у всіх пацієнтів проводили таким чином, щоб інтенсивність

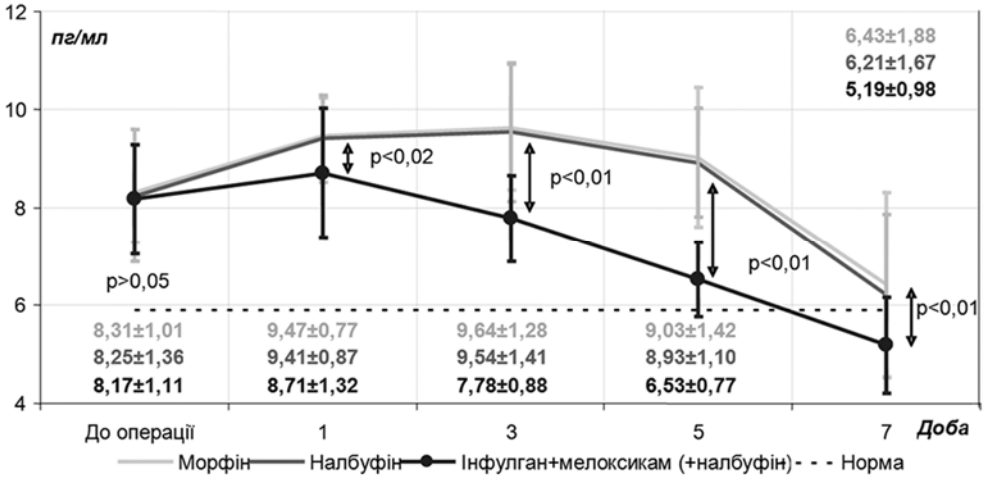


Рис. 1. Динаміка рівня інтерлейкіна-6 в обстежених групах хворих

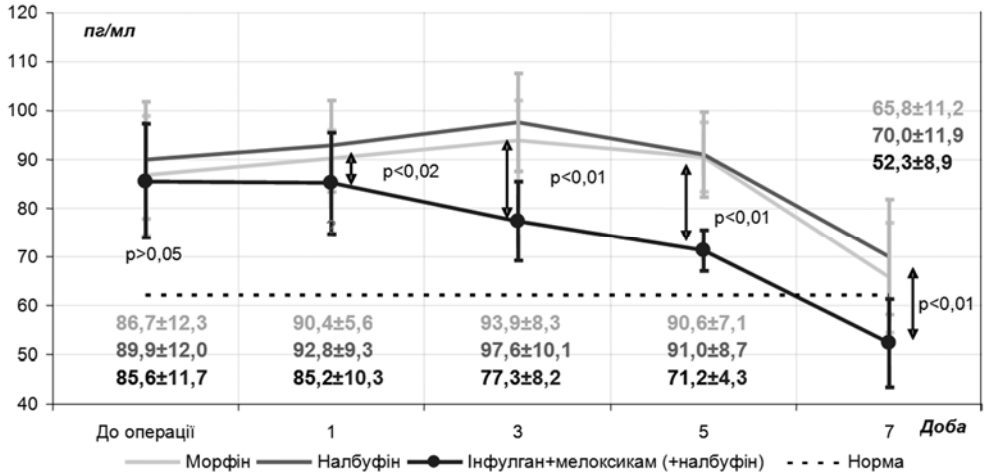


Рис. 2. Динаміка рівня інтерлейкіна-8 в обстежених групах хворих

больових відчуттів не перевищувала 30 балів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). При цьому в 1 групі для післяопераційної анальгезії пацієнти отримували морфін по 10 мг з частотою, необхідною для ефективного знеболення, в 2 групі – налбуфін по 10 мг, в 3 групі – комбінацію центрального інгібітору циклооксигенази (ЦОГ) інфулгана з периферичним інгібітором ЦОГ мелоксикамом. Знеболення інфулганом починали на етапі вводної анестезії (інфузія 1 г препарату протягом 15 хв.). Наступне введення інфулгана виконували після закінчення загальної анестезії на фоні залишкової дії опіатів, введених під час операції. Тоді ж внутрішньом'язово вводили 15 мг мелоксикама. Надалі інфузію інфулгана по 1 г призначали кожні 8 годин протягом 3 діб, ін'єкції мелоксикама по 15 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу також протягом 3 діб. При посиленні болю понад 30 балів за ВАШ додатково вводили 10 мг налбуфіну.

Дослідження проводилися на наступних етапах: 1) момент надходження; 2) 1 доба після операції; 3) 3 доба після операції; 4) 5 доба після операції; 5) 7 доба після операції. На цих етапах для контролю СЗВ вивчали концентрацію медіаторів СЗВ (інтерлейкіна 6 (IL-6), інтерлейкіна 8 (IL-8), ендотеліна – 1 (ЕТ-1) і таких показників системи РАСК, як розчинний фібрин-мономерний комплекс (РФМК) і антитромбін III (АТ-III), а також взаємозв'язки між отриманими показниками.

Результати дослідження та їх обговорення. *Рівень маркерів системної запальної відповіді в післяопераційному періоді у геронтологічних хворих з політравмою при застосуванні вивчених схем знеболювання*.

Концентрація інтерлейкинів в 1 добу після операції була закономірно підвищена у хворих 1 і 2 група без достовірних відмінностей між ними (**рис. 1, 2**). У 3 групі на фоні терапії інгібіторами ЦОГ рівень IL вже був достовірно нижчий, ніж в групах пацієнтів, що отримували опіати ($p < 0,02$).

У 3 добу в 1 і 2 групі концентрація інтерлейкінів залишалася на тому ж рівні, тоді як в 3 групі вона

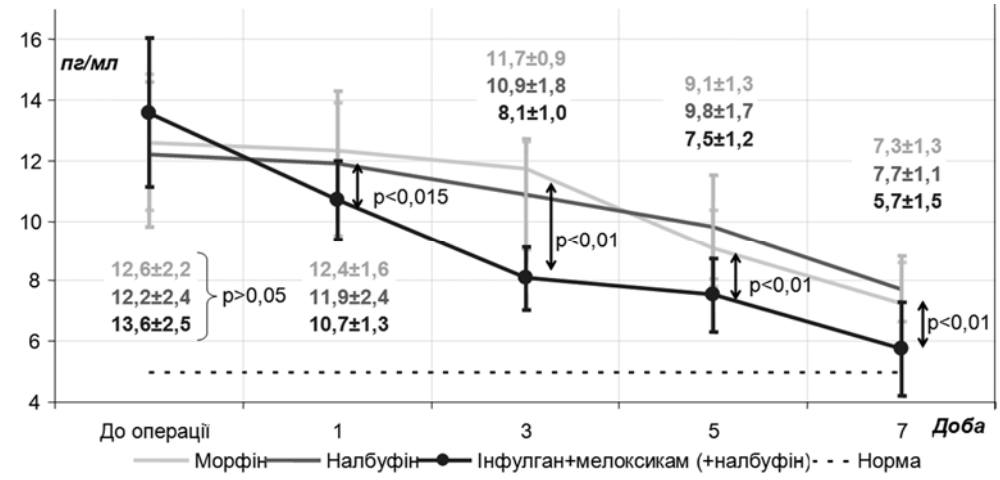


Рис. 3. Динаміка рівня ендотеліну-1 в обстежених групах хворих

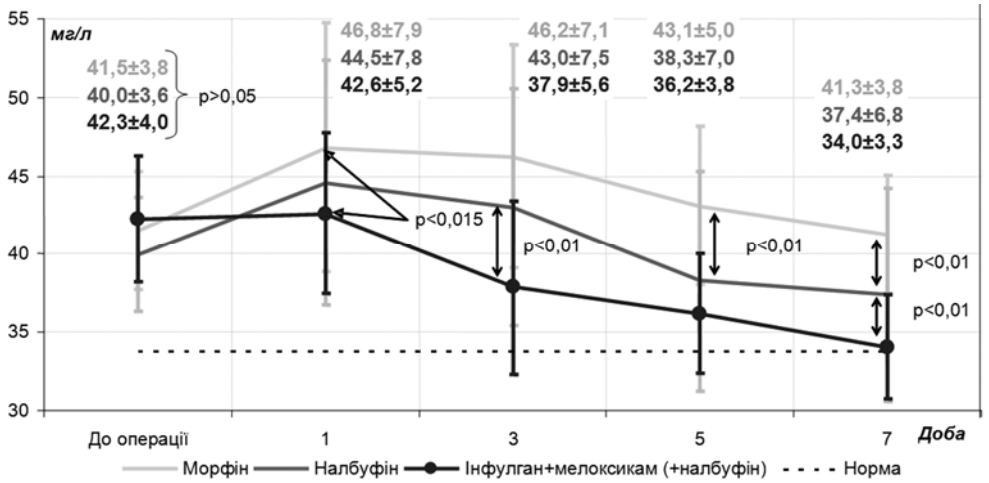


Рис. 4. Динаміка рівня РФМК в обстежених групах хворих

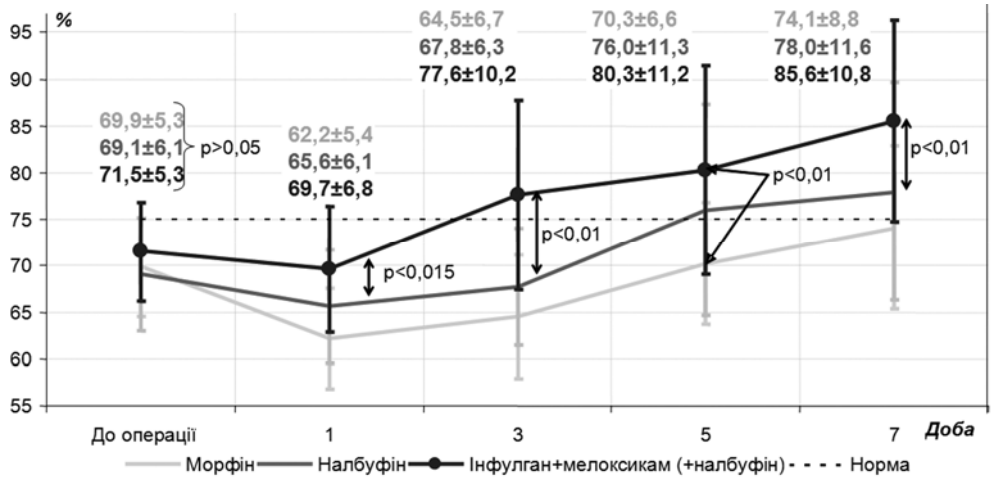


Рис. 5. Динаміка рівня АТ-III у обстежених групах хворих

продовжувала достовірно знижуватися, як і в подальшому до кінця дослідження аж до нормальних значень. У 2 і 3 групах достовірне зниження рівня інтерлейкінів відбулося тільки на 7 добу після операції, причому нормалізація їх концентрації відбулася тільки у половини пацієнтів, тоді як в 3 групі у всіх пацієнтів рівень інтерлейкінів був або в нормі або перевищував її не більше, ніж на 10%.

Рівень ЕТ-1 до операції (**рис. 3**) був підвищений у пацієнтів всіх груп однаковою мірою, але вже в 1 добу після операції у хворих 3 групи він достовірно знизився, тоді як в 1 і 2 групі суттєвих змін в його концентрації не відбулося (при порівнянні 3 групи з 1 і 2 групою $p < 0,015$). На 3 добу після операції вміст ЕТ-1 у 1 і 2 групі також не зазнав статистично значущих змін, тоді як в 3 групі він продовжував знижуватися. Тільки на 5 добу рівень ЕТ-1 у 1 і 2 групі почав достовірно знижуватися, але він все одно був достовірно вищий, ніж в 3 групі ($p < 0,01$). Ця ситуація збереглася до кінця

Таблиця 2 – Кореляція між рівнем інтерлейкинів і якістю знеболення (r ± m)

Показник	Медіатор	IL-6		IL-8		ET-1	
	Група / Доба	1	2	1	2	1	2
Тривалість анальгезії	1	**–0,58** ± 0,12	**–0,57** ± 0,12	**–0,62** ± 0,11	**–0,44** ± 0,15	**–0,82** ± 0,06	**–0,76** ± 0,07
	3	**–0,53** ± 0,13	**–0,71** ± 0,09	**–0,49** ± 0,14	**–0,35** ± 0,16	**–0,75** ± 0,05	**–0,70** ± 0,05
Доза опіата	1	**0,66** ± 0,10	**0,39** ± 0,15	**0,75** ± 0,08	**0,37** ± 0,16	**0,74** ± 0,09	**0,69** ± 0,09
	3	**0,70** ± 0,09	**0,31** ± 0,16	**0,56** ± 0,12	**0,24** ± 0,17	**0,67** ± 0,11	**0,63** ± 0,11

дослідження, при цьому у переважної більшості пацієнтів 3 групи концентрація ЕТ-1 нормалізувалася, на відміну від хворих, що отримували опіати.

Показники системи РАСК в післяопераційному періоді у геронтологічних хворих з політравмою при застосуванні вивчених схем знеболювання.

Таблиця 3 – Кореляція між рівнями РФМК і АТ-III і якістю знеболення (r±m)

Показник	Доба \ Група	РФМК		АТ-III	
		1	2	1	2
Тривалість аналгезії	1	**–0,65** ± 0,11	**–0,64** ± 0,11	**0,68 ±** 0,11	**0,64 ±** 0,11
	3	**–0,58** ± 0,12	**–0,56** ± 0,12	**0,60 ±** 0,11	**0,58 ±** 0,12
Доза опіата	1	**0,70 ±** 0,09	**0,67 ±** 0,11	**–0,72** ± 0,09	**–0,69** ± 0,09
	3	**0,64 ±** 0,11	**0,59 ±** 0,13	**–0,68** ± 0,11	**–0,60** ± 0,11

Перед операцією у всіх обстежених пацієнтів спостерігалася тенденція до гіперкоагуляції, про що свідчили підвищений рівень РФМК і знижений рівень АТ-III (**рис. 4, 5**). У 1 добу після операції в 1 і 2 групі тенденція до гіперкоагуляції посилилася, що підтверджується достовірним підвищенням рівня РФМК і достовірним зниженням активності АТ-III у хворих цих груп. У 3 групі на фоні введення інгібіторів ЦОГ ці показники статистично значущо не змінилися і стали достовірно відрізнятися від показників 1 групи ($p < 0,015$). До 3 доби дані показники в 1 і 2 групі статистично значущо не змінилися, а в 3 групі концентрація РФМК продовжувала знижуватися, а активність АТ-III – підвищуватися (при порівнянні 3 групи з 1 і 2 групою $p < 0,01$).

Тільки на 5 добу тенденція до гіперкоагуляції в 1 і 2 групі стала знижуватися, причому більшою мірою – в 2 групі, так що статистично значущих відмінностей між 2 і 3 групами вже не спостерігалося, тоді як між 1 і 3 групою вони зберігалися.

До 7 доби досліджені показники системи РАСК в 3 групі практично нормалізувалися, найгіршими вони залишалися в 1 групі. Відмінності по рівню РФМК були статистично значущими між всіма групами, активність же АТ-III у 1 і 2 групі достовірно не розрізнялися.

У пацієнтів 1 і 2 група була виявлена залежність тривалості анальгезії після введення анальгетика і потреби в опіатах від рівня медіаторів СЗВ, яку можна прослідкувати до 3 доби після операції (**табл. 2**).

Більшою мірою на тривалість анальгезії і потреба в опіатах рівень інтерлейкинів і ЕТ-1 впливав в 1 групі, що можна пояснити меншою тривалістю дії морфіну в порівнянні з налбуфіном.

Така ж залежність в тих же групах була відмічена і від вивчених показників системи РАСК (**табл. 3**).

Висновки. Виявлені кореляційні залежності ілюструють етіологічне значення вираженості реакцій СЗВ в розвитку больового синдрому і підтверджують доцільність пригнічення цих реакцій при його лікуванні.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується порівняння ефективності та безпечності післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою шляхом визначення напруженості стресорних реакцій (концентрація маркерів стресу), врахування добової потреби в анальгетиках, частоти їх введення, побічних ефектів препаратів для знеболення, тривалості ефективної аналгезії, а також взаємозв'язків між отриманими показниками.

References

1. Chekman IS. Maksymchuk OO, Horchakova IO. Pokhidni yantarnoyi kysloty yak likars'ki zasoby: herontolohichnyy aspekt. *Ratsional'na farmakoterapiya v heriatriyi: materialy nauk-prakt konf. 13 zhovtnya, 2009*. K, 2009. p 65. [Ukrainian].
2. Chepkiy LP, Usenko LV. *Heriatrychna anesteziolohiya ta reanimatsiya*. K: Zdorov'ya, 1994. 256 p. [Ukrainian].
3. Volikov. I.A. Sravnitelnaya otsenka razlichnykh variantov uprezhdayushchey analgezii pri operatsiyakh u gerontologicheskikh bolnykh. *Bil znebolyuvannya i intensivna terapiya*. 2008; 1: 48-53. [Russian].
4. Viktorov AP, Maltsev VI, Matveyeva EV, Logvina IA. Pobochnyye deystviya lekarstv v pozhilom i starcheskom vozraste. *Ratsionalnaya farmakoterapiya*. 2007; 3 (04): 42-55. [Russian].
5. Chepkiy LP, Usenko LV. *Heriatrychna anesteziolohiya ta reanimatsiya*. K: Zdorov'ya, 1994. 256 p. [Ukrainian].
6. Korkushko OV, Lishnevskaya VYu, Duzhak GV, Pisaruk AV, Asanov EO, Chebotarev ND, Chizhova VP. Vozrastnyye izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi i funktsionalnogo sostoyaniya endoteliya pod vliyaniyem normobaricheskoy gipoksii. *Zhurn AMN Ukraïni*. 2009; 15 (3): 488-99. [Russian].
7. Korkushko OV. Vozrastnyye izmeneniya serdechno-sosudistoy sistemy pri starenii: materiali Kh Nats. kongresu kardiologiv Ukraïni (Kiïv. 23-25 veresnya. 2009). *Ukr kardiol zhurnal*. 2009; 1: 233-7. [Russian].
8. Puntmann VO. Taylor PC, Mayr M. Coupling Vascular and Myocardial Inflammatory Injury into a Common Phenotype of Cardiovascular Dysfunction: Systemic Inflammation and Aging – A Mini-Review. *Gerontology*. 2011; 57 (4): 295-303. PMID: 20551624. DOI: 10.1159/000316577.
9. Camici GG, Shi Y, Cosentino F, Francia P, Lüscher TF. Anti-Aging Medicine: Molecular Basis for Endothelial Cell-Targeted Strategies – A Mini-Review. *Gerontology*. 2011; 57 (2): 101-8. PMID: 20431281. DOI: 10.1159/000314227.

10. Zara S, Rapino M, Centurione L, di Giacomo V, Petruccelli G, Cataldi A. Apoptotic Pathway in Hypoxic and Aged Rat Hearts. *Gerontology*. 2010; 56 (6): 544-52. PMID: 20299780. DOI: 10.1159/000299105.
11. Weskler ME. Handbook on Immunosenescence: Basic Understanding and Clinical Applications. *Gerontology*. 2010; 56 (3): 359-60. https://doi.org/10.1159/000295788.
12. Christy RM, Baskurt OK, Gass GC, Gray AB, Marshall-Gradisnik SM. Erythrocyte Aggregation and Neutrophil Function in an Aging Population. *Gerontology*. 2010; 56 (2): 175-80. PMID: 19776557. DOI: 10.1159/000242461.

УДК 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ НА УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Долженко М. А.

Резюме. *Цель исследования* – сравнение влияния различных схем послеоперационной анальгезии на уровень маркеров системного воспалительного ответа и показателей системы регуляция агрегатного состояния крови у геронтологических больных с политравмой.

Материалы и методы. Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1 группе они получали морфин по 10 мг, во 2 группе – налбуфин по 10 мг, в 3 группе – комбинацию центрального ингибитора циклооксигеназы инфулгана с ревмоксикамом. Исследование проводилось на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции. Изучали концентрацию медиаторов системного воспалительного ответа и показателей системы регуляция агрегатного состояния крови.

Результаты и обсуждение. В 3 группе на фоне терапии ингибиторами циклооксигеназы уровень интерлейкинов был достоверно ниже, чем в группах пациентов, получавших опиаты ($p < 0,02$). Уже в 1 сутки после операции у больных 3 группы уровень эндотелина-1 достоверно снизился, тогда как в 1 и 2 группе существенных изменений в его концентрации не произошло (при сравнении 3 группы с 1 и 2 группой $p < 0,015$). Только на 5 сутки тенденция к гиперкоагуляции в 1 и 2 группе стала снижаться, причем в большей степени – в 2 группе, так что статистически значимых различий между 2 и 3 группами уже не наблюдалось, тогда как между 1 и 3 группой они хранились.

Выводы. Выявленные корреляционные зависимости иллюстрируют этиологическое значение выраженности реакций системного воспалительного ответа в развитии болевого синдрома и подтверждают целесообразность подавления этих реакций при его лечении.

Ключевые слова: анальгезия, геронтологические пациенты, политравма, системный воспалительный ответ, система регуляции агрегатного состояния крови.

UDC 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

Influence of Various Postoperative Analgesia Regimens on the Level of Markers of the Systemic Inflammatory Response and System of Regulating the Aggregate State of Blood in Geriatric Patients with Polytrauma

Dolzhenko M. O.

Abstract. *The aim of the study* was to compare the effect of various postoperative analgesia regimens on the level of the markers of the systemic inflammatory response and the system parameters of regulating the blood aggregate state in geriatric patients with polytrauma.

Materials and methods. All patients were divided into 3 groups. In group 1, they received morphine 10 mg, in the 2nd group – nalbuphine 10 mg, in the 3rd group – combination of the central inhibitor cyclooxygenase infulgan with rheumoxicam. The study was conducted on the 1st, 3rd, 5th and 7th days after surgery. The concentration of mediators of systemic inflammatory response and indicators of the system of regulating the blood aggregate state was studied.

Results and discussion. In group 3, with the cyclooxygenase inhibitor therapy, the interleukins level was significantly lower than in the groups of patients receiving opioids ($p < 0.02$). On the 1st day after the operation, the endothelin – 1 level significantly decreased in patients of group 3, whereas there were no significant changes in its concentration (when group 3 was compared with groups 1 and 2 $p < 0.015$) in groups 1 and 2. Only on the 5th day the tendency for hypercoagulability in groups 1 and 2 began to decrease. It was fixed in group 2 to a greater extent, so that there were no statistically significant differences observed between groups 2 and 3, whereas between groups 1 and 3 they were stored.

We also checked the level of markers of the systemic inflammatory response in the postoperative period in geriatric patients with polytrauma in the application of the studied anesthetic regimens.

Concentration of interleukins on the 1st day after operation was naturally elevated in patients of the 1st and the 2nd groups without any significant differences between them. In group 3, with the cyclooxygenase inhibitor therapy, IL levels were already significantly lower than in opiate groups ($p < 0.02$).

Conclusions. The revealed correlation dependences illustrate the etiological significance of the severity of the inflammatory response reactions in the development of the pain syndrome and confirm the expediency of suppressing these reactions during its treatment.

Keywords: analgesia, geriatric patients, polytrauma, systemic inflammatory response, system of regulating the aggregate state of the blood.

Стаття надійшла 18.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.066
УДК 618.13–009.7–036.12–073.43

Ибадова Ш. Т.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В ПОИСКЕ ПРИЧИН ХРОНИЧЕСКИХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ У ЖЕНЩИН

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан

nauchnayastatya@yandex.ru

Ультразвуковое исследование в режиме трехмерного сканирования обеспечивает неинвазивную детальную оценку структуры внутренних половых органов, их кровоснабжения, а также сосудов малого таза. Метод ультразвукового исследования органов малого таза у женщин является неотъемлемой частью диагностического алгоритма в современной гинекологической практике.

Целью исследования явилось изучение места трехмерной эхографии в диагностическом поиске причин хронической тазовой боли у женщин.

Эхографическое исследование проводили на аппарате SonoScape 6 трансабдоминальным и трансвагинальным доступом. На основании проведенного исследования нами предложен диагностический алгоритм, включающий в себя показания для проведения трёхмерной эхографии при различной гинекологической патологии, сопровождающейся синдромом хронической тазовой боли.

По результатам работы предложены: алгоритм эхографического исследования пациенток с тазовой болью, алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин с миомой матки, алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин с воспалительными заболеваниями, алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин с генитальным эндометриозом, алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин со спаечным процессом органов малого таза.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, хроническая тазовая боль, женщины, алгоритм.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Ультразвуковая диагностика причин хронических тазовых болей у женщин репродуктивного возраста».

Введение. Прогресс в диагностике различных патологических процессов органов малого таза тесно связан с техническим переоснащением, происходящим в последние годы в медицине. Большой и обоснованный интерес при обследовании внутренних половых органов у женщин вызывает эхография, которая не оказывает ионизирующего воздействия на организм и является неинвазивным методом диагностики [6, 7]. В последние годы расширились ее возможности благодаря внедрению трансвагинальной эхографии, Эхо-гистероскопии, допплерографии и трехмерной реконструкции ультразвукового изображения [2, 3, 4].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость использования ультразвукового исследования у пациенток с тазовыми болями [5]. Метод ультразвукового исследования органов малого таза у женщин является неотъемлемой частью диагностического алгоритма в современной гинекологической практике [1, 2, 4, 6].

Целью исследования явилось изучение места трехмерной эхографии в диагностическом поиске причин хронической тазовой боли у женщин.

Объект и методы исследования. Были обследованы 213 пациенток с синдромом хронической тазовой боли, из которых: с миомой матки – 106 (46,5%), с воспалительными заболеваниями органов малого таза – 49 (21,5%), с наружным и внутренним эндометриозом – 35 (15,4%), со спаечным процессом малого таза – 23 (10,1%) женщины.

Эхографическое исследование проводили на аппарате SonoScape 6 (КНР) конвексными датчиками частотой 3,5-6,0 и внутриполостными – частотой 6,0–9,0 МГц трансабдоминальным и трансвагинальным доступом. Данный аппарат обеспечивает сочетание режима сканирования в реальном времени, цветового картирования и функцию импульсно-волнового допплера, что позволяет получать ультразвуковое изображение на экране прибора в режиме трехмерного исследования (3D).

Проведенные исследования полностью соответствуют законодательству Украины и отвечают принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины. Со всеми участниками

исследования было подписано «Информированное согласие" на проведение исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящее время единого алгоритма диагностики и лечения синдрома хронической тазовой боли не существует. Диагностический поиск всегда начинается с тщательного сбора жалоб и анамнеза. Алгоритм обследования традиционный:

- анамнез (причина появления боли, длительность, интенсивность, локализация, иррадиация, связь с днями менструального цикла, провоцирующие факторы, сопутствующие факторы, эффективность проводимой ранее терапии);
- общее клиническое и гинекологическое обследование;
- лабораторное исследование крови, мочи, отделяемого из цервикального канала и влагалища;
- ультразвуковое исследование органов малого таза.

Ультразвуковое исследование органов малого таза является неотъемлемой частью диагностического поиска причин хронической тазовой боли у женщин. Ультразвуковое исследование в режиме трехмерного сканирования обеспечивает неинвазивную детальную оценку структуры внутренних половых органов, их кровоснабжения, а также сосудов малого таза. Алгоритм эхографического исследования пациенток с тазовой болью представлен на **рисунке 1**.

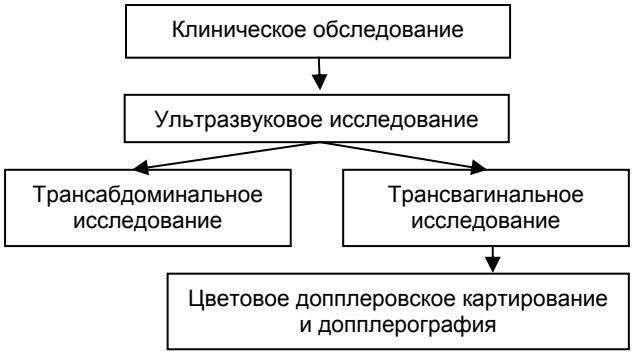


Рис. 1. Алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин

Ультразвуковое сканирование при миоме матки позволяет довольно точно определить размеры и локализацию узлов, их взаимоотношение с крупными сосудами, шейкой и полостью матки. При обследовании пациенток с миомой матки особое внимание должно быть уделено определению топографии органов малого таза, расположению миоматозных узлов и их кровоснабжению, а также оценки состояния матки. Высокоразрешающая 3D-эхография в режиме цветового допплера может оказать определенную помощь клиницистам в установке причины синдрома тазовых болей у

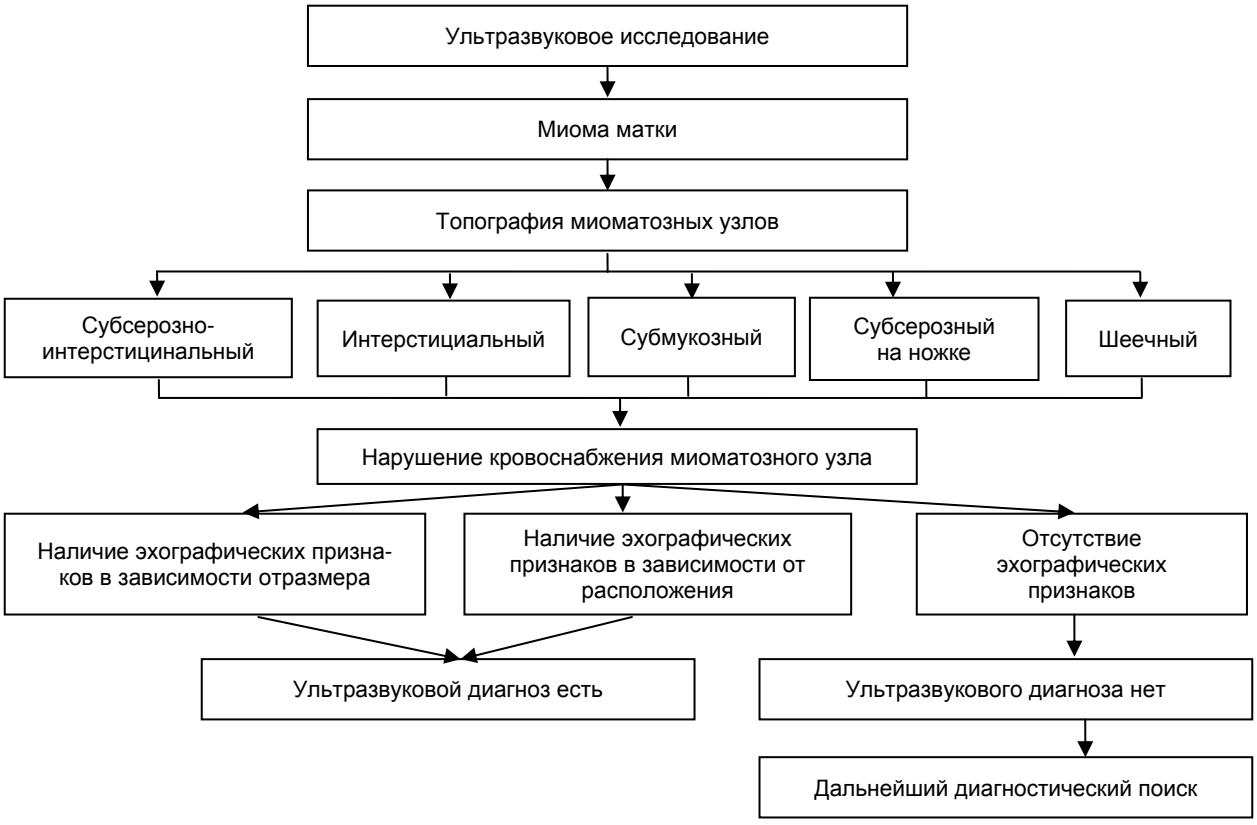


Рис. 2. Алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин с миомой матки

пациенток с миомой матки. При проведении исследования выделяют следующие типичные ультразвуковые признаки пролиферирующей миомы матки: неоднородная структура опухоли, повышенная эхогенность, гиперэхогенные включения, анэхогенные полости различных размеров и форм. Для оценки периферической гемодинамики у больных с миомой матки и степени васкуляризации миоматозных узлов применяют допплерометрическое исследование и цветное допплеровское картирование. Алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин с миомой матки представлен на **рисунке 2**.

Традиционными признаками воспаления в органах малого таза при эхографии являются увеличение их размеров, изменение эхогенности и эхоструктуры, нечеткость контуров, наличие патологических образований, реакция сосудов. Эхография в 3D-режиме является оптимальным скрининговым методом диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, страдающих синдромом хронической тазовой боли. Использование данного метода позволяет не только верифицировать патологический процесс и оценить степень анатомических изменений в очаге воспаления, но и осуществлять визуальный контроль эффективности комплексной противовоспалительной терапии. Алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин с воспалительными заболеваниями представлен на **рисунке 3**.

Прогресс ультразвуковых технологий позволил резко повысить точность диагностики аденомиоза, разработать качественные и количественные критерии для установления формы и степени распространенности процесса. При этом принимают во внимание толщину стенки матки, асимметрию стенок по толщине, эхоструктурные признаки. Полученные нами результаты показали, что эхографическая идентификация признаков аденомиоза основывается на следующих акустических критериях заболевания: увеличение размеров матки, нечеткий контур М-эха, асимметрия толщины стенок матки, гиперэхогенные участки миометрия, гипоэхогенные или анэхогенные полости, наличие жидкости в позадиматочном пространстве в первую фазу цикла, а также сочетание аденомиоза с гиперпластическими процессами эндометрия и эндометриоидными кистами шейки матки.

Эхографическими признаками эндометриоидной кисты являются: наличие образования округлой

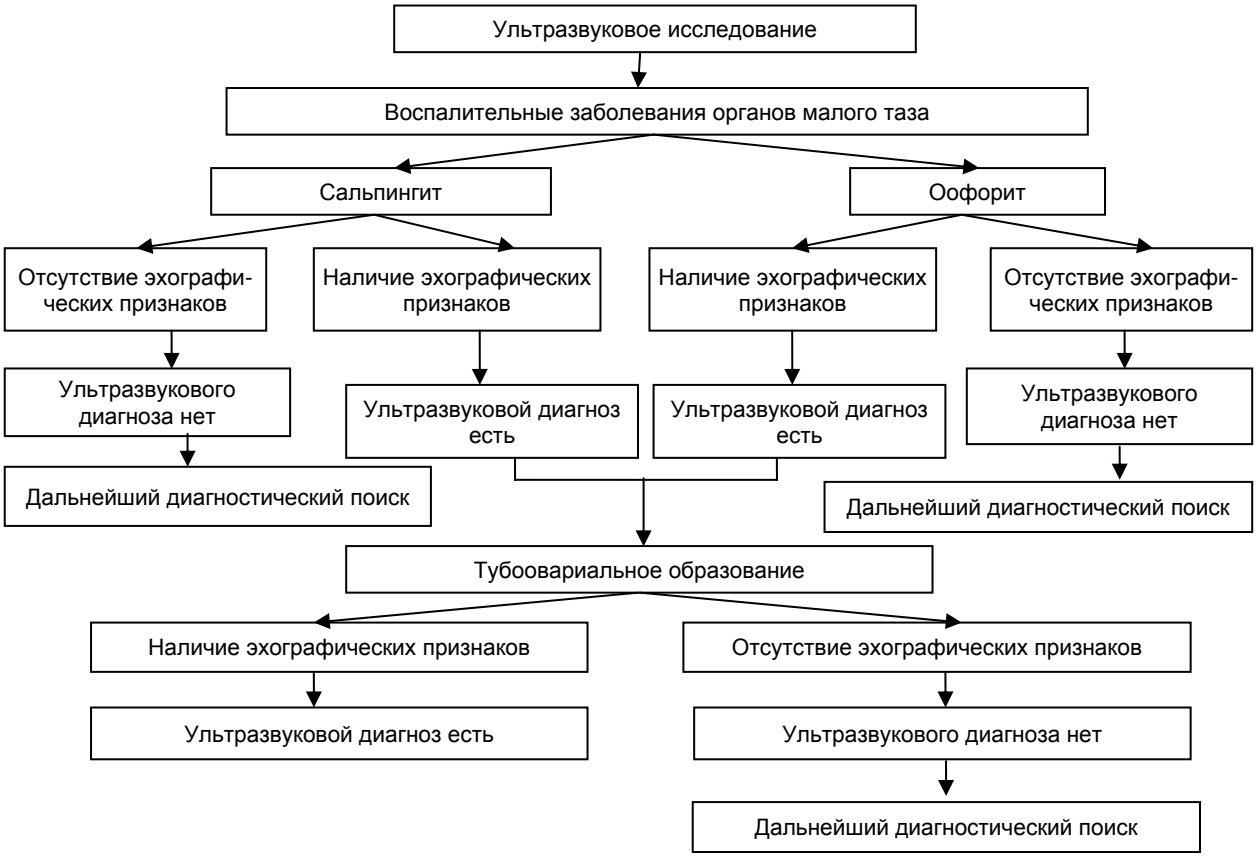


Рис. 3. Алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин с воспалительными заболеваниями

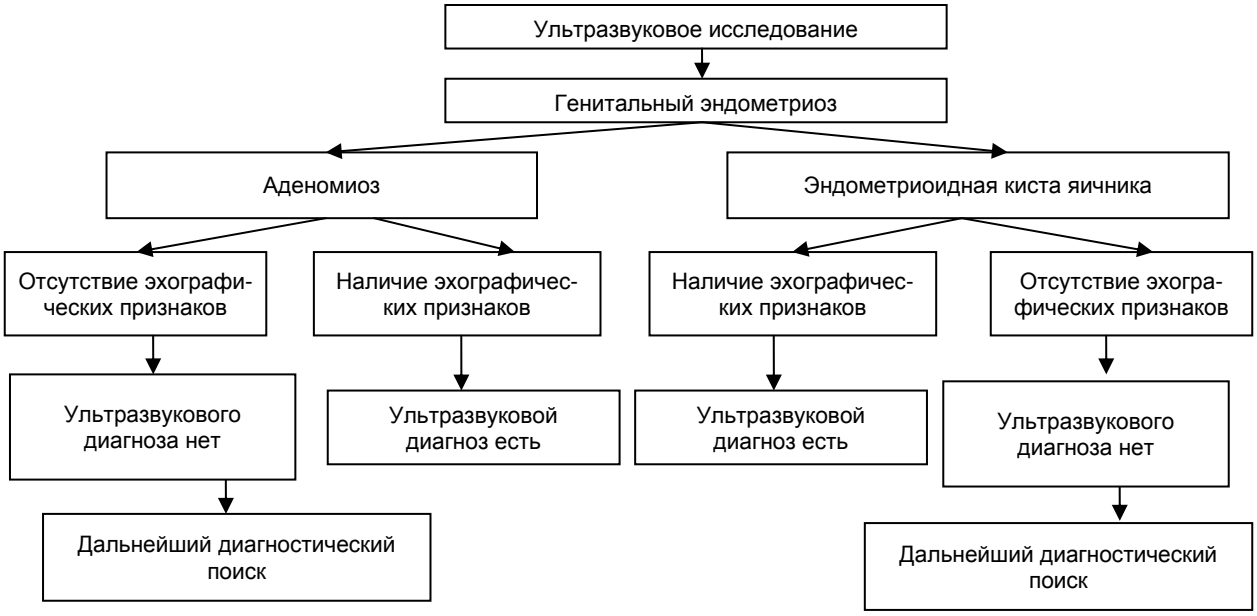


Рис. 4. Алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин с генитальным эндометриозом

или овальной формы, усиление дорзального эхосигнала, расположение по заднебоковой поверхности матки, изоэхогенное, гипоэхогенное и гиперэхогенное внутреннее содержимое, удвоение контура стенки, внутрипросветные пристеночные включения.

Проведение комплексного ультразвукового исследования, включающего эхографию в 3D-режиме и цветовое допплеровское картирование, позволяет оценить состояние органов репродуктивной системы и тем самым, своевременно диагностировать генитальный эндометриоз при хроническом тазовом болевом синдроме у женщин. Алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин с генитальным эндометриозом представлен на **рисунке 4**.

У больных со спаечным процессом органов малого таза нами были отмечены следующие эхографические признаки: смещение матки от срединной оси, атипичное расположение яичников, одинаковое расположение яичников при трансабдоминальном и трансвагинальном исследовании, нечеткая визуализация структур яичников при трансвагинальном сканировании, гиперэхогенные включения в строме яичников малых размеров (1-3 мм). Выявленные эхографические признаки являются косвенным подтверждением наличия спаечного процесса в малом тазу. Основным достоверным признаком служит визуализация спаек на фоне свободной жидкости при проведении эхогистеросальпингографии. Алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин со спаечным процессом представлен на **рисунке 5**.

Вывод. Разработанные алгоритмы, включающие показания для проведения трёхмерной эхографии позволяют провести диагностику при различной гинекологической патологии, сопровождающейся синдромом хронической тазовой боли.

Перспективой дальнейших исследований является разработка мероприятий в дальнейшем диагностическом поиске причин хронической тазовой боли у женщин.

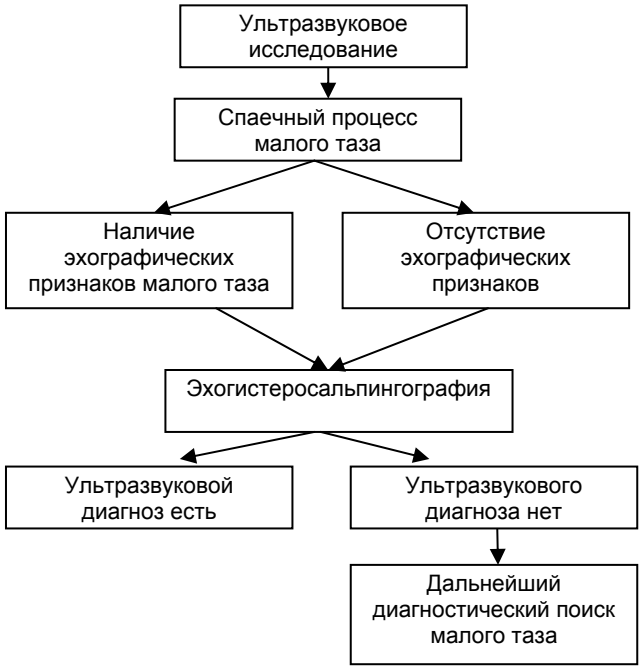


Рис. 5. Алгоритм эхографического исследования при тазовой боли у женщин со спаечным процессом

References

1. Abdyldabekova KB. Ultrazvukovoe skanirovanie organov malogo taza zhenshchin kak metod diagnostiki i differentsialnoy diagnostiki zabolevaniy pridatkov matki. *Vestnik KGMA im IK Akhunbaeva*. 2013; 2: 27-30. [Russian].
2. Berezhkov DV, Moskvicheva MG, Litvinenko IV. Covremennye vozmozhnosti ultrazvukovogo issledovaniya v akusherstve i ginekologii. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2015; 3: 114-22. [Russian].
3. Davydov AI, Mekhdiev VE. Trekhmernaya transvaginalnaya ekhografiya v rezhime tsvetovogo i energeticheskogo dopplera: perspektivy, vozmozhnosti, ogranicheniya. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 7 (1): 56-64. [Russian].
4. Karimova ZN, Rashidova ShU, Mamarasulova DZ, Rakhimova K. Transvaginalnye metody ultrazvukovoy diagnostiki organov malogo taza. *Molodoy uchenyy*. 2016; 28 (132): 274-5. [Russian].
5. Makarov OV, Khashukoeva AZ, Zaytsev AV. Endoskopicheskie metody vizualizatsii v kompleksnoy diagnostike sindroma khronicheskikh tazovykh boley u zhenshchin. *Lechashchiy vrach*. 2011; 11: 36-9. [Russian].
6. Tukhbatullin MG, Alieva IM. Sovremennye ultrazvukovye tekhnologii v klinicheskoy praktike. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 5 (60): 30-5. [Russian].
7. Durfee SM, Frates MC. Sonographic spectrum of the corpus luteum in early pregnancy: gray-scale, color, and pulsed Doppler appearance. *J Clin Ultrasound*. 2009; 27 (2): 55-9. PMID: 9932248. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0096(199902)27:2<55::AID-JCU1>3.0.CO;2-T.

УДК 618.13–009.7–036.12–073.43

УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА В ПОШУКУ ПРИЧИН ХРОНІЧНИХ ТАЗОВИХ БОЛІВ У ЖІНОК

Ібадова Ш. Т.

Резюме. Ультразвукове дослідження в режимі тривимірного сканування забезпечує неінвазивну детальну оцінку структури внутрішніх статевих органів, їх кровопостачання, а також судин малого таза. Метод ультразвукового дослідження органів малого таза у жінок є невід'ємною частиною діагностичного алгоритму в сучасній гінекологічній практиці.

Метою дослідження було вивчення місця тривимірної ехографії в діагностичному пошуку причин хронічного тазового болю у жінок.

Ехографічне дослідження проводили на апараті SonoScape 6 трансабдомінальним і трансвагінальним доступом.

На підставі проведеного дослідження нами запропонований діагностичний алгоритм, що включає в себе показання для проведення тривимірної ехографії при різній гінекологічної патології, що супроводжується синдромом хронічного тазового болю.

За результатами роботи запропоновані: алгоритм ехографічного дослідження пацієнток з тазовим болем, алгоритм ехографічного дослідження при тазовому болі у жінок з міомою матки, алгоритм ехографічного дослідження при тазовому болі у жінок з запальними захворюваннями, алгоритм ехографічного дослідження при тазовому болі у жінок з генітальним ендометріозом, алгоритм ехографічного дослідження при тазовому болі у жінок зі спайковим процесом органів малого таза.

Ключові слова: ультразвукове дослідження, хронічний тазовий біль, жінки, алгоритм.

UDC 618.13-009.7-036.12-073.43

Ultrasound Diagnosis in Searching for Causes of Chronic Pelvic Pain in Women

Ibadova Sh. T.

Abstract. Ultrasound examination in 3D scanning mode provides a non-invasive detailed evaluation of the structure of internal genital organs, their blood supply, and also the vessels of the small pelvis. The method of ultrasound examination of pelvic organs in women is an integral part of the diagnostic algorithm in modern gynecological practice.

The purpose of the study was to examine the place of the three-dimensional sonography in the diagnostic searching for the causes of chronic pelvic pain in women.

Materials and Methods. We examined 213 patients with chronic pelvic pain syndrome, including: 106 women (46.5%) with hysteromyoma, 49 (21.5%) – with pelvic organs inflammatory diseases, 35 (15, 4%) – with external and internal endometriosis, and 23 women (10.1%) – with the adhesive process of the small pelvis. The sonography was performed on a SonoScape 6 by transabdominal and transvaginal approach.

Results and discussion. At present, there is no single algorithm for diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. Diagnostic search always begins with a careful collection of complaints and anamnesis. The survey algorithm is traditional: Anamnesis (the cause of pain appearance, its duration, intensity, localization, irradiation, connection with menstrual cycle days, provoking factors, concomitant factors, the effectiveness of previous therapy); general clinical and gynecological examination; laboratory examination of blood, urine, separated from the cervical canal and vagina; ultrasound examination of the pelvic organs.

Ultrasonic examination of the pelvic organs is an integral part of the diagnostic search for the causes of chronic pelvic pain in women. Based on the study, we proposed a diagnostic algorithm that includes indications for carrying out three-dimensional echography with a different gynecological pathology, accompanied by a syndrome of chronic pelvic pain.

Conclusions. Based on the results of the work, we propose an algorithm for echographic examination of patients with pelvic pain, an echographic test for pelvic pain in women with uterine myoma, an echographic test for pelvic pain in women with inflammatory diseases, an echographic test for pelvic pain in women with genital endometriosis, an algorithm echographic examination of pelvic pain in women with adhesive process of the pelvic organs.

Keywords: ultrasound, chronic pelvic pain, women, algorithm.

Стаття надійшла 28.12.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.071
УДК 616.12-008.331.1-085-036:616.379-008.64:577.112.6.017

Коваль С. М., Юшко К. О., Старченко Т. Г., Милославський Д. К., Пенькова М. Ю.

ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ РЕНІНАНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ НА ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА РІВНІ АПЕЛІНУ ТА АНГІОТЕНЗИНУ 1-7

Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України, Харків, Україна

yushko.ko@gmail.com

Мета роботи – дослідити вплив комбінованого лікування із застосуванням олмесартану або раміприлу на фоні прийому лерканідипіну та гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії на перебіг гіпертонічної хвороби (ГХ) з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та рівні апеліну та ангіотензину 1-7 в крові.

Обстежено 70 хворих на ГХ з ЦД 2 типу (34 чоловіків та 36 жінок) в динаміці 12-місячного комбінованого лікування із застосуванням олмесартану або раміприлу на фоні прийому лерканідипіну, аторвастатину та метформіну. Обстеження включало клініко-лабораторні та інструментальні методи з визначенням параметрів вуглеводного та ліпідного обмінів, рівнів апеліну та ангіотензину 1-7 в крові, структурно-функціональних показників серця.

Обидва варіанти комбінованого лікування викликали співставні гіпотензивні, гіполіпідемічні та антидіабетичні ефекти, покращення показників ремоделювання лівого шлуночка серця та вірогідне збільшення рівнів апеліну. Рівні ангіотензину 1-7 вірогідно збільшувалися у хворих, які отримували олмесартан та не змінювалися при застосуванні раміприлу. У хворих з базальними рівнями ангіотензину 1-7 менше медіанних застосування олмесартану, на відміну від раміприлу, викликало достовірне зменшення індексу маси міокарду лівого шлуночка.

Комбіноване лікування із застосуванням олмесартану або раміприлу на фоні прийому лерканідипіну та гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії є співставно ефективним у хворих на ГХ з ЦД 2 типу. Серед хворих з вираженим дефіцитом ангіотензину 1-7 більш обґрунтованим є застосування олмесартану.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, ренінангіотезинова система, апелін, ангіотензин 1-7.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт «Вивчити роль ендогенного пептиду апеліну в розвитку уражень серця у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та без такого», № держ. реєстрації 0106У000598; та «Розробити способи диференційованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію дуже високого ризику з ожирінням і порушеннями вуглеводного та пуринового обміну», № держ. реєстрації 0114U001168.

Вступ. Вибір антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу є складною та до кінця не вирішеною задачею. Оскільки контроль артеріального тиску (АТ) є більш складним при ЦД більшість пацієнтів потребують комбіновану гіпотензивну терапію. Відповідно до ESH/ESC 2013 рекомендацій [1] всі класи антигіпертензивних препаратів можуть бути використані при поєднанні ГХ з ЦД 2 типом. Однак вибір антигіпертензивних препаратів має ґрунтуватися на їх ефективності та переносимості. При розгляді проблеми лікування хворих на ГХ з ЦД 2 типу також важливою є антидіабетична та гіполіпідемічної терапії [2].

Ключову роль в розвитку ураження органів мішеней при артеріальній гіпертензії відіграє ренінангіотензинова система (РАС) [3]. В останні роки механізми залучення РАС в розвиток серцево-судинних захворювань були розширені за рахунок відкриття та вивчення дії метаболітів ангіотензину II, до яких відноситься ангіотензин 1-7. Ангіотензин 1-7 є гептапептидом, який утворюється з ангіотензину II під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АСЕ-2) [5]. Іншим субстратом для АСЕ-2 є апелін – пептид, який виступає як медіатор кардіоваскулярного контролю [6]. Обидві пептиди виконують роль функціональних антагоністів ангіотензину II та мають гіпотензивні, кардіопротективні, антиатеросклеротичні та антидіабетичні властивості.

Призначення хворим на ГХ з ЦД 2 типу блокаторів РАС - інгібіторів ангіотензинперетворюючого

ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) – вважається доцільним та патогенетично обґрунтованим, оскільки обидві антигіпертензивні класи володіють вираженими гіпотензивними та органопротективними властивостями та є метаболічно нейтральними [1]. Разом з тим є незрозумілим їх вплив на метаболізм апеліну та ангіотензину 1-7, особливо зважаючи на те, що іАПФ та БРА блокують РАС та дію ангіотензину II на різних рівнях.

Метою даного **дослідження** було дослідити вплив комбінованого лікування із застосуванням БРА олмесартану або іАПФ раміприлу на фоні прийому антагоніста кальцію (АК) лерканідипіну та гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії на перебіг ГХ з ЦД 2 типу, та рівні апеліну та ангіотензину 1-7 в крові.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведено відповідно до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину» (1997 р.) і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Протокол дослідження було затверджено етичним комітетом «НІТ ім. Л. Т. Малої НАМН України». Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Обстежено 70 хворих на ГХ II стадії 2–3 ступеня у поєднанні з ЦД 2 типу (34 чоловіків та 36 жінок) віком від 40 до 70 років в динаміці комбінованої антигіпертензивної, антидіабетичної та гіполіпідемічної терапії. Визначення стадії ГХ, її ступеню та верифікацію ЦД 2 типу проводили згідно стандартним протоколам Міністерства охорони здоров'я України. В дослідження не включались хворі на важкі захворювання нирок, печінки, крові, гострий коронарний синдром, стабільну стенокардію III-IV функціонального класу та серцеву недостатні високих градацій.

На початку дослідження хворі були рандомізовані на 2 групи: 1) група О – хворі, яким призначався БРА олмесартан в дозі 20-40 мг на добу (n = 35) та 2) група Р – хворі, яким призначався іАПФ раміприл в дозі 5-10 мг на добу та (n = 35). Додатково всі хворі отримували дигідропіридиновий АК лерканідипін в дозі 10–20 мг на добу. В залежності від показників ліпідного обміну всім хворим була призначена гіполіпідемічне лікування аторвастатином в дозі 20–40 мг на добу. Також була назначена антидіабетична терапія з використанням дієтотерапії та метформіну в дозі 1000–2000 мг на добу. Обидві зазначені групи були співставні за гендерним співвідношенням, віком, основними анамнестичними, клінічними та лабораторно-інструментальними показниками.

Комплекс обстеження проводився на початку лікування та через 12 місяців та включав клініколабораторні та інструментальні методи з визначенням показників вуглеводного та ліпідного обмінів. Структурно-функціональні параметри серця вивчали ехокардіоскопічним дослідженням у В і М-режимах. Вимірювали кінцевий діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Devereux. Індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. За верхню межу норми ІММЛШ враховували 110 г/см^2 для жінок та 125 г/см^2 для чоловіків. Для виявлення різних типів гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) використовували метод A.Ganau (1992), за яким виділяли 4 типи структурно-геометричних змін ЛШ: нормальну геометрію (НГ), концентричне ремоделювання (КР), концентричну гіпертрофію (КГ) і ексцентричну гіпертрофію (ЕГ) на підставі значень ІММЛШ та індексу відносної товщини стінок (іВТС) ЛШ. Рівні апеліну та ангіотензину 1-7 в крові визначали імуноферментним методом.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного пакету Statistica for Windows, version 6.0. Для оцінки характеру розподілу в сукупності за вибірковими даними використовували тест Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі кількісні ознаки були надані у вигляді «середнє арифметичне±стандартне відхилення». У разі ненормального розподілу отримані дані надані у вигляді медіани (Me) і інтерквартільного розмаху (25-й і 75-й процентилі). При порівнянні середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Суттєвість відмінностей для незв'язаних вибірок з ненормальним розподілом визначалася за допомогою U-критерію Манна-Уітні. Для оцінки достовірності внутрішньогрупових відмінностей показників в динаміці терапії використовували критерій Уілкоксона. Критичний рівень значимості для всіх перевірених статистичних гіпотез приймався $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В динаміці 12 місячної терапії в обох зазначених групах відзначався виражений гіпотензивний ефект, який вірогідно не відрізнявся в залежності від комбінації антигіпертензивного лікування. Цільові рівні АТ були досягнуті в 76,5% (n = 26) в групі О та 73,5% (n = 25) в групі Р ($p > 0,05$). При цьому в групах О та Р систолічний АТ зменшився на 27,8%, а діастолічний АТ – на 27,3% в групі О та 23,8% в групі Р. Таким чином, обидві схеми гіпотензивної терапії із застосуванням олмесартану з лерканідипіном або раміприлу з лерканідипіном мають співставну виражену антигіпертензивну ефективність.

Таблиця 1 – Зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів в динаміці терапії

Показники		Група О	p	Група Р	p
глікемія	до лікування	7,91 ± 2,21	< 0,001	7,99 ± 2,38	< 0,001
	після лікування	6,55 ± 0,71		6,54 ± 0,79	
HbA1c	до лікування	7,8 (7,4; 8,8)	< 0,001	7,9 (7,3; 9,2)	< 0,001
	після лікування	7,0 (6,9;7,4)		7,0 (6,9; 7,4)	
ЗХС	до лікування	5,35 ± 0,95	< 0,001	5,33 ± 0,76	< 0,001
	після лікування	4,73 ± 0,69		4,74 ± 0,48	
ХС ЛПВЩ	до лікування	1,05 ± 0,34	> 0,05	1,09 ± 0,24	> 0,05
	після лікування	1,08 ± 0,27		1,10 ± 0,17	
ТГ	до лікування	2,18 (1,54; 2,43)	< 0,05	2,22 (1,52; 3,2)	< 0,05
	після лікування	1,94 (1,40; 2,21)		1,97 (1,42 ;2,57)	
ХС ЛПНЩ	до лікування	3,19 ± 0,87	< 0,001	3,16 ± 0,85	< 0,001
	після лікування	2,61 ± 0,77		2,62 ± 0,54	

Незалежно від виду антигіпертензивного лікування у хворих на ГХ з ЦД 2 типу в динаміці терапії відзначалися позитивні зміни показників вуглеводного та ліпідного метаболізмів. Так, в групі О відмічалося зменшення глікемії натще на 17,2% ($p < 0,001$ в порівнянні з базальним рівнем), а в групі Р – на 18,2% ($p < 0,001$ в порівнянні з базальним рівнем). При цьому в обох групах рівні глікемії після лікування вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$). Серед хворих групи О відмічалося вірогідне зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) на 11,6%, тригліцеридів (ТГ) – на 11,1%, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – на 18,2% ($p < 0,001$, $p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно в порівнянні з базальними рівнями). В групі Р спостерігалося вірогідне зменшення рівнів ЗХС на 11,1%, ТГ – на 11,3% та ХС ЛПНЩ – на 17,1% ($p < 0,001$, $p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно в порівнянні з базальними рівнями). При цьому вірогідних змін в рівнях холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) не виявлено в жодній групі ($p > 0,05$) (**табл. 1**).

В динаміці терапії в обох групах відмічалося вірогідне збільшення рівнів апеліну в сироватці крові. Серед хворих групи О наприкінці лікування рівні апеліну склали 0,976(0,904; 1,083) нг/мл проти 0,871(0,84; 0,924) нг/мл на початку лікування ($p < 0,01$) (збільшення рівнів на 12,1%). У хворих групи Р рівні апеліну склали 0,940 (0,866;1,058) нг/мл проти 0,875 (0,788; 0,931) нг/мл ($p < 0,01$) (збільшення рівнів на 7,4%). При цьому рівні апеліну наприкінці лікування вірогідно не відрізнялися між собою в зазначених групах ($p>0,05$) (**рис. 1**).

Рівні ангіотензину 1-7 в крові наприкінці лікування вірогідно відрізнялися лише в групі О, де спостерігалося достовірне зростання його концентрації на 20,3% – 130,43(124,42; 138,37) нг/л проти 108,39(92,32; 121,17) нг/л на початку лікування ($p < 0,01$). Серед групи Р рівні ангіотензину 1-7 склали 112,09 (104,3; 115,33) нг/л, що достовірно не відрізнялося від базальних рівнів (104,37 (87,16; 122,83) нг/л) ($p > 0,05$) та було достовірно нижче ніж в групі О в кінці терапії ($p < 0,01$) (**рис. 2**).

Обидві варіанти антигіпертензивного лікування показали значуще покращення параметрів серця, які характеризують патологічне ремоделювання ЛШ. Як в групі О, так і в групі Р відмічалося вірогідне зменшення КДР ($p < 0,001$ та $p < 0,01$

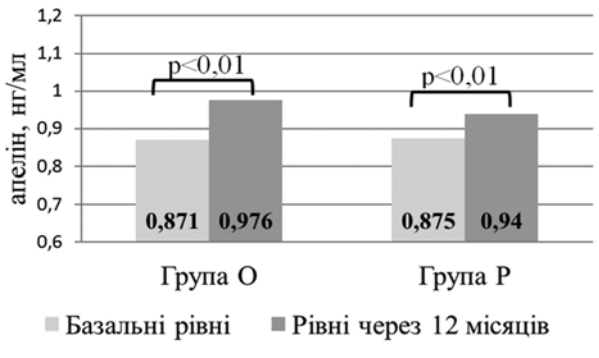


Рис. 1. Рівні апеліну крові в динаміці терапії

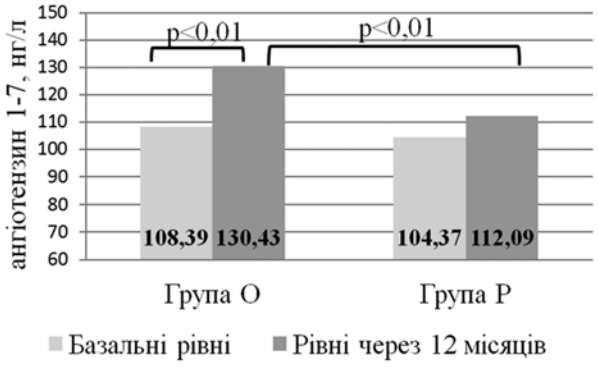


Рис. 2. Рівні ангіотензину 1-7 в динаміці терапії

Таблиця 2 – Зміни параметрів ЛШ в динаміці терапії

Параметри ЛШ		Група О	p	Група Р	p
КДР	до лікування	5,22 (5,0; 5,44)	< 0,001	5,26 (5,0; 5,46)	< 0,01
	після лікування	5,1 (5,0; 5,3)		6,54 ± 0,79	
ТМШП	до лікування	1,18 (1,13; 1,21)	< 0,001	1,2 (1,13; 1,25)	< 0,01
	після лікування	1,15 (1,09; 1,17)		1,15 (1,1; 1,22)	
ТЗСЛШ	до лікування	1,17 (1,09; 1,2)	< 0,01	1,17 (1,13; 1,2)	< 0,01
	після лікування	1,1 (1,05; 1,15)		1,13 (1,1; 1,17)	
іВТС	до лікування	0,45 ± 0,058	> 0,05	0,45 ± 0,048	> 0,05
	після лікування	0,44 ± 0,041		0,44 ± 0,041	
ММЛШ	до лікування	282,4 (252,2; 302,2)	< 0,01	291,6 (268,3; 316,4)	< 0,05
	після лікування	261,0 (244,2; 273,8)		270,2 (253,0; 296,0)	
ІММЛШ	до лікування	140,1 ± 23,26	< 0,001	145,8 ± 23,32	< 0,001
	після лікування	130,98 ± 18,95		136,72 ± 18,08	

відповідно), ТМШП (p < 0,001 та p < 0,01 відповідно), ТЗСЛШ (p < 0,01 та p < 0,01 відповідно), ММЛШ (p < 0,01 та p < 0,05 відповідно), ІММЛШ (p < 0,001 та p < 0,001 відповідно) без вірогідного змінення іВТС (p > 0,05). Поліпшення показників ЛШ серця було співставне в обох групах, при цьому ІММЛШ наприкінці лікування в групі О зменшувався 6,5%, а в групі Р – на 6,2%. (**табл. 2**).

Також в обох групах відзначалося змінення відношень типів геометрії ЛШ серця зі зменшенням відсоткової частки концентричної та ексцентричної гіпертрофії ЛШ (**рис. 3**).

При подальшому аналізі ми дослідили зміни досліджуваних пептидів та ІММЛШ в залежності від базальних значень перших. При цьому, рівні апеліну та ангіотензину 1-7 були градуйовані на ті, що менші або більші їх медіанних значень. Було виявлено, що в групі О та в групі Р не залежно від градації базальних рівнів апеліну відзначався вірогідний ріст його концентрації наприкінці лікування. При цьому в обох групах відмічалося вірогідне зменшення ІММЛШ, не залежне від вихідних рівнів апеліну. Поліпшення ІММЛШ не залежало від варіанту антигіпертензивного лікування та було співставне в обох групах (**табл. 3, 4**).

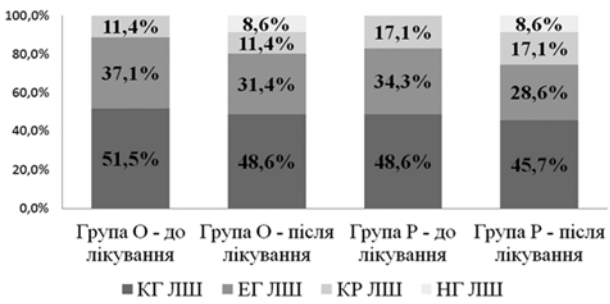


Рис. 3. Розподіл типів ремоделювання ЛШ в динаміці терапії

При аналізі динамічних рівнів ангіотензину 1-7 в залежності від його базальних значень та виду гіпотензивного лікування було виявлено, що в групі О відмічалося вірогідне збільшення концентрації даного пептиду на 6,4% (p < 0,05) при базальних рівнях більше медіанних та на 44,3% (p < 0,001) при його базальних рівнях менше медіанних. Натомість, в групі Р відмічалося вірогідне зниження рівнів ангіотензину 1-7 на 7,7% (p < 0,05) при його базальних рівнях більше медіанних та невірогідне змінення при його базальних значеннях менше медіанних (p > 0,05) (**табл. 5**).

Аналізуючи структурні зміни ЛШ в залежності від базальних градацій ангіотензину 1-7 було виявлено, що серед хворих з початковими рівнями даного пептиду більше медіанних значень не залежно від виду гіпотензивної терапії відмічалося вірогідне зменшення ІММЛШ – на 6,4% в групі О (p < 0,05) та 6,9% в групі Р (p < 0,05). В той же час, при рівнях ангіотензину 1-7 на початку лікування менше медіанних значень вірогідне змінення ІММЛШ спостерігалося лише серед хворих, які отримували комбінацію олмесартану з лерканідипіном – зменшення на 6,7% (p < 0,01). У хворих, які лікувалися комбінацією раміприлу з лерканідипіном ІММЛШ вірогідно не змінювався (p > 0,05) (**табл. 6**).

Отримані результати викликають значний науковий та практичний інтерес. Ефективне покращення гемодинамічних параметрів, високий процент досягнення цільових рівнів АТ зв'язано із застосуванням високоефективних антигіпертензивних засобів, які блокують РАС, в комбінації з АК. Як олмесартан, так і раміприл володіють вираженими

Таблиця 3 – Зміни рівнів апеліну в динаміці терапії в залежності від його базальних рівнів

Градації апеліну		Група О	p	Група Р	p
Апелін < Me	до лікування	0,843 (0,713; 0,858)	< 0,01	0,788 (0,731; 0,855)	< 0,01
	після лікування	0,969 (0,902; 1,037)		0,920 (0,846; 0,986)	
Апелін > Me	до лікування	0,924 (0,904; 0,964)	< 0,05	0,929 (0,901; 0,972)	< 0,05
	після лікування	0,984 (0,933; 1,097)		0,975 (0,926; 1,058)	

Таблиця 4 – Зміни значення ІММЛШ в динаміці терапії в залежності від базальних рівнів апеліну

Градації апеліну		Група О	p	Група Р	p
Апелін < Me	до лікування	143,6 ± 30,08	<0,05	149,24 ± 22,45	< 0,01
	після лікування	134,02 ± 24,79		141,71 ± 17,97	
Апелін > Me	до лікування	136,55 ± 12,69	<0,01	138,26 ± 16,33	< 0,05
	після лікування	127,76 ± 9,39		129,19 ± 15,03	

гіпотензивними властивостями, як в монотерапії, так і в комбінації з представниками інших антигіпертензивних класів [6, 7]. За нашими даними обидві антигіпертензивні схеми є співставними та ефективними, а основними чинниками, які покращували показники ліпідного та вуглеводного обмінів були раціональні гіполіпідемічна терапія аторвастатином та антидіабетична терапія метформіном.

Цікаві дані отримані про зміни рівнів апеліну та ангіотензину 1-7 в динаміці терапії. За нашими результатами застосування олмесартану або раміприлу на фоні прийому лерканідипіну та гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії викликає збільшення в сироватці крові рівнів апеліну, яке співставне та не залежить від виду антигіпертензивного лікування. За даними літератури апелінемічними властивостями володіють як БРА, так і іАПФ, а також АК, статини та метформін [8–11]. Тому, однозначної відповіді про те, який із компонентів досліджуваних варіантів терапії був провідним в збільшенні рівнів апеліну у хворих дати неможливо, але отриманий апелінемічний результат може бути важливим чинником отриманих гіпотензивних та метаболічних результатів.

Досліджувана схема лікування із застосуванням олмесартану, на відміну від тієї із раміприлом, в динаміці 12 місяців викликала значне збільшення рівнів ангіотензину 1-7 в крові, що говорить про диференційний вплив БРА та іАПФ при блокаді РАС на метаболізм ангіотензину II та продукцію ангіотензину 1-7. За літературними даними олмесартан активує АСЕ-2/ангіотензин 1-7 шлях, з чим пов'язують його додаткові антигіпертензивні та антиремоделюючі властивості [12].

З нашими результатами, як застосування олмесартану з лерканідипіном, так і раміприлу з лерканідипіном викликало співставний виражений антиремоделюючий ефект, який проявлявся в покращенні структурних параметрів ЛШ, які характеризують його патологічне ремоделювання. Отримані нами дані співвідносяться з літературними даними, за якими зменшення ГЛШ тісно пов'язано зі зниженням АТ, а при однаковому зниженні АТ БРА, іАПФ та АК є більш ефективними у відношенні регресу ремоделювання ЛШ [1, 13]. Разом з тим, нами було показано, що при вираженому дефіциті ангіотензину 1-7 у хворих на ГХ з ЦД 2 типу зменшення ІММЛШ спостерігалося лише при застосування в

Таблиця 5 – Зміни рівнів ангіотензину 1-7 в динаміці терапії в залежності від градацій його базальних рівнів

Градації Анг 1-7		Група О	p	Група Р	p
Анг 1-7 < Me	до лікування	92,3 (83,2; 100,2)	< 0,001	94,3(84,3; 98,1)	> 0,05
	після лікування	133,2 (127,9; 134,8)		104,9(102,1; 108,2)	
Анг 1-7 > Me	до лікування	119,8 (113,2; 124,1)	< 0,05	125,7(117,4; 131,0)	< 0,05
	після лікування	127,5 (122,3; 142,4)		115,9(114,4; 123,1)	

Таблиця 6 – Зміни значення ІММЛШ в динаміці терапії в залежності від градацій базальних рівнів ангіотензину 1-7

Градації Анг 1-7		Група О	p	Група Р	p
Анг 1-7 < Me	до лікування	140,29 ± 24,88	< 0,01	149,41 ± 24,38	> 0,05
	після лікування	130,81 ± 19,96		146,83 ± 15,34	
Анг 1-7 > Me	до лікування	140,09 ± 22,63	< 0,01	134,51 ± 16,5	< 0,01
	після лікування	131,11 ± 18,68		125,26 ± 11,58	

схемі лікування олмесартану, що асоціюється зі значним збільшенням ангіотензину 1-7 в крові, який володіє вираженими антиремоделюючими властивостями. Тому, виходячи із цих результатів, можна припустити, що у хворих на ГХ з ЦД 2 типу з вираженим дефіцитом ангіотензину 1-7 в крові антигіпертензивними препаратами вибору є комбінація БРА олмесартану з АК лерканідипіном.

Висновки. Терапія впродовж 12 місяців із застосуванням олмесартану з лерканідипіном або раміприлу з лерканідипіном викликає виражений гіпотензивний ефект, який вірогідно не відрізняється в залежності від комбінації антигіпертензивного лікування. Обидві варіанти комбінованої гіпотензивної, гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії співставно значуще покращують параметри ліпідного та вуглеводного обмінів та показники патологічного ремоделювання ЛШ серця. Застосування олмесартану з лерканідипіном або раміприлу з лерканідипіном на фоні антидіабетичної та гіполіпідемічної терапії викликає достовірне підвищення рівнів апеліну в крові, що може бути додатковим фактором, який сприяє досягненню цільового АТ та нормалізації метаболічних показників. Застосування олмесартану з лерканідипіном на відміну від раміприлу з лерканідипіном викликає достовірне підвищення рівнів ангіотензину 1-7 в крові. У хворих на ГХ з ЦД 2 типу з базальними рівнями ангіотензину 1-7 менше медіанних більш обґрунтованим є застосування комбінації олмесартану з лерканідипіном, який на відміну від раміприлу з лерканідипіном викликає достовірне зменшення ІММЛШ у даної категорії пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення довгострокових кінцевих точок у вигляді серцево-судинних ускладнень та смертності в залежності від базальних рівнів апеліну та ангіотензину 1-7, дослідження змін рівнів даних пептидів в динаміці монотерапії із застосуванням представників різних антигіпертензивних класів, розробка та застосування синтетичних аналогів апеліну та ангіотензину 1-7 із вивченням їх впливу на показники гемо- та кардіодинаміки та метаболічні параметри у хворих на ГХ з коморбітною патологією.

References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31 (7): 1281-357. PMID: 23817082. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
2. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Diab Vasc Dis Res*. 2014; 11 (3): 133-73. PMID: 24800783. DOI: 10.1177/1479164114525548.
3. Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus' VV. *Serdechno-sosudistye zabolevanija i renin-angiotezinovaja sistema.* Kiev: Morion, 2013. 232 s. [Russian].
4. Santos R.A. Angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 2014; 63 (6): 1138-47. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01274.
5. Koval S, Yushko K, Starchenko T. Patogenetichne znachennja apelinu v rozvitku gipertenzії. *Arterial'naja gipertenzija*. 2016; 2 (46): 37-42. [Ukrainian].
6. Zhang X, Zhang H, Ma Y, Che W, Hamblin MR. Management of Hypertension Using Olmesartan Alone or in Combination. *Cardiol Ther*. 2017; 6 (1): 13-32. PMID: 28258390. PMCID: PMC5446820. DOI: 10.1007/s40119-017-0087-5.
7. Sirenko JuM, Rekovec' OL. Ramipril u pacientov s arterial'noj gipertenziej v kachestve monoterapii ili v kombinacii s gidrohlortiazidom. *Arterial'naja gipertenzija.* 2017; 1: 81-91. [Ukrainian].
8. Kadoglou NP, Sailer N, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Vitta I, Kostakis A, Liapis CD. Effects of atorvastatin on apelin, visfatin (nampt), ghrelin and early carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2012; 49 (l.4): 269-76. PMID: 21748474. DOI: 10.1007/s00592-011-0310-0.
9. Baysal SS, Pirat B, Okyay K, Bal UA, Uluçam MZ, Öztuna D, Müderrisoğlu H. Treatment-associated change in apelin concentration in patients with hypertension and its relationship with left ventricular diastolic function. *Anatol J Cardiol*. 2017; 17 (2): 125-31. PMID: 27599667. PMCID: PMC5336750. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7035.
10. Fan Y, Zhang Y, Li X, Hui Z, Yuping S, Ning Z, Chunfang S, Xiaofang F, et al. Treatment with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor elevates apelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 149: 4679-83. PMID: 26316706. PMCID: PMC4544807. DOI: 10.2147/DDDT.S85740.
11. Wu H, Cheng XW, Hao C, Zhi Zh, Huali Ya, Murohara T, Dai H. Regulation of apelin and its receptor expression in adipose tissues of obesity rats with hypertension and cultured 3T3-L1 adipocytes. *Exp Anim*. 2014; 63 (2): 257-67. PMCID: PMC4160987. DOI: 10.1538/expanim.63.257.
12. Shimoura H, Tanaka H, Matsumoto K, Mochizuki Y, Hatani Y, Hatazawa K, Matsuzoe H, Ooka J, et al. Effects of a changeover from other angiotensin II receptor blockers to olmesartan on left ventricular hypertrophy in heart failure patients. *Heart Vessels*. 2017; 32 (5): 584-90. PMID: 27722772. DOI: 10.1007/s00380-016-0904-0.
13. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009; 54: 1084–91. PMID: 19770405. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.

УДК 616.12-008.331.1-085-036:616.379-008.64:577.112.6.017

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕНИНАНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ТЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И УРОВНИ АПЕЛИНА И АНГИОТЕНЗИНА 1-7

Коваль С. Н., Юшко К. А., Старченко Т. Г., Милославский Д. К., Пенькова М. Ю.

Резюме. *Цель* работы – исследовать влияние комбинированного лечения с применением олмесартана или рамиприла на фоне приема лерканидипина и гиполипидемической и антидиабетической терапии на течение гипертонической болезни (ГБ) с сахарным диабетом (СД) 2 типа и уровни апелина и ангиотензина 1-7 в крови.

Материалы и методы. Обследовано 70 больных ГБ с СД 2 типа (34 мужчин и 36 женщин) в динамике 12 месячной терапии с применением олмесартана или рамиприла на фоне приема лерканидипина, аторвастатина и метформина. Обследование включало клинико-лабораторные и инструментальные методы с определением параметров углеводного и липидного обменов, уровней апелина и ангиотензина 1-7 в крови, структурно-функциональных показателей сердца.

Результаты. Оба варианта комбинированного лечения вызывали сопоставимые гипотензивные, гиполипидемические и противодиабетические эффекты, улучшение показателей ремоделирования левого желудочка сердца и достоверное увеличение уровней апелина. Уровни ангиотензина 1-7 достоверно увеличивались у больных, получавших олмесартан, и не изменялись при применении рамиприла. У больных с базальными уровнями ангиотензина 1-7 меньше медианных применение олмесартана, в отличие от рамиприла, вызывало достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка.

Выводы. Комбинированное лечение с применением олмесартана или рамиприла на фоне приема лерканидипина и гиполипидемической и антидиабетической терапии является сопоставимо эффективным у больных ГБ с СД 2 типа. Среди больных с выраженным дефицитом ангиотензина 1-7 более обоснованным является применение олмесартана.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ренинангиотезиновая система, апелин, ангиотензин 1-7.

UDC 616.12-008.331.1-085-036:616.379-008.64:577.112.6.017

Influence of Reninangiotensin System Blockers on the Course of Hypertensive Disease with Type 2 Diabetes and Levels of Apelin and Angiotensin 1-7

Koval S., Yushko K., Starchenko T., Miloslavsky D., Penkova M.

Abstract. Both apelin and angiotensin 1-7 are functional antagonists of angiotensin II and have hypotensive, cardioprotective, antiatherosclerotic and antidiabetic properties, but the influence of different classes of the reninangiotensin system blockers on their metabolism was not conducted yet.

The purpose of the study was to investigate the effects of combined treatment with olmesartan or ramipril on the background of providing lercanidipine and lipid-lowering and antidiabetic therapy on the course of hypertensive disease (HD) with type 2 diabetes (T2D) and blood levels of apelin and angiotensin 1-7.

Material and methods. The study involved 70 patients with HD of 2-3 degrees with concomitant T2D (34 men and 36 women) aged from 40 to 70. The patients were examined before and after 12 month combined treatment with angiotensin receptor blocker olmesartan or angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril on the background of administering calcium antagonist lercanidipine and lipid-lowering therapy with atorvastatin and antidiabetic therapy with metformin. The investigation complex included clinical, laboratory and instrumental methods with determination of carbohydrate and lipid metabolism parameters, the blood levels of apelin and angiotensin 1-7, structural parameters of the heart left ventricular. The levels of apelin and angiotensin 1-7 were determined using ELISA.

Results and discussion. Both variants of combined treatment caused comparable hypotensive, hypolipidemic and antidiabetic effects, improved left ventricular remodeling. The levels of apelin were significantly increased from 0,871(0,84;0,924) ng/ml before treatment to 0,976 (0,904; 1,083) ng/ml ($p < 0,01$) after treatment with olmesartan and from 0,875 (0,788;0,931) ng/ml to 0,940 (0,866; 1,058) ng/ml ($p < 0,01$) after treatment with ramipril. The levels of angiotesin 1-7 were significantly increased in patients who received olmesartan – from 108,39 (92,32; 121,17) ng/l to 130,43 (124,42; 138,37) ng/l ($p < 0,01$) and did not change with ramipril – 104,37 (87,16; 122,83) ng/l versus 112,09 (104,3; 115,33) ng/l ($p > 0,05$) respectively. In patients with basal levels of angiotesin 1-7 less median, the use of olmesartan, in contrast to ramipril, caused a significant decrease in the left ventricular myocardial mass index from 140,29 ± 24,88 g/m^2 to 130,81 ± 19,96 g/m^2 ($p < 0,01$).

Conclusions. Combined treatment with olmesartan or ramipril on the background of administering lercanidipine and lipid-lowering and antidiabetic therapy is comparatively effective in patients with HD and T2D. Among patients with severe angiotensin-1-7 deficiency, the use of olmesartan is more reasonable.

Keywords: hypertension, type 2 diabetes, reninangiotensin system, apelin, angiotensin 1-7.

Стаття надійшла 11.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.078
УДК 618.396–078:[577.175.52:577.175.82].083.185

Коровай С. В.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Харківський міський перинатальний центр, кафедра акушерства, перинатології і гінекології ХМАПО, Україна

Korovai.sergei@gmail.com

Актуальною медико-соціальною та демографічною проблемою на сучасному етапі є передчасні пологи. Центральну роль у патогенезі розвитку передчасного переривання вагітності відіграє симпатоадреналова система, яка забезпечує організм вагітної жінки енергетичними ресурсами, відповідає за цілий ряд обмінних і гемодинамічних змін, виникаючих під час вагітності.

Метою дослідження було вивчити особливості стану симпатоадреналової системи шляхом визначення рівня екскреції з добовою сечею ДОФА, дофаміну, норадреналіну та адреналіну у жінок з різними термінами переривання вагітності.

Обстежено 227 вагітних жінок, які поступили до Харківського міського перинатального центру, з них 190 мали клінічні ознаки загрози передчасних пологів у термін гестації 23–36 тижнів. Формування клінічних груп проводилось залежно від терміну вагітності у вигляді передчасних та своєчасних пологів. Виявлено, що у жінок з передчасними пологами у термін 23–36 тижнів відбувається зниження функціональної активності та резервної можливості симпатоадреналової системи, що свідчить про зрив адаптаційних механізмів, спрямованих на збереження вагітності.

Також у жінок з раннім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін від 23 до 27 тижнів порушується функціональний стан симпатоадреналової системи, що характеризується прискоренням синтезу на етапі ДОФА-дофамін, суттєвим зниженням синтезу та секреції норадреналіну та адреналіну, перевищенням активності нервової складової над гормональною.

Ключові слова: симпатоадреналова система, передчасні пологи, ДОФА, дофамін, норадреналін, адреналін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри акушерства, перинатології і гінекології ХМАПО «Особливості лікування і профілактики патологічних станів у прегравідарному періоді гестації та шляхи їх корекції», № держ. реєстрації 0111U003583.

Вступ. Актуальною медико-соціальною та демографічною проблемою на сучасному етапі є передчасні пологи. Частота цієї патології коливається у діапазоні 10-30% при відсутності тенденції до зниження [1,11]. Патогенез розвитку передчасного переривання вагітності є досить складним, за сучасними поглядами має мультифакторіальну природу [1, 11, 12], що спонукає фахівців на більш глибоке його вивчення з метою визначення ефективного комплексу лікувально-профілактичних заходів з попередження репродуктивних втрат та віддаленого розвитку акушерських ускладнень.

На перебіг вагітності та її результат впливає значна кількість чинників, дія яких на кінцевому етапі реалізується на рівні ЦНС через чисельні метаболічні взаємозв'язки, де важлива роль відводиться моноамінергічним системам. Останні включаються, насамперед, у процеси компенсаторно-адаптаційного характеру, що необхідно для забезпечення нормального перебігу вагітності та підготовки організму жінки до пологів [2]. Центральну роль при цьому відіграє симпатоадреналова система, що забезпечує організм вагітної жінки енергетичними ресурсами, відповідає за цілий ряд обмінних і гемодинамічних змін, виникаючих під час вагітності [3, 10]. Доведений зв'язок активності симпатоадреналової системи з розвитком акушерських ускладнень, у тому числі й передчасних пологів [4–8], але у багатьох випадках дані є поодинокими або суперечливими, що спонукає провести подальше вивчення у цьому напрямку з метою виявлення початкових порушень, розроблення нових заходів щодо їх корекції та профілактики з метою запобігання передчасних пологів у жінок.

Доведено, що рівень показників стану симпатоадреналової системи – дофаміну, норадреналіну адреналіну та їх попередника діоксифенілаланіну (ДОФА) у добовій сечі є дзеркальним відображенням їх вмісту в крові [9]. Звідси висновок щодо

функціонального стану симпатоадреналової системи, зсувів адреналін-, норадреналін- та дофамінергічних реакцій за екскрецією катехоламінів з сечею вважається достатньо вірогідним.

Мета дослідження – вивчити особливості стану симпатоадреналової системи шляхом визначення рівня екскреції з добовою сечею ДОФА, дофаміну, норадреналіну та адреналіну у жінок з різними термінами переривання вагітності.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 227 вагітних жінок, які поступили до Харківського міського перинатального центру, з них 190 мали клінічні ознаки загрози передчасних пологів у термін гестації 23–36 тижнів. Формування клінічних груп проводилось залежно від терміну вагітності у вигляді передчасних та своєчасних пологів. До I групи залучено 48 жінок з раннім недоношуванням вагітності (середній вік 23,6 ± 5,1 років), що завершилась пологами у термін від 23 до 27 тижнів. Залежно від гестаційного терміну всі вагітні із загрозою недоношування мали наступний розподіл: 23–25 тижнів – 23 вагітних (Ia підгрупа); 26–27 тижнів – 25 вагітних жінок (Iб підгрупа). До II групи залучено 142 жінки (середній вік 24,7 ± 4,2 років) з пізнім терміном недоношування вагітності в термін від 28 до 36 тижнів, яких залежно від терміну пологів розподілили по підгрупах: IIа – 38 осіб, 28–30 тижнів; IIб – 48 осіб, 31–33 тижні; IIв – 56 осіб, 34–36 тижнів. До III (контрольної) групи увійшли 37 жінок з фізіологічним перебігом вагітності (середній вік 26,1±2,7 років), що завершилась пологами без ускладнень у термін 38–41 тиждень. Критеріями включення жінок до груп були: молодий репродуктивний вік, одноплідна вагітність, відсутність гестозу, гострих і хронічних гінекологічних та соматичних захворювань. Діагностика передчасних пологів проводилась за наявністю абдомінального больового синдрому та структурних змін шийки матки.

Усі досліди проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні.

Визначення рівня добової екскреції ДОФА та його метаболітів – дофаміну, норадреналіну, адреналіну проводили в два етапи. На першому етапі методом колонкової хроматографії на оксиді алюмінію виконували абсорбування та елюїрування 0,25 н оцтовою кислотою (ДОФА, що залишився на адсорбенті елюїрували 1 н соляною кислотою). На другому етапі ДОФА та його метаболіти піддавали окисленню ферріціанідом калію при різних значеннях pH з наступним вимірюванням їх концентрації флюориметричним методом на спектрофлюориметрі MPF-4A фірми «Хітачі» (Японія). Спочатку використовували набір світлофільтрів з максимумом поглинання 436 нм і 550 нм; вимірювалась інтенсивність фліоресценції дослідних проб з pH 4,2 і pH 6,2 (адреналін, норадреналін, оцтовокислий ДОФА) та контрольної. При pH 4,2 флюоресцує лише адреналін, а при pH 6,2 – адреналін та норадреналін. Після цього використовувався інший набір світлофільтрів з максимумом поглинання 360 нм і 550 нм; вимірювалась інтенсивність флюоресценції проб з pH 6,2 (адреналін, норадреналін, ДОФА) та проб солянокислого елюату, окиснених при pH 6,2. По завершенню вимірювань знаходилась різниця між інтенсивністю флюоресценції дослідних і контрольних проб. Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням ліцензійних стандартизованих пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу Statistica 6.1. Ураховуючи відсутність нормального розподілу даних використовували медіану вибірки (Me), значення нижнього (Q25) і верхнього (Q75) квартиля. Порівняння показників у групах проводили за непараметричним тестом Манна-Уітні.

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієнток III групи рівні екскреції з сечею ДОФА, норадреналіну та адреналіну були вище референтних значень, які для ДОФА знаходяться у межах 198,3-378,6 нМ/добу, норадреналіну – 95,8–179,6 нМ/добу та адреналіну – 15,4–33,7 нМ/добу (**табл.**). При цьому вміст у добовій сечі дофаміну знаходився у діапазоні референтних значень (1219,1–2311,9 нМ/добу). Оскільки участь катехоламінів у реалізації компенсаторно-адаптаційних процесів є одним із суттєвих механізмів розвитку стану напруження або стресу, то збільшення їх вмісту при фізіологічній вагітності можна розглядати як результат розгортання відповідних реакцій [2].

У жінок II групи з пізнім недоношуванням вагітності в термін від 28 до 36 тижнів відмічалось вірогідне ($p = 0,000$) зниження (в середньому на 49%) рівня екскреції ДОФА при порівняні з представницями III групи (**табл.**). Слід відзначити, що у 117 осіб (82%) цієї групи вміст ДОФА знаходився вище діапазону референтних значень. По підгрупах рівень цього показника найістотніше знижувався ($p = 0,000$) по відношенню до контролю у жінок IIа підгрупи – на 61%, тоді як у жінок IIб та IIв підгруп відповідно на 53% та 41%.

Для пацієнток з раннім недоношуванням вагітності (I група), що завершилась пологами в термін від 23 до 27 тижнів, спостерігалась аналогічна динаміка змін вмісту ДОФА у добовій сечі, але більш

виражена – зниження (p = 0,000) становило в середньому 79% при порівнянні з пацієнтками III групи (у Ia підгрупі – 81%, а у Iб підгрупі – 77%) (**табл.**). Для всіх осіб (100%) I групи рівень екскреції ДОФА знаходився за межами діапазону референтних значень. По відношенню до значень у жінок II групи рівень попередника катехоламінів був статистично значимо (p = 0,0078) зниженим у середньому на 58%. У добовій сечі жінок I групи визначено також зниження (p = 0,000) концентрації дофаміну порівняно з жінками контрольної групи в середньому на 44% (у Ia підгрупі на 43%, Iб підгрупі на 45%). Слід відзначити вірогідне (p = 0,0045) зниження дофаміну й при порівнянні з II групою на 16%. У всіх пацієнток (100%) I групи вміст дофаміну виходив за межі діапазону референтних значень. У жінок з передчасними пологами у термін гестації 28–36 тижнів (II група) рівень цього показника також вірогідно (p = 0,000) зменшувався по відношенню до III групи (в середньому на 34%), але знаходився у межах фізіологічної норми. Зниження рівня дофаміну по відношенню до контрольної групи становило відповідно у IIa та IIв підгрупах 35%, а IIб підгрупі – 32%.

При порівнянні вмісту норадреналіну та адреналіну у добовій сечі пацієнток I групи виявилось вірогідне (p = 0,000) по відношенню до контролю зниження в середньому на 60% та 71% відповідно. Аналогічна тенденція змін виявлена й при порівнянні з II групою – зниження (p = 0,000) на 50% норадреналіну та 75% адреналіну. Для норадреналіну у 22 осіб (46%) цієї групи рівень був поза межами референтних значень, для адреналіну це спостерігалось у 32 випадках (67%). Слід відзначити суттєве зниження (p = 0,000) по відношенню до контролю екскреції норадреналіну та адреналіну у жінок з передчасними пологами на терміні 23–25 тижнів (Ia підгрупа) в середньому на 67% та 75%, тоді як на терміні 26–27 тижнів відповідно на 54% та 67%.

У сечі жінок II групи концентрація норадреналіну вірогідно (p = 0,000) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологами без ускладнень, знижувалась на 20%, а адреналіну, навпаки, підвищувалась в середньому на 15% (**табл.**). У 101 особи (71%) II групи концентрація норадреналіну була вище референтного діапазону, тоді як у випадку адреналіну це було характерно для 25 осіб (18%). У підгрупах жінок відзначалось вірогідне (p ≤ 0,001) зниження рівня норадреналіну, вагітність яких закінчилась пологами у термін 28–30 тижнів у середньому на 37%, 31-33 тижні – на 25%, тоді як у термін 34–36 тижнів – лише на 9%. Для адреналіну характерна інша картина змін: вірогідне (p = 0,000) по відношенню до контролю зниження на 13% у жінок IIa підгрупи, вірогідне (p = 0,0034) підвищення на 35% у жінок IIв підгрупи при практично незмінному рівні (p = 0,068) у жінок IIб підгрупи.

Рівень виведення з сечею норадреналіну та адреналіну віддзеркалює ступінь активності симпатоадреналової системи, а рівень ДОФА та дофаміну – її резервні здатності. Одержані результати свідчать про збільшення функціональної активності та резервної спроможності симпатоадреналової системи лише у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що закінчилась пологами без будь-яких ускладнень. За даними літератури [3] підвищений синтез катехоламінів протягом вагітності через

Таблиця – Зміна вмісту діоксифенілаланіну та його метаболітів (нМ/добу) у сечі жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група (23-27), n = 48		II група (28-36), n = 142			III група (38-41) n = 37
	Ia (23-25) n = 23	Iб (26-27) n = 25	IIa (28-30) n = 38	IIб (31-33), n = 48	IIв (34-36) n = 56	
ДОФА	171,2 (152,2; 187,1)[1]		406,0 (346,5; 460,2)[1, 2]			804,0 (728,1; 871,0)
	153,9 (143,7; 160,9)[1]	186,9 (178,5; 195,5)[1]	311,5 (306,1; 320,6)[1]	379,7 (354,1; 403,2)[1]	471,4 (445,1; 493,9)[1]	
Дофамін	1177,3 (1149,1; 1192,0)1		1390,0 (1350,2; 1427,8)[1, 2]			2101,9 (2029,7; 2171,1)
	1193,3 (1180,8; 1198,0)[1]	1149,2 (1145,8; 1160,2)[1]	1361,9 (1357,2; 1370,7)[1]	1423,7 (1394,2; 1453,8)[1]	1345,7 (1325,5; 1422,7)[1]	
Норадреналін	98,8 (77,1; 109,0)[1]		192,7 (167,1; 212,3)[1, 2]			240,7 (223,2; 250,1)
	75,4 (71,0; 86,0)[1]	108,4 (104,6; 117,1)[1]	149,2 (144,8; 154,2)[1]	177,8 (171,7; 188,4)[1]	215,8 (206,4; 230,0)[1]	
Адреналін	14,0 (12,4; 16,3)1		56,2 (46,9; 63,5)1,2			48,4 (44,4; 53,2)
	12,3 (11,3; 12,8)[1]	16,3 (14,9; 17,6)[1]	42,2 (41,2; 43,7)[1]	51,0 (48,3; 54,7)[1]	64,1 (61,4; 68,2)[1]	

Примітки: [1] відмінності від III групи статистично значимі на рівні p < 0,05–0,001; [2] відмінності між I та II групами статистично значимі на рівні p < 0,05–0,001.

вибіркове стимулювання адренорецепторів матки сприяє гальмуванню скоротливої активності міометрія, забезпечуючи тим самим її нормальний перебіг. Зростання синтезу та секреції адреналіну та норадреналіну у пацієнток III групи відбувається при зростанні синтезу та секреції їх попередників дофаміну та ДОФА, що сприяє також раціональному регулюванню обмінних процесів протягом вагітності [10].

Виявлений рівень екскреції катехоламінів та їх попередника ДОФА у жінок з передчасними пологами у термін 28-36 тижнів свідчить про зниження функціональної активності та резервної здатності симпатоадреналової системи, а у жінок з пологами у термін 23-27 тижнів – про деяке виснаження. Такі зміни вказують також на недостатність компенсаторно-адаптаційних можливостей організму вагітних із загрозою спонтанного переривання вагітності.

Для з'ясування сумарної активності утворення дофаміну (ДА) розраховували співвідношення ДА/ДОФА. Виявлено суттєве підвищення у жінок I групи коефіцієнта ДА/ДОФА по відношенню до III групи (в середньому на 162%) та по відношенню до II групи (на 98%), що відображує прискорений синтез дофаміну з ДОФА (**рис.**). У Ia та Iб підгрупах це становило відповідно 193% та 135%. На цьому тлі у жінок I групи відмічалось вірогідне (p = 0,000) при порівнянні з контролем зниження значення співвідношення норадреналін (НА)/ДА на 27% (Ia підгрупа – на 36%, а Iб підгрупа – лише на 13%), що вказує на деяке гальмування реакції гідроксилювання дофаміну, в результаті якої утворюється норадреналін (**рис.**). Слід відзначити, що у жінок II групи спостерігалось порівняно з контролем підвищення коефіцієнта ДА/ДОФА (p = 0,0034) менш виражено, ніж у жінок I групи, в середньому на 32% (IIa підгрупа – на 64%, IIб підгрупа – на 42%, IIв підгрупа – на 10%). На відміну від жінок I групи коефіцієнт НА/ДА у пацієнток II групи збільшувався в середньому на 27%, вірогідним (p = 0,000) по відношенню до контролю це виявилось у IIб та IIв підгрупах відповідно на 18% та 45%, тоді як у IIa підгрупі практично дорівнював значенню контролю (p = 0,061). Такі результати вказують на прискорення у вагітних жінок, пологи яких відбулись у термін 28-36 тижнів, синтезу дофаміну та норадреналіну.

Для оцінки балансу між центральною та периферійною складовою симпатоадреналової системи розраховували співвідношення вмісту адреналіну до вмісту норадреналіну (А/НА). Для пацієнток з раннім недоношуванням вагітності (I група),що завершилась пологами в термін від 23 до 27 тижнів, виявилось вірогідне (p = 0,000) при порівнянні з контролем зниження коефіцієнта А/НА в середньому на 20%, тоді як для пацієнток з пізнім недоношуванням вагітності (II група),що завершилась пологами в термін від 28 до 36 тижнів, навпаки, підвищення в середньому на 50% (**рис.**). Такі результати свідчать про перевищення активності нервової складової симпатоадреналової системи над гормональною у випадку I групи жінок та перевищення гормональної складової над нервовою у випадку II групи жінок.

Для з'ясування секреторної активності симпатоадреналової системи розраховували співвідношення ДОФА/А+НА+ДА. Результати показали вірогідне по відношенню до III групи зниження цього коефіцієнта в середньому на 61% (p = 0,000) у жінок I групи та на 24% (p = 0,0045) у жінок II групи. По підгрупах чітко простежувалось вірогідне порівняно з контролем зниження ДОФА/А+НА+ДА, особливо виражене у Ia та Iб підгрупах (на 64% та 58% відповідно), менш – у IIa, IIб та IIв підгрупах

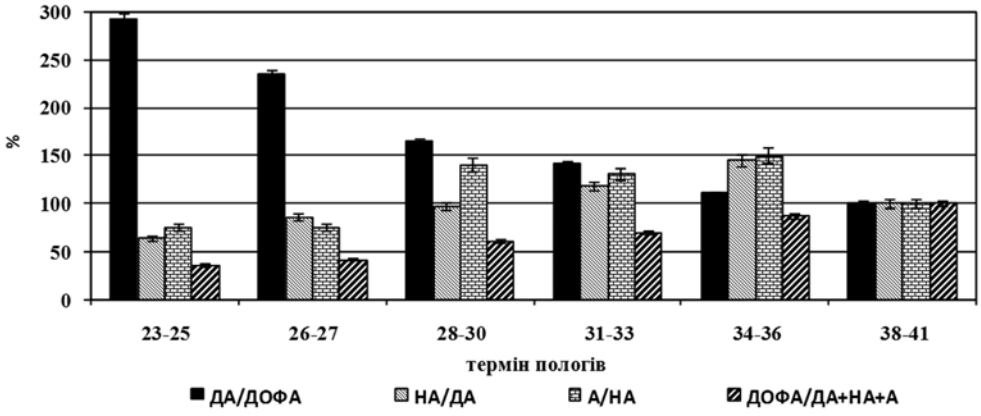


Рис. Динаміка змін співвідношень вмісту ДОФА та його метаболітів у добовій сечі жінок з передчасними пологами у відсотковому відношенні до контролю

Примітка: вміст у контрольній групі жінок прийнятий за 100%.

(на 39%, 30% та 12% відповідно) (**рис.**). Такі результати підтверджують зниження секреторної активності симпатоадреналової системи, перш за все, у жінок із загрозою переривання вагітності на ранніх термінах (23-27 тижнів) та свідчить про недостатність резервних можливостей організму вагітних на момент дослідження.

Отже, компенсаторно-адаптаційні механізми при вагітності є складним нейрогуморальним процесом, що реалізуються через моноамінергічні системи, дестабілізація яких є суттєвим чинником її переривання. За одержаними результатами, у вагітних із загрозою передчасних пологів виникає напруженість нейроендокринної регуляції гестаційного процесу із розвитком зриву компенсаторно-адаптаційних реакцій, що підтверджується динамікою змін вмісту моноамінів симпатоадреналової системи – дофаміну, норадреналіну, адреналіну та їх попередника ДОФА. Зниження активності та резервних можливостей симпатоадреналової системи у вагітних жінок може бути патогенетичним фактором розвитку передчасних пологів. Тому своєчасне визначення початкових проявів дисбалансу в обміні катехоламінів можливо дозволять попередити втрату вагітності на ранніх строках.

Висновки

1. У жінок з передчасними пологами у термін 23–36 тижнів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38–41 тиждень, відбувається зниження функціональної активності та резервної можливості симпатоадреналової системи, що свідчить про зрив адаптаційних механізмів, спрямованих на збереження вагітності.
2. У жінок з раннім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін від 23 до 27 тижнів, порушення функціонального стану симпатоадреналової системи при порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності характеризуються прискоренням синтезу на етапі ДОФА-дофамін, суттєвим зниженням синтезу та секреції норадреналіну та адреналіну, перевищенням активності нервової складової над гормональною.
3. У жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін від 28 до 36 тижнів, порушення функціонального стану симпатоадреналової системи характеризуються прискоренням синтезу та секреції дофаміну і норадреналіну, гальмуванням синтезу на етапі норадреналін-адреналін, перевищенням активності гормональної складової над нервовою.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується продовжити комплекс досліджень, спрямованих на вивчення стану симпатоадреналової системи у жінок із загрозою невиношування вагітності.

References

1. Sakala C, Romano AM, Buckley SJ. Hormonal Physiology of Childbearing, an Essential Framework for Maternal–Newborn Nursing. *JOGNN*. 2016; 45 (2): 264–75. https://doi.org/10.1016/j.jogn.2015.12.006.
2. Hlybova S.V. Simpaticheskaja aktivnost' po dannjam kardiointervalografii u zhenshhin s fiziologicheskim i oslozhnennym techeniem beremennosti. *Ros vestnik akusherstva i ginekologii*. 2007; 1 (7): 7-10. [Russian].
3. Kozyrina AA, Malyshkina AI, Nazarov SB, et al. Pokazateli reguljatornyh gazov krovi i adrenoreaktivnosti u zhenshhin s fiziologicheskoj beremennost'ju i ugrozoj prezhdevremennyh rodov. *Novosti dermatovenerologii i reproduktivnogo zdorov'ja*. 2015; 2: 161-5. [Russian].
4. Kozyiryna AA, Nazarova AO, Malyishkyna AY, Nazarov SB. Vzaymosvyaz' pokazateley byoelektrycheskoy aktyvnosty matky y produktsyy katekholamynov u zhenshchyn pry uhrozhayushchykh prezhdevremennyikh rodakh. *Aktual'nyie voprosyi akusherstva, hynekolohyy, neonatolohyy y pedyatryy: sbornyk nauchnyikh trudov, posvyashchennyiy 35-letyyu so dnya osnovanyya ynstytuta*. Yvanovo: yzd-vo MYK, 2015. p. 18-22. [Russian].
5. Ahumada-Barrios ME, Alvarado GF. Risk Factors for premature birth in a hospital. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2016; 24: 1-8. https://doi.org/10.1590/1518-8345.0775.2750.
6. Mirimanova RP, Demin JuM, Torosjan EA. Osobennosti sdvigov urovnej biogennyh monoaminov u zhenshhin s bolezn'ju polikistoznyh jaichnikov i funkcional'noj giperprolaktinemiej. *Med nauka Armenii*. 1999; 39 (4): 98-105. [Russian].
7. Modzelewska B, Jóźwik Maciej, Jóźwik Marcin, Sulkowski S, Pędzińska-Betiuk A, Kleszczewski T, Kostrzewska A. Altered uterine contractility in response to β-adrenoceptor agonists in ovarian cancer. *J of Physiological Sciences*. 2017; 67: 711-22. PMCID: PMC5639028. doi: 10.1007/s12576-016-0500-1.
8. Pike IL. Maternal stress and fetal responses: evolutionary perspectives on preterm delivery. *Amer J of Human Biology*. 2005; 17 (1): 55-65. PMID: 15611979. DOI: 10.1002/ajhb.20093.
9. Sosyuka VG. Ocenka vzaimodejstvija simpato-adrenalovoj sistemy i psihojemocional'nogo sostojanija beremennyh. *Zaporozhskyy medicinskij zhurnal.* 2015; 1 (88): 66-9. [Russian].
10. Volodchenko AY, Tsyrkyn VY, Khlyibova SV, Dmytryeva SL. Adrenoreaktyvnost' erytrotsytov, opredelyaemaya po ykh adrenozavysymoy ahhlyutynatsyy, u zhenshchyn na razlychnyikh etapakh reproduktyvnoho protsessa. *Vyatskyy medytsynskyy vestnyk*. 2013; 1: 25-31. [Russian].
11. Vorobey LI, Tkachuk RR. Rol' porushen' funktsiyi sympatoadrenalovoyi systemy v patohenezi platsentarnoyi dysfunktsiyi. *Zdorov'e zhenshchyny*. 2015; 8 (104): 135-9. [Ukrainian].
12. Vorobyova II, Zhyvets'ka-Denysova AA, Tkachenko VB. Nevynoshuvnnya vahitnosti: suchasni pohlyady na problemu (ohlyad literatury) *Zdorov'e zhenshchyny*. 2017; 3 (119): 113-7. [Ukrainian].

УДК 618.396–078:[577.175.52:577.175.82].083.185

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Коровай С. В.

Резюме. Актуальной медико-социальной и демографической проблемой на современном этапе являются преждевременные роды. Центральную роль в патогенезе развития преждевременного прерывания беременности играет симпатоадреналовая система, которая обеспечивает организм беременной женщины энергетическими ресурсами, отвечает за целый ряд обменных и гемодинамических изменений, возникающих во время беременности.

Целью исследования было изучить особенности состояния симпатоадреналовой системы путем определения уровня экскреции с суточной мочой ДОФА, дофамина, норадреналина и адреналина у женщин с различными сроками прерывания беременности.

Материалы и методы. Обследовано 227 беременных женщин, которые поступили в Харьковский городской перинатальній центр, из них 190 имели клинические признаки угрозы преждевременных родов в срок гестации 23–36 недель. Формирование клинических групп проводилось в зависимости от срока беременности в виде преждевременных и своевременных родов. Обнаружено, что у женщин с преждевременными родами у срок 23–36 недель происходит снижение функциональной активности и резервной возможности симпатоадреналовой системы, что свидетельствует о срыве адаптационных механизмов, направленных на сохранение беременности.

Также у женщин с ранним недонашиванием беременности, которая завершилась родами в срок от 23 до 27 недель нарушается функциональное состояние симпатоадреналовой системы, характеризующееся ускорением синтеза на этапе ДОФА-дофамин, существенным снижением синтеза и секреции норадреналина и адреналина, превышением активности нервной составляющей над гормональной.

Ключевые слова: симпатоадреналовая система, преждевременные роды, ДОФА, дофамин, норадреналин, адреналин.

UDC 618.396–078:[577.175.52:577.175.82].083.185

The Features of the Sympathoadrenal System Functional State in Women with Threatening of Pregnancy Prevention

Korovay S. V.

Abstract. Premature childbirth is an urgent medical-social and demographic problem at the present stage. Multifactorial nature of the premature abortion pathogenesis motivates specialists to study it more deeply in order to determine the effective complex of treatment for the prevention of reproductive losses. A significant number of factors affect the course of pregnancy, the effect of which is realized at the central nervous system level through numerical metabolic interconnections. Sympathoadrenal system provides the pregnant woman body a with energy sources, is responsible for a range of metabolic and hemodynamic changes occurring during pregnancy. Connection of the sympathoadrenal system activity with the development of obstetric complications, including premature births has been demonstrated.

The purpose of the study is to examine the peculiarities of the sympathoadrenal system state by determining the level of excretion from the daily urine of DOPA, dopamine, nor-epinephrine and epinephrine in women with different periods of abortion.

Materials and Methods. 227 pregnant women were admitted to the Kharkov perinatal center, 190 of them had clinical signs of premature birth in the gestation period of 23–36 weeks. Diagnosis of preterm functional activity decrease was carried out in the presence of abdominal pain syndrome and structural changes in the cervix.

Results and Discussion. According to the obtained results, in pregnant women with a threat of preterm birth, the intensity of neuroendocrine regulation of the gestational process arises with the development of compensatory breakdown and adaptive reactions, which is confirmed by the dynamics of changes in the content of the monoamines of the sympathoadrenal system – dopamine, nor-epinephrine, epinephrine and their precursor DOPA. Reducing the activity and reserve of the sympathoadrenal system in pregnant women may be a pathogenetic factor in the development of preterm birth.

Conclusions: Functional activity decreasing and reserving the ability of sympathoadrenal system indicates the failure of adaptive mechanisms aimed at preservation of pregnancy. It occurs in women with preterm birth in the period of 23-36 weeks in relation to women with a physiological course of pregnancy.

Women with early premature pregnancy are characterizes by violation of the sympathoadrenal system functional state by accelerating the synthesis at the DOPHA-dopamine stage, a significant decrease in the synthesis and secretion of nor-epinephrine and epinephrine, excessive activity of the nerve component over hormonal in comparison with women with the physiological course of pregnancy.

Women with late premature pregnancy are characterized by disturbance of sympathoadrenal system functional state by accelerating synthesis and secretion of dopamine and nor-epinephrine, inhibition of synthesis at the stage of nor-epinephrine-epinephrine, excessive activity of the hormonal component over the nervous system compared with women with the physiological course of pregnancy.

In the future, it is planned to continue a series of sympathoadrenal system state studies in women with miscarriage risks.

Keywords: sympathoadrenal system, preterm birth, DOPA, dopamine, nor-epinephrine, epinephrine.

Стаття надійшла 26.12.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.084
УДК [616.12-008.331-056.257]-008.9-078:57.083.3

Кравчун П. Г., Шапаренко О. В.

ОЦІНКА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ЗА РІВНЕМ НЕСФАТИНУ-1

Харківський національний медичний університет, Україна

shaparenko.alexandr@gmail.com

У статті проведена оцінка порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням і встановлено наявність зв'язків між метаболічними порушеннями та рівнем несфатину-1. У дослідженні прийняли участь 105 хворих. Усіх хворих було розподілено на 2 групи: 1 групу склали хворі на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням (n = 70), 2 групу – хворі артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла (n = 35). Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб. Якщо діагностували підвищення рівня несфатину-1 до 6,95 ± 0,04 нг/мл у порівняні до контролю, де значення цього показника дорівнювало 3,10 ± 0,04 нг/мл (p < 0,001), ліпідний та вуглеводний обміни у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння оцінювали як порушені. У хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння несфатин-1 асоціювався з гіперінсулінемією, зниженням чутливості тканин до інсуліну. Продемонстровано прямий зв'язок рівня несфатину-1 з проатерогенними та зворотній кореляційний зв'язок з антиатерогенними субпопуляціями холестерину крові хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з ожирінням.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, несфатин-1, метаболічні порушення.

Зв'язок роботи з науковими программами, планами, темами. Робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування», термін виконання: 2017–2019 р.р.

Вступ. Перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) у більшості випадків обумовлений наявністю факторів кардіоваскулярного ризику [5]. На тлі широкої поширеності АГ спостерігається збільшення кількості осіб з коморбідним перебігом АГ й ожиріння. Ожиріння з властивими йому порушеннями вуглеводного, ліпідного та адипокіновго обміну відіграє провідну роль у прогресуванні та розвитку ускладненого перебігу АГ [4]. Триває пошук нових адипокінів і вивчення їх ролі в патогенезі АГ й ожиріння. Одним з таких є несфатин-1, дослідження котрого заслуговує на увагу дослідників.

Несфатин-1 являє собою пептид, що складається з 82 амінокислот, який секретується нейронами ядер гіпоталамуса, а також адипоцитами жирової тканини, β-клітинами підшлункової залози й ін. [6]. Проведені раніше дослідження, що вивчають вплив даного цитокіну на різні органи та системи, свідчать як про позитивні, так і про негативні властивості несфатину-1. Так, наприклад, встановлено, що підвищення рівня несфатину-1 супроводжується підвищенням артеріального тиску [9], зниженням маси тіла [10] і глюкозозалежним збільшенням секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози при збільшенні рівня глюкози крові [8]. Виявлені клінічні ефекти свідчать про активну роль несфатину-1 у патогенезі розвитку кардіоваскулярної патології.

Отже, накопичений теоретичний, експериментальний та клінічний матеріал щодо ролі адипокінів у патогенетичних механізмах формування порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на АГ, асоційовану з ожирінням, становить вагомий науковий інтерес із точки зору можливості впливу на ці патологічні процеси за допомогою консервативної терапії.

Мета роботи – оцінити порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням і встановити наявність зв'язків між метаболічними порушеннями та рівнем несфатину-1.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні прийняли участь 105 хворих, серед яких 56 жінок (53,33%) та 49 чоловіків (46,67%). Усіх хворих було розподілено на 2 групи: 1 групу склали хворі на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням (n = 70), 2 групу – хворі артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла (n = 35). Середній вік хворих у 1-й групі склав 66,43 ± 1,26 років, а у 2-й групі – 65,18 ± 1,42 років.

Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб, серед яких 16 жінок (64%) та 9 чоловіків (36%). Середній вік осіб контрольної групи склав 59,7 ± 3,27 років.

Усі пацієнти, яких було включено до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь. Учасникам дослідження було визначено рівень несфатину-1 з використанням тест-системи фірми Human NES ELISA KIT (Китай) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія), а також рівень інсуліну крові натщесерце методом імуноферментного аналізу з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми DRG Instruments GmbH (Германія) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія), рівень глюкози глюкозооксидантним методом. Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А. М.:

КА = (ЗХС – ЛПВЩ)/ЛПВЩ;

рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) = ТГ/2,2 × 0,45, (ммоль/л);

рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) = ЗХС – (ЛПДНЩ + ЛПВЩ), (ммоль/л).

Наявність та ступінь виразності інсулінорезистентності оцінювалася шляхом підрахунку індексу HOMA (Homeostatic model assessment) за загальноприйнятою математичною формулою:

HOMA = (G0 * I0)/22,5,

де I0 – інсулінемія натщесерце (мкОД/мл), G0 – глікемія натщесерце (ммоль/л).

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: M+m, вірогідності й рівню достовірності (p). При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусовського розподілу, використовували U-критерій Манна-Уітні для незалежних вибірок. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами дослідження вуглеводного обміну хворих отримано такі результати: у пацієнтів на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням рівень інсуліну крові був достовірно вищим 18,28 ± ± 0,31 мкОД/мл, ніж у хворих на артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла 14,67 ± 0,29 мкОД/мл ($p < 0,05$), що підтверджує наявність у хворих на супутнє ожиріння гіперінсулінемії. У порівнянні з хворими контрольної групи, виявлено достовірне підвищення рівня інсуліну крові у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням і нормальною масою тіла 18,28 ± 0,31 та 14,67 ± 0,29 мкОД/мл відповідно проти 8,46 ± 0,34 мкОД/мл ($p < 0,05$), що може вказувати на наявність у хворих з артеріальною гіпертензією проявів латентної гіперінсулінемії навіть за відсутності встановленого діагнозу ожиріння.

За рівнем глюкози крові натщесерце у хворих 1 групи не було встановлено статистичної різниці в порівнянні з пацієнтами 2 та контрольної груп (4,38 ± 0,12 ммоль/л проти 3,96 ± 0,16 ммоль/л та 4,08 ± 0,14 ммоль/л, відповідно) ($p > 0,05$).

Задля оцінки наявності та ступеня виразності інсулінорезистентності було обраховано індекс інсулінорезистентності HOMA. Виявлено достовірне підвищення індексу HOMA у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням порівняно з хворими з нормальною масою тіла, 6,12 ± 0,14 та 4,39 ± 0,12 відповідно ($p < 0,05$), та з пацієнтами контрольної групи – 1,87 ± 0,11 ($p < 0,001$), що підтверджує наявність у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням зниженої чутливості периферійних тканин до інсуліну.

Виявлено підвищений рівень несфатину-1 у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням – 6,95 ± 0,04 нг/мл порівняно з особами контрольної групи – 4,61 ± 0,07 нг/мл ($p < 0,001$), що вказує на активацію гуморальних факторів жирової тканини у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням. Слід також відзначити, що вірогідно найбільший рівень несфатину-1 реєструвався у хворих на артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла – 8,07 ± 0,06 нг/мл, що свідчить про залученість також до патогенезу артеріальної гіпертензії даного гормону.

За результатами кореляційного аналізу, виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем інсулінемії та несфатину-1 в усіх групах, найбільш тісний у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням $r = 0,58$ ($p < 0,01$) порівняно з хворими на артеріальну гіпертензію без ожиріння $r = 0,47$ ($p < 0,01$). Це підтверджує виявлений зв'язок між індексом HOMA та рівнем несфатину-1 в усіх групах, особливо у групі на артеріальну гіпертензію й ожиріння, $r = 0,39$ та $r = 0,36$ ($p < 0,01$) відповідно.

За результатами оцінки показників ліпідного профілю крові хворих не виявлено достовірної

різниці між рівнями ЗХС – 4,61 ± 0,13 ммоль/л та 4,12 ± 0,11ммоль/л, ЛПНЩ – 2,79 ± 0,09 ммоль/л та 2,29 ± 0,12 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,21 ± 0,07 ммоль/л та 1,43 ± 0,06 ммоль/л ($p > 0,05$) у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням та без нього відповідно. Виявлено достовірну різницю між показниками ЛПДНЩ – 0,61 ± 0,03 ммоль/л та 0,34 ± 0,04 ммоль/л ($p < 0,05$) та рівнем ТГ – 1,33 ± 0,10 ммоль/л та 0,86 ± 0,04 ($p < 0,01$) у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням і без нього відповідно.

Проведений кореляційний аналіз демонструє прямий зв'язок рівня несфатину-1 з проатерогенними та зворотній кореляційний зв'язок з антиатерогенними субпопуляціями холестерину крові в групах хворих на артеріальну гіпертензію. У групі хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням виявлено кореляційний зв'язок середньої інтенсивності між рівнем несфатину-1 з рівнем загального холестерину ($r = 0,58$, $p < 0,01$), холестерину ліпопротеїдів низької ($r = 0,47$, $p < 0,01$) та дуже низької щільності ($r = 0,41$, $p < 0,01$), а також з рівнем тригліцеридів ($r = 0,54$, $p < 0,01$), та зворотній кореляційний зв'язок з рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності ($r = –0,28$, $p < 0,01$).

У групі хворих на артеріальну гіпертензію без ожиріння також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем несфатину-1 з рівнем загального холестерину ($r = 0,54$, $p < 0,01$), холестерину ліпопротеїдів низької ($r = 0,52$, $p < 0,01$) та дуже низької щільності ($r = 0,42$, $p < 0,01$), а також з рівнем тригліцеридів ($r = 0,44$, $p < 0,01$), та зворотній кореляційний зв'язок з рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності ($r = –0,21$, $p < 0,01$).

Отримані нами дані свідчать про активацію несфатину-1 у хворих на АГ та відповідають даним отриманим іншими дослідниками. Так, Yosten G. L. та Samson W. K. пояснюють це стимуляцією симпатичної нервової системи шляхом впливу на центральні рецептори меланокортину [10]. Yamawaki H. та співавтори довели, що несфатин-1 викликає вазоконстрикцію у щурів через пригнічення синтезу оксиду азоту, що у свою чергу призводить до підвищення артеріального тиску [9].

Підвищення рівня несфатину-1 у хворих з поєднаним перебігом АГ й ожиріння встановлено також у роботі Візір М.О. [2], що засвідчує залученість цього адипокіну не лише до патогенезу АГ, а й ожиріння. Такі ж самі дані демонструють й інші автори [3].

Нами встановлено наявність зв’язків між рівнем несфатину-1 та показниками вуглеводного обміну у хворих на АГ й ожиріння за даними кореляційного аналізу, а саме з інсуліном та індексом HOMA, що може бути пояснено стимуляцією β-клітин підшлункової залози, як демонструють попередні лабораторні дослідження [8]. Так само, за результатами Візір М. О. у пацієнтів з АГ, ожирінням і нормоглікемією рівень несфатину-1 позитивно корелює з показниками глюкози, інсуліну крові, індексом HOMA-IR; при супутньому прediабеті спостерігається негативний кореляційний зв'язок з рівнем постпрандіальної глюкози; при поєднанні АГ, ожиріння та цукрового діабету 2 типу – негативний кореляційний зв'язок з рівнем інсуліну, індексом HOMA-IR [2].

Принципи взаємозв'язку рівня несфатин-1 з показниками ліпідного профілю ідентичні таким у роботах інших авторів: при збільшенні рівня несфатин-1 ліпідний профіль пацієнтів має більш атерогенний характер – знижується рівень ХС ЛПВЩ і підвищується концентрація ТГ і ХС ЛПДНЩ [2]. Це може пояснюватися тим, що рівень несфатине-1 підвищується при збільшенні кількості жирової тканини (відповідно, зі ступенем ожиріння) [7], що в свою чергу супроводжується прогресуванням дисліпідемії [1].

Отже, за результатами нашого дослідження встановлено наявність звязків між рівнем несфатину-1 і метаболічними показниками у хворих на АГ й ожиріння.

Висновки

1. Якщо діагностували підвищення рівня несфатину-1 до 6,95 ± 0,04 нг/мл у порівняні до контролю, де значення цього показника дорівнювало 3,10 ± 0,04 нг/мл ($p < 0,001$), ліпідний та вуглеводний обміни у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння оцінювали як порушені.
2. У хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння несфатин-1 асоціювався з гіперінсулінемією, зниженням чутливості тканин до інсуліну.
3. Продемонстровано прямий зв'язок рівня несфатину-1 з проатерогенними та зворотній кореляційний зв'язок з антиатерогенними субпопуляціями холестерину крові хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з ожирінням.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується використати отримані результати для визначення наявності взаємозв’язків із структурно-функціональними змінами в серці у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння.

Література

1. Bilovol OM, Kovalova OM, Popova SS. *Ozhyrinnya v praktytsi kardioloha ta endokrynoloha*. Ternopil: TDMU, 2009. 620 s. [Ukrainian].
2. Vyzyr MA. Nesfatyn-1 y lypydnyi profyl u bolnykh s komorbydnym techenyem hypertonycheskoy bolezny. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2016; 4 (73): 54–9. [Russian].

3. Kovaleva ON, Ashcheulova TV, Yvanchenko SV, Honchar AV. Nesfatyn-1 y osobennosty lypydnoho profylya u bolnykh hypertonycheskoy boleznyu, assotsyirovannoy s ozhyrenyem y yzbytochnoy massoy tela. *Nauchnye vedomosty BelHU*. 2016; 26 (247): 12–7. [Russian].
4. Kovaleva ON, y dr. Sutochnoe monytoryrovanye arteryalnoho davlenyya u patsyentov s hypertonycheskoy boleznyu, assotsyirovannoy s yzbytochnoy massoy tela y ozhyrenyem. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*. 2016; 22 (2): 5-10. [Russian].
5. Amosova KM, Rudenko YuV. Chynnyky, asotsiyovani z maskovanoyu nekontrolovanoyu arterialnoyu hipertenziyeyu u patsiyentiv, yaki otrymuyut antyhipertenzyvne likuvannya. *Simeyna medytsyna*. 2016; 4: 85–91. [Ukrainian].
6. Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia.* 2015; 19 (1): 4-10. PMID: 26435639. PMCID: PMC4574585.
7. Mirzaei K, Hossein-nezhad A, Keshavarz SA, Koohdani F, Eshraghian MR, Saboor-Yaraghi AA, Hosseini S, et al. Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects. *Diabetes Metab Syndr*. 2015; 9 (4): 292-8. PMID: 25470645. doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.010.
8. Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca(2+) influx through L-type channels in mouse islet beta-cells. *Endocrine Journal*. 2011; 58: 305-13.
9. Yamawaki H, TakahashiM, Mukohda M, Morita T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine? Nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012; 418 (4): 676–81. PMID: 22293188. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.076.
10. Yosten GL, Samson WK. The anorexogenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2010; 298 (6): 1642-7. PMCID: PMC2886698. doi: 10.1152/ajpregu.00804.2009.

УДК [616.12-008.331-056.257]-008.9-078:57.083.3

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ ПО УРОВНЮ НЕСФАТИНА-1

Кравчун П. Г., Шапаренко А. В.

Резюме. В статье проведена оценка нарушений углеводного и липидного обмена у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и установлено наличие связей между метаболическими нарушениями и уровнем несфатина-1. В исследовании приняли участие 105 больных. Все больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили больные артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением (n = 70), 2 группа – больные артериальной гипертензией с нормальной массой тела (n = 35). Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц. Если диагностировали повышение уровня несфатина-1 до 6,95 ± 0,04 нг/мл по сравнению с контролем, где значение этого показателя равнялось 3,10 ± 0,04 нг/мл (p < 0,001), липидный и углеводный обмены у больных артериальной гипертензией и ожирением оценивали как нарушеные. У больных артериальной гипертензией и ожирением несфатин-1 ассоциировался с гиперинсулинемией, снижением чувствительности тканей к инсулину. Продемонстрировано прямую связь уровня несфатина-1 с проатерогенными и обратная корреляционная связь с антиатерогенными субпопуляциями холестерина крови больных артериальной гипертензией с ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, несфатин-1, метаболические нарушения.

UDC [616.12-008.331-056.257]-008.9-078:57.083.3

Evaluation of Metabolic Disorders in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Obesity on Nesfatin-1 Level

Kravchun P. G., Shaparenko O. V.

Abstract. The article deals with estimating violations of carbohydrate and lipid metabolism in patients with arterial hypertension in combination with obesity. It also establishes the connection between metabolic disorders and the level of nesfatin-1.

Materials and methods. The study involved 105 patients. All patients were divided into 2 groups: the 1st group consisted of patients with arterial hypertension and concomitant obesity (n = 70), the 2nd group included patients with arterial hypertension and normal body weight (n = 35). The control group consisted of 25 practically healthy people.

Results and discussion. According to the results of the carbohydrate metabolism study, the following results were obtained. The patients with arterial hypertension and concomitant obesity, had the blood insulin level significantly higher at 18.28 ± 0.31 μD/ml than the patients with arterial hypertension and normal body mass of 14.67 ± 0.29 μD/ml (p < 0.05). This fact confirms the presence of hyperinsulinemia in patients with concomitant obesity. Compared to patients in the control group, there was a significant increase in blood insulin level in

patients with obesity and normal body mass. It was at 18.28 ± 0.31 and 14.67 ± 0.29 μD/ml, respectively, against 8.46±0.34 μD/ml ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference compared with patients of the 2nd and control groups (4.38 ± 0.12 mmol/l against 3.96±0.16 mmol/l and 4.08 ± 0.14 mmol/L, respectively) ($p > 0.05$) at the level of fasting blood glucose in patients of group 1. There was also a significant increase in the HOMA index in patients with hypertension and concomitant obesity. The patients with normal body mass had HOMA index of 6.12 ± 0.14 and 4.39 ± 0.12, respectively ($p < 0.05$), and the patients in the control group – 1.87 ± 0.11 ($p < 0.001$). The elevated level of nesfatin-1 in patients with arterial hypertension and obesity was found to be 6.95±0.04 ng/ml, compared to people in the control group 4.61 ± 0.07 ng/ml ($p < 0.001$).

According to the results of the correlation analysis, there was a direct correlation between the level of insulinemia and nesfatin-1 in all groups, the closest to those with arterial hypertension and concomitant obesity $r = 0.58$ ($p < 0.01$) compared with patients with arterial hypertension without obesity $r = 0.47$ ($p < 0.01$). This was confirmed by the correlation between the HOMA index and the level of nesfatin-1 in all groups, especially in the group with hypertension and obesity, $r = 0.39$ and $r = 0.36$ ($p < 0.01$) respectively. According to the results of lipid profile evaluation of patients, there was no significant difference between the levels of total cholesterol – 4.61 ± 0.13 mmol/l and 4.12 ± 0.11 mmol/l, LDL – 2.79 ± 0.09 mmol/l, and 2.29 ± 0.12 mmol/l, HDL – values were 1.21 ± 0.07 mmol/l and 1.43 ± 0.06 mmol/l ($p > 0.05$) in patients with hypertension with obesity and without it respectively. A significant difference was found between the values of VLDL – 0.61 ± 0.03 mmol/L and 0.34±0.04 mmol/L ($p < 0.05$) and the TG level was 1.33 ± 0.10 mmol/L, and 0,86±0,04 ($p < 0,01$) in patients with arterial hypertension and obesity and without it, respectively. In the group of patients with arterial hypertension with concomitant obesity, there was a correlation between the average intensity between the level of nesfatin-1 and the level of total cholesterol ($r = 0.58$, $p < 0.01$), LDL ($r = 0.47$, $p < 0.01$) and VLDL ($r = 0.41$, $p < 0.01$), as well as with the level of triglycerides ($r = 0.54$, $p<0.01$), and the inverse correlation with the level HDL ($r = –0.28$, $p < 0.01$).

Conclusions. Taking into account the above said, we consider the lipid and carbohydrate metabolism in patients for arterial hypertension and obesity as being affected because the nesfatin-1 level rose to 6.95 ± 0.04 ng/ml in comparison with the control group, where the value of this index was 3.10 ± 0.04 ng/ml ($p<0.001$). In patients with arterial hypertension and obesity, nesfatin-1 was associated with hyperinsulinemia, a decrease in tissue sensitivity to insulin. The conducted research demonstrated a direct connection of the nesfatin-1 level with proatherogenic and inverse correlation with antiatherogenic subpopulations of blood cholesterol in patients with arterial hypertension combined with obesity.

Keywords: arterial hypertension, obesity, nesafatin-1, metabolic disorders.

Стаття надійшла 23.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.089
УДК 616-083.98-057.36

Кріштафор А. А.

ПОСТКРИТИЧНІ КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ ПРИ БОЙОВІЙ ТРАВМІ ТА ВПЛИВ НА НИХ РЕАКЦІЇ НА СТРЕС ПІД ЧАС БОЙОВИХ ДІЙ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна
a.krishtafor@dma.dp.ua

Обстежено 57 пацієнтів, які отримали тяжку травму в мирній обстановці (37 осіб) і під час бойових дій (20 осіб). Вивчалися когнітивні функції (шкали MMSE і CFQ) і вираженість реакції на стрес (шкала IES-R). В обох групах зафіксована когнітивна дисфункція, починаючи з 2-ї доби і не менше 3-х місяців. У хворих з бойової травмою реакція на стрес була статистично достовірно вище, і з часом ця різниця ставала ще більше, хоча і не перевищувала рівня низької. Відзначений виражений негативний кореляційний зв'язок між когнітивними порушеннями і реакцією на стрес. Висновки: бойові травми і травми мирного часу викликають стійкі порушення когнітивні порушення навіть за відсутності безпосередньої травми голови. Когнітивна дисфункція і реакція на стрес мають сильний взаємний вплив.

Ключові слова: когнітивні порушення, тяжка травма, бойова травма, гостра стресова реакція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана стаття продовжує цикл робіт з вивчення посткритичних когнітивних розладів при бойових травмах і травмах мирного часу, який є частиною науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «ДМА» «Розробка нових напрямів анестезіологічного та періопераційного забезпечення в різних галузях хірургії і варіантів інтенсивної терапії критичних станів, з визначенням нових технологій замісної і відновлювальної терапії систем життєзабезпечення», № держ. реєстрації 0113U006629.

Вступ. Загострення міжнародних, міжетнічних, міжконфесіональних і інших міжлюдських відносин спричиняє зростання збройних протистоянь і бойових конфліктів з великим числом жертв і постраждалих [1]. Розвиток виробництва і прогресуюче збільшення транспортних потоків веде до зростання виробничого і транспортного травматизму. В останні десятиліття приділяється все більше уваги питанням впливу різних критичних станів на когнітивні функції і психологічний стан, у тому числі при бойовій травмі і тяжкій травмі мирного часу [3, 5, 6].

Особливої уваги потребує психічна реакція постраждалих на травму і на обставини, в яких вона була отримана, адже наслідком такої травми можуть стати посттравматичні стресові розлади, що спостерігаються у понад 30% учасників бойових дій [4].

Мета роботи. Визначити ступінь зв'язку хронічного стресу, викликаного участю в бойових діях, і вираженості когнітивних розладів, які виникають в гострому періоді у поранених.

Матеріали і методи дослідження. Досліджено 57 хворих відділення інтенсивної терапії політравми (зав. – к.мед.н. Йовенко І. О.) КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» (гол. лікар – д.мед.н., професор Риженко С. А.), з яких 37 постраждалих (1 група) отримали тяжку поєднану травму в умовах мирного часу (2010–2012 роки), та 20 поранених (2 група), які отримали травму під час бойових дій в зоні АТО (2014–2017 роки). Складність та тяжкість отриманої травми оцінювалася за шкалою ISS, тяжкість травматичного ушкодження при надходженні до лікарні – за шкалою EmTraS, тяжкість соматичного стану – за шкалою SAPS II.

Критерії включення в дослідження: наявність сполученої травми (тяжкість за шкалою ISS < < 50 од.), свідомість за шкалою ком Глазго не нижче 13 балів; час з моменту отримання травми до надходження до лікарні не більше 2-х діб. Критерії невключення/виключення: наявність внутрішньочерепних пошкоджень (забій головного мозку, внутрішньочерепний крововилив); перенесені в минулому порушення мозкового кровообігу або тяжка черепно-мозкова травма; тяжкість травми за шкалою ISS > 50 балів і висока ймовірність летального виходу, пов'язаного з травмою (ураження більше 5 балів в 2-х або більше зонах за шкалою ISS).

Вираженість реакції на стрес оцінювалася за шкалою IES-R. Нами була запропонована [2] і використана умовна градація пацієнтів за ступенем вираженості посттравматичних стресових симптомів:

0– 15 балів – мінімальна реакція на стрес;

16–30 балів – низька інтенсивність реакції на стрес;

31–45 балів – помірне психологічне напруження;

46–60 балів – виражене психологічне напруження;

61 и вище – посттравматичний стресовий розлад.

Рівень когнітивних функцій визначався за допомогою опитувальника CFQ і тесту MMSE. Для можливості співставлення даних, отриманих за допомогою різних шкал, всі вони були переведені у відносні величини, виражені у відсотках до максимально можливих. Показники визначалися на етапах, які визначені в **табл. 1.**

Таблиця 1 – Етапи дослідження і застосовані методи

Етап	Методи дослідження
При надходженні до лікарні	ISS, EmTraS, SAPS II
На 2-у добу знаходження у відділенні ІТ	MMSE
При переводі з відділення ІТ	IES-R, MMSE
При виписці з лікарні	MMSE
Через 3 місяці після травми	IES-R, CFQ

Визначення стану когнітивних функцій, який був до травми, проводилося за допомогою опитувальника CFQ на 2-гу добу, коли у хворих повністю відновлювалася свідомість.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік постраждалих в групі з травмою мирного часу становив 34,1 ± 3,8 року, з бойовою травмою – 31,6 ± 3,0 року. Середній час перебування у відділенні інтенсивної травми становив 5,6 ± 1,2 доби при травмі мирного часу і 8,8 ± 2,4 доби при бойовій травмі. За тяжкістю травми різниця між постраждалими з травмою мирного часу і бойовою травмою статистично не відрізнялися. При надходженні до лікарні за тяжкістю соматичного стану постраждалі обох груп статистично не відрізнялися, хоча за тяжкістю травматичного ураження, визначеного за шкалою EmTraS, постраждалі з травмами, отриманими і мирний час, статистично мали більш тяжке ураження (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Тяжкість травми і соматичного стану постраждалих при надходженні до лікарні

Шкала	ISS	EmTraS	SAPS II
1 група	22,9 ± 2,2	3,4 ± 0,4	15,2 ± 2,7
2 група	27,8 ± 4,5	2,8 ± 0,7*	15,4 ± 2,3

Примітка: * різниця достовірна з p<0,05.

Рівень когнітивних функцій у постраждалих обох груп, який був у них до травми, не виходив за межі норми і дорівнював 97,2 ± 1,6% в першій групі і 99,0 ± 1,0% в другій. Вже на другу добу після травми відзначено зниження когнітивних функцій у постраждалих обох груп, яке перевищувало 10% від вихідного рівня, що відповідає визначенню когнітивної дисфункції. Це зниження зберігалося протягом щонайменше 3-х місяців (**рис. 1**).

На етапі переводу з відділення інтенсивної терапії реакція на стрес, пов'язаний з отриманою травмою, в середньому не перевищувала рівня мінімальної (11,6 ± 0,9 балу в першій групі і 15,4 ± 1,5 балу в другій). В групі з бойовою травмою реакція була достовірно більш вираженою (p < 0,0001), що може бути пов'язано з тривалим знаходженням пораненого в стресових обставинах бойових дій.

Через 3 місяці після травми визначалося збільшення вираженості реакції на травму і обставини в яких вона була отримана, при чому це збільшення було більш вираженим в групі з бойовою травмою. У поранених в цій групі рівень реакції з мінімальної підвищився до низької (**табл. 3**).

Різниця середніх показників між групами на обох етапах дослідження і в групах між етапами статистично достовірна з p < 0,001. Різниця розподілу постраждалих за ступенем тяжкості реакції та стрес між групами і в групах між етапами також була достовірна з високим ступенем вірогідності (за тестом ксі-квадрат P < 0,05).

При проведенні кореляційного аналізу в групі з травмою мирного часу на етапі переводу з відділення інтенсивної терапії, при виписці і через 3 місяці після травми виявлений сильний від'ємний зв'язок вираженості реакції на стрес і

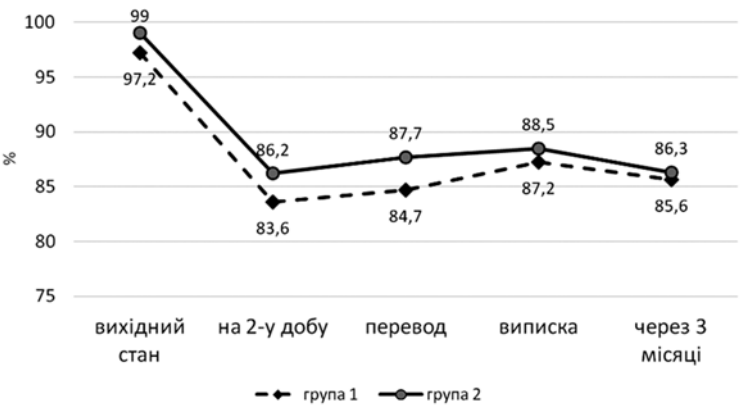


Рис. 1. Динаміка стану когнітивних функцій у постраждалих

когнітивних порушень. В той же час, в групі з бойовою травмою на етапах лікування в стаціонарі зв'язок був відсутнім, але через 3 місяці виник зв'язок тієї ж спрямованості і майже тієї ж сили, що і в першій групі (**рис. 2**).

Поясненням такої відмінності між групами на етапі стаціонарного лікування може бути той факт, що бійцям в лікарні приділялося більше уваги, тому їхній психологічний стан був більш стабільним. Збільшена увага до поранених з бойовою травмою впливала і на стан когнітивних функцій, що визначалося більш високими показниками когнітивних функцій на етапах стаціонарного лікування, ніж у групі з травмою мирного часу, хоча ця різниця і була статистично не достовірна.

Таким чином, і травма мирного часу, і бойова травма в гострому періоді викликають порушення роботи центральної нервової системи, які виявляються у вигляді когнітивних дисфункцій, і ці порушення можуть тривати принаймні 3 місяці. Водночас з когнітивними дисфункціями травма викликає і реакцію на стрес, який є наслідком обставин отримання травми. Відтак, бойова травма викликає більш виражену реакцію та обставини, в яких вона була отримана, ніж травма мирного часу.

Таблиця 3 – Вираженість реакції на стрес у поранених на етапах лікування

Група	Середній бал		При переводі		Через 3 місяці	
	при переводі	через 3 місяці	мінімальна	низька	мінімальна	низька
Перша	11,6 ± 0,9	14,8 ± 0,9	35	2	22	15
Друга	15,4 ± 1,5	19,9 ± 1,5	10	10	3	17

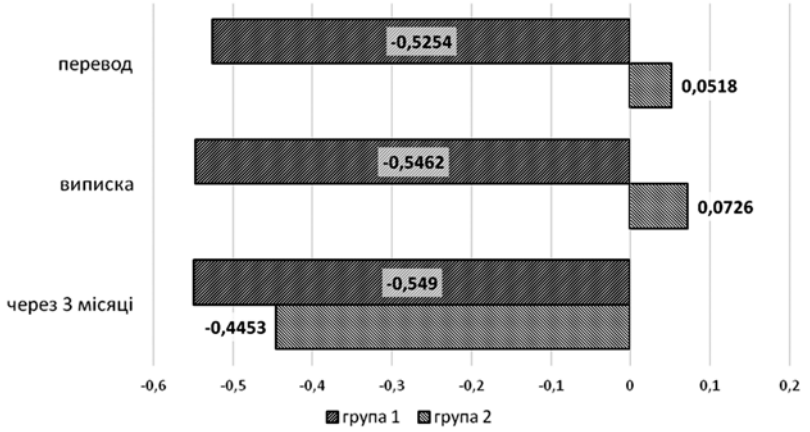


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між показниками IES-R і MMSE (при переводі з BIT і на час виписки) та IES-R і CFQ (через 3 місяці)

Висновки

1. Тяжка травма, отримана в умовах як мирного часу, так і під час бойових дій, викликає когнітивну дисфункцію навіть за відсутності ураження головного мозку, і ця дисфункція триває щонайменше 3 місяці.
2. Травмовані в умовах мирного часу і ті, хто був травмований під час бойових дій, протягом періоду стаціонарного лікування мають переважно мінімальну реакцію на стрес, але ця реакція значно посилюється у віддаленому періоді, особливо у поранених в наслідок бойових дій.
3. Когнітивна дисфункція і реакція на стрес мають взаємний від'ємний зв'язок, який на госпітальному етапі більше виявляється при травмі мирного часу, в той час як при бойовій травмі це визначається тільки через 3 місяці.

Перспективи подальших досліджень. Потребує подальшого дослідження зв'язок між когнітивною дисфункцією і посттравматичною стресовою реакцією і вплив на нього умов перебування в стаціонарі і психологічної допомоги на позашпитальному етапі.

References

1. *World report on violence and health: a summary*. Geneva, World Health Organization, 2002.
2. Krishtafor AA, Usenko LV, Tyutyunnyk AG, Krishtafor DA, Perederij MM. [The reamberin's usage effectiveness with the purpose of cognitive functions' correction in the acute period of polytrauma]. *Ukrainskij zhurnal mediciny, biologiji ta sportu*. 2017; 4 (6): 75-81. [Russian]. https://doi.org/10.26693/jmbs02.04.075.
3. Krishtafor AA, Iovenko IA, Chernenko VG, Klimenko KA, Krishtafor DA. [Peculiarities of cognitive impairment in patients with wounds received in combat]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2017. 2 (81): 110-6. [Russian]. DOI: 10.22141/2224-0586.2.81.2017.99701.
4. Pidchasov JeV, Lomakin GI. [Analysis of socio-psychological manifestations of PTSD in persons who participated in hostilities]. *Pronlemy ekspremslnoj ta krysovoj psyhologiyi*. 2011; 10: 86-96. [Russian].
5. Sabadash AG. On issues of psychological rehabilitation and rehabilitation of participants in combat operations. *Novye informatsionnye tehnologii v nauke: sbornik statej Mezhdunar nauchno-prakticheskoj konferentsii*. Ufa, 01.11.2015. in 2 parts. P art 2: 215-22. [Russian].
6. Timofeev YuP, Ezhyeva MH. [The main psychological directions in the study of post-traumatic stress states of the personality]. *Vestnik AGTU*. 2006; 5: 283-92. [Russian].

УДК 616-083.98-057.36

ПОСТКРИТИЧЕСКИЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ РЕАКЦИИ НА СТРЕСС ВО ВРЕМЯ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

Криштафор А. А.

Резюме. Обследовано 57 пациентов, получивших тяжелую травму в мирной обстановке (37 человек) и во время боевых действий (20 человек). Изучались когнитивные функции (шкалы MMSE и CFQ) и выраженность реакции на стресс (шкала IES-R). В обеих группах отмечена когнитивная дисфункция, начиная со 2-х суток и не менее 3-х месяцев. У больных с боевой травмой реакция на стресс была статистически достоверно выше, и со временем эта разница становится ещё больше, хотя и не превышала уровень низкой. Отмечена выраженная отрицательная корреляционная связь между когнитивными нарушениями и реакцией на стресс. Выводы: боевые травмы и травмы мирного времени вызывают стойкие когнитивные нарушения даже при отсутствии непосредственной травмы головы. Когнитивная дисфункция и реакция на стресс оказывают сильное взаимное влияние.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, тяжелая травма, боевая травма, острая стрессовая реакция.

UDC 616-083.98-057.36

Postcritical Cognitive Impairments in Combat Trauma and the Mutual Influence of the Stress Response during Hostilities

Krishtafor A. A.

Abstract. *Purpose of the study* was to determine the degree of mutual influence of chronic stress caused by participation in hostilities, and the severity of cognitive disorders that occur in acute period in the wounded.

Materials and methods. 57 patients with severe combat trauma (20 people) and peacetime trauma (37 people) were examined. We studied cognitive functions (examined using scales MMSE and CFQ) and severity of stress response (examined using IES-R scale). Results of the IES-R were classified into five levels: 0–15 – minimal; 16-30 – low; 31–45 – moderate psychological tension; 46–60 – pronounced psychological tension; 61 and upper – posttraumatic stress disorder. Status of cognitive functions before trauma was researched by the CFQ on the second day after trauma (all patients were instructed that they had to answer to the CFQ according to the state before trauma accidence happened).

Results and discussion. According to the ISS patients of both groups had comparable traumas by severity. Severities of the psycho-somatic state of the both groups' patients were not differed statistically, according to the SAPS II score. In both groups, cognitive dysfunction was noted, beginning with the 2^{nd} day and continuing during at least 3 months. In patients with combat trauma, the response to the stress was significantly higher statistically (11.6 ± 0.9 points vs 15.4 ± 1.5 points in the group with the peacetime and combat trauma correspondingly, $p < 0.0001$), and over time this difference became even greater (14.8 ± 0.9 points vs 19.9 ± 1.5 points in the group with the peacetime and combat trauma correspondingly, $p < 0.0001$), although it corresponds to the level from minimal to low. A pronounced negative correlation between cognitive impairment and response to stress was noted.

Conclusions: Severe trauma, obtained in peace time and during combat, caused cognitive dysfunction even in the absence of brain damage, and this dysfunction lasted for at least 3 months. There is usually a minimal response to stress in traumatized in peacetime and those injured during hostilities during the period of inpatient treatment. This reaction is significantly enhanced in the distant period, especially in people wounded during hostilities. Cognitive impairment and response to stress have mutual negative influences, which are more manifested in people with peacetime trauma in hospital. In case of traumatic injury cognitive dysfunction and response to stress can be determined only after 3 months.

Keywords: cognitive impairment, severe trauma, combat trauma, acute stress response.

Стаття надійшла 17.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.093
УДК 616.06-618.11

Міхановський О. А.[1], Кочина М. Л.[2], Харченко Ю. В.[1], Федоренко Н. В.[1], Щит Н. М.[1]

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОШИРЕНИЙ РАК ЯЄЧНИКІВ

[1]ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків, Україна

[2]Черноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

kochinaml@gmail.com

Представлено результати лікування 129 хворих на рак яєчників III–IV (T3a-cNxM0-1) стадії за різними схемами (перша група хворих (7% від всіх хворих) отримала I–II цикли неоад'ювантної хіміотерапії з подальшим хірургічним лікуванням; друга (58,9%) – III–IV цикли неоад'ювантної хіміотерапії з подальшим оперативним утручанням; третя група (34,1%) – оперативне лікування з подальшим проведенням ад'ювантної хіміотерапії).

Встановлено, що вік хворих та гістологічна форма раку яєчників достовірно впливають на виживаність Вік хворих на рак яєчників старше 50 років підвищує ризик рецидиву в 41 раз порівняно з молодшим віком. Незалежно від схеми лікування ризик виникнення рецидиву захворювання у термін 7–12 міс. після лікування в порівнянні з терміном 1–6 міс. після лікування вище у 3,7 рази. Ризик виникнення рецидиву раку яєчників у перший рік у 9,8 разів вище ніж у більш пізній термін. Ризик летальності за наявності муцинозної пухлини достовірно підвищується більш ніж в 4 рази порівняно з іншими типами пухлин.

Ключові слова: рак яєчників, рецидив, комбіноване лікування, виживаність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках НДР ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» «Комбіноване лікування хворих на рак яєчників III–IV стадії з урахуванням молекулярно-біологічних чинників ризику розвитку рецидивів та метастазів», № держ. реєстрації 0115U003005.

Актуальність. Проблема злоякісних новоутворень яєчників є однією з актуальних в онкогінекології. Це пояснюється як частотою пухлинного процесу цієї локалізації в структурі новоутворень жіночої статевої системи, так і рівнем летальності.

Епідеміологічні дослідження свідчать, що за останні десятиліття відзначається виразна тенденція до зростання захворюваності жінок на злоякісні пухлини яєчників. Ризик захворіти на рак яєчників (РЯ) упродовж життя складає 1,5%, і одна з 100 жінок може померти від цього захворювання. За даними різних авторів, частота пухлин яєчників за останнє десятиріччя збільшилася з 6–11% до 19–25% серед інших пухлин статевих органів [1]. Пухлини яєчників є причиною втрати працездатності, що зумовлює соціальний та економічний аспект цієї патології.

За даними популяційних ракових реєстрів країн Європи однорічна виживаність хворих на РЯ складає 63%, трирічна – 41%, п'ятирічна – 35%. В той же час відомо, що при ранніх стадіях захворювання п'ятирічна виживаність складає 60–100%, а при III і IV стадіях її значення не перевищує 10%. Причому на частку I–II стадії захворювання припадає 31,9% уперше виявлених хворих, тоді як поширені форми складають 68,1% спостережень. Серед хворих з уперше встановленим діагнозом на частку III і IV стадії припадає 37,2 і 27,0% відповідно.

При мультимодальному підході к лікуванню, з урахуванням агресивної циторедуктивної хірургії і комбінованої хіміотерапії, вдається досягнути таких показників п'ятирічної виживаності залежно від стадії РЯ: стадія I – 93%, стадія II – 70%, стадія III – 37% і стадія IV – 25% [2].

Тривалість лікувального ефекту і ремісії істотно розрізняються у хворих на РЯ. Головними причинами неефективності зусиль із поліпшення віддалених результатів лікування хворих на РЯ є відсутність чітких уявлень про етіологію, патогенез та патогномонічні симптоми при різних стадіях захворювання, а також низька ефективність лікування при III–IV стадіях.

Розширення досліджень в області біології пухлинного зростання при РЯ може дозволити виявити чинники, що мають практичне значення для розуміння патогенетичних механізмів розвитку, метастазування та рецидивування пухлини, а також стати теоретичним обґрунтуванням для введення нових підходів до лікування цього захворювання.

Мета дослідження. Порівняльний аналіз результатів комбінованого лікування хворих на поширений рак яєчників.

Таблиця 1 – Розподіл хворих на РЯ в залежності від схеми лікування та стадії захворювання

Групи	Схема лікування	Стадія РЯ	Абс. кількість хворих	%
1 (n = 9) (7,0 ± 2,2)%	I–II цикли НПХТ	(T3a-cNxM0)	5	56 ± 16,5
		(T3a-cNxM1)	4	44 ± 16,5
2 (n = 76) (58,9 ± 4,3)%	III–IV цикли НПХТ	(T3a-cNxM0)	45	59 ± 5,6
		(T3a-cNxM1)	31	41 ± 5,6
3 (n = 44) (34,1 ± 4,1)%	Операція з АПХТ	(T3a-cNxM0)	37	84 ± 5,5
		(T3a-cNxM1)	7	16 ± 5,5

Матеріал та методи дослідження. Представлено результати власних клінічних спостережень за 129 хворими на рак яєчників з III–IV (T3a-cNxM0-1) стадією захворювання, які лікувались у ДУ «ІМР НАМН України» з 2014 по 2017 рр.

Для проведення порівняльного аналізу ефективності різних схем лікування всіх хворих було розділено на три групи (**табл. 1**). Хворі першої групи одержували до циторедуктивної операції I–II цикли неоад'ювантної хіміотерапії (НПХТ), другої – III–IV цикли НПХТ з подальшим проведенням ад'ювантної хімотерапії. Хворі третьої групи лікувалися традиційним методом: оперативне втручання з подальшим проведенням ад'ювантної хіміотерапії (АПХТ).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні.

Таблиця 2 – Розподіл хворих на РЯ по стадіях захворювання залежно від віку

Вік, рокі	Всього	Стадія РЯ			
		III (T3a-cNxM0)		IV (T3a-cNxM1)	
		абс.	%	абс.	%
до 30	6	6	4,7 ± 1,9	0	0
31–40	11	8	6,2 ± 1,6	4	3,1 ± 1,5
41–50	20	14	10,9 ± 2,0	6	4,7 ± 1,9[1] χ^2 = 4,9
51–60	40	30	23,3 ± 2,5	10	7,8 ± 2,4[1] χ^2 = 18,1
61–70	39	21	16,3 ± 2,7	18	14,0 ± 3,2
старше	12	8	6,2 ± 2,1	4	3,1 ± 1,5
Всього	129	87	67,4 ± 4,2	42	32,6 ± 4,2[1] χ^2 = 34

Примітка: [1] – відмінності в частоті трапляння III і IV стадії захворювання у вікових групах і в усій вибірці достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$).

Статистична обробка результатів досліджень була виконана з використанням методів описової статистики та непараметрічних критеріїв за допомогою пакета програм STATISTICA 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведений аналіз залежності стадії РЯ від віку показав, що у групі хворих віком від 31 до 40 років III і IV стадія захворювання трапляється у близькому відсотку випадків (**табл. 2**). У групах хворих віком від 41 до 50 років та від 51 до 60 достовірно частіше трапляється III стадія РЯ. У групах хворих віком від 61 до 70 років та старше 70 років частота трапляння III і IV стадія РЯ однакова. По усій вибірці достовірно частіше зустрічається третя стадія захворювання.

Розподіл хворих на РЯ в залежності від стадії захворювання та гістологічної структури пухлин наведено в **табл. 3**. Аналіз розподілу хворих дозволив встановити, що у хворих при III стадії РЯ достовірно частіше трапляється серозна цистаденокарцинома, чим інші типи пухлин (χ^2 = 13,4; $p < 0,05$). При IV стадії захворювання не виявлено достовірних відмінностей в частоті трапляння серозної цистоаденокарцином та інших типів пухлин. Встановлено, що при IV стадії РЯ достовірно частіше, чим при III, трапляються низькодиференційована аденокарцинома (χ^2 = 6,1; $p < 0,05$), серозна цистаденокарцинома або низькодиференційована

Таблиця 3 – Розподіл хворих на РЯ в залежності від стадії захворювання та гістологічної структури пухлин

Гістологічна структура пухлини	Стадія РЯ			
	III (T3a-cNxM0), n = 87		IV (T3a-cNxM1), n = 42	
	абс.	%	абс.	%
Серозна цистаденокарцинома	58	66,7 ± 5,6[1] χ^2 = 7,1	17	41 ± 6,1 χ^2 = 5,9
Муцинозна	7	8 ± 3,2	2	5,0 ± 3,4
Ендометріоїдна	3	3,4 ± 2,2	1	2,0 ± 1,9
Низькодиференційована	5	6,9 ± 2,3	9	21 ± 6,3[2] χ^2 = 6,1
Недиференційована	11	11,5 ± 3,5	7	17 ± 5,8
Гранулезноклітинна	1	1,1 ± 0,8	1	2,0 ± 1,8
Світлоклітинна	1	1,1 ± 0,8	1	2,0 ± 1,8
Терапевтичний патоморфоз	2	2,3 ± 1,9	4	10 ± 4,6

Примітки: [1] – відмінності в частоті трапляння серозної цистаденокарциноми при III та IV стадії РЯ достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$); [2] – відмінності в частоті трапляння низькодиференційованої аденокарциноми при III та IV стадії захворювання достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$).

Таблиця 4 – Розподіл хворих на РЯ за обсягом хірургічних утручань залежно від стадії захворювання

Обсяг хірургічних втручань	Стадія захворювання			
	III (T3a-cNxM0) n = 77		IV (T3a-cNxM1) n = 42	
	абс.	%	абс.	%
Екстирпація матки з придатками, резекція чи екстирпація великого сальника	39	50,7 ± 5,6	11	26 ± 6,8
Надпіхвова ампутація матки з придатками, резекція чи екстирпація великого сальника	36	46,8 ± 5,6	18	43 ± 7,6
Видалення пухлин придатків, резекція чи екстирпація великого сальника	10	13 ± 3,5	11	26 ± 6,8[1] χ^2 = 4,4
Ревізія черевної порожнини, біопсія пухлини	1	1,3 ± 1,1	2	5,0 ± 3,4

Примітка: [1] відмінності в частоті видалення пухлин придатків з резекцією чи екстирпацією великого сальника між хворими з III та IV стадією РЯ достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$).

аденокарцинома (χ^2 = 5,9; $p < 0,05$) порівняно з іншими типами пухлин.

Оперативне лікування хворих на РЯ полягало у виконанні максимально можливої циторедуктивної операції. Розподіл хворих залежно від обсягу хірургічних утручань та схеми лікування наведено на **рис. 1**. Можна відмітити, що кількість хворих, яким було виконано утручання в об'ємі екстирпації матки з придатками та резекції чи екстирпації великого сальника значно менша в групі, якій проводили III–IV цикли НПХТ, що обумовлено значною розповсюдженістю в них злоякісного процесу.

Екстирпація матки з придатками у поєднанні з резекцією чи екстирпацією великого сальника в першій групі була виконана 5 (55,6 ± 16,5)% хворим, у другій – 23 (30,7 ± 5,3)%, у третій – 21 (46,7 ± 7,5)% хворій. Надпіхвова ампутація матки з придатками у поєднанні з резекцією чи екстирпацією великого сальника виконана 3 (33,3 ± 15,7)% пацієнткам першої групи, 30 (40,0 ± 5,6)% – другої, та 19 (42,2 ± 7,4)% хворим третьої групи. Видалення пухлин придатків, резекція чи екстирпація великого сальника у першій групі були виконані 1 (11,1 ± 10,4)% пацієнтці, у другій – 20 (26,7 ± 5,1)%, у третій – 4 (8,9 ± 4,3)% пацієнткам. Ревізія черевної порожнини та біопсія пухлини була виконана 2 (2,8 ± 1,9)% пацієнткам другої групи та 1 (2,2 ± 2,0)% – третьої. Таким чином, найчастіше виконувалася екстирпація або надпіхвова ампутація матки з придатками у поєднанні з резекцією чи екстирпацією великого

Таблиця 5 – Строки появи рецидивів у хворих на РЯ залежно від стадії захворювання та схеми протипухлинної терапії

Стадія РЯ	Групи хворих	Загальна кіл-ть хворих, (n = 129)	Загальна кіл-ть хворих з рецидивом, (n = 62)	% хворих з рецидивом, %	Строки появи рецидива, міс. Кількість хворих з рецидивом, абс. (%)				Середня безрецидивна виживаність (міс)
					до 6 міс.	до 12 міс.	до 18 міс.	до 24 міс.	
III (T3a-cNxM0)	1	5	2	40 ± 21,9	–	2 (100,0)	–	–	26,4
	2	45	27	60 ± 7,3	3 (11,1 ± 6,0)	6 (22,2 ± 8,0)	12 (44,4 ± 9,6)	6 (22,2 ± 8,0)	24,4
	3	37	15	40,5 ± 8,1	1 (6,7 ± 6,0)	7 (46,7 ± 12,9)	4 (26,7 ± 11,4)	3 (20,0 ± 10,3)	27,7
	Всього	87	44	50,6 ± 5,4	4 (9,1 ± 4,3)	15 (34,1 ± 7,1)	16 (36,4 ± 7,2)	9 (20,5 ± 6,1)	25,9
IV (T3a-cNxM1)	1	4	1	25,0 ± 21,6	–	1 (100,0)	–	–	30
	2	31	15	48,4 ± 9,0	5 (33,3 ± 12,1)	6 (40,0 ± 12,6)	2 (13,3 ± 8,7)	1 (6,7 ± 6,0)	23,8
	3	7	2	28,6 ± 17,2	–	1 (50 ± 35,4)	1 (50,0 ± 35,4)	–	30
	Всього	42	18	42,9 ± 7,6	5 (11,4 ± 7,4)	8 (19,0 ± 9,2)	3 (7,2 ± 6,0)	1 (2,4 ± 2,0)	25,4

Примітка: n – кількість хворих у відповідних групах.

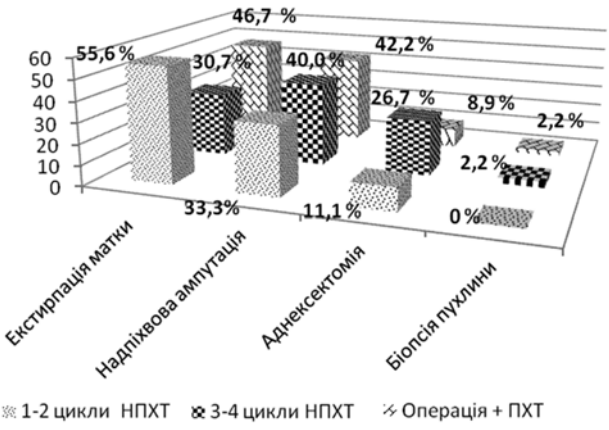


Рис. 1. Розподіл хворих на РЯ в залежності від обсягу хірургічних утручань та виду лікування

Таблиця 6 – Розподіл хворих з рецидивами РЯ III–IV (T3a-cNxM0-1) стадії залежно від терміну їх виникнення

Термін виникнення рецидиву, міс.	Кількість хворих, n = 55	
	абс.	%
В процесі лікування	20	$36 \pm 6,5^1$ $\chi^{2=}4,8$
1–6	10	18 ± 5,2
7–12	19	$35 \pm 6,4^2$ $\chi^{2=}7,9$
13–28	5	9 ± 3,9
Більше	1	2 ± 1,7

Примітки: [1] відмінності в частоті трапляння рецидивів в термін 1 – 6 місяців після лікування та в процесі лікування достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$); [2] відмінності в частоті трапляння рецидивів в термін 1 – 6 місяців після лікування та 7 – 12 місяців достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$).

сальника. Усього таке утручання було виконано 101 (78,2 ± 3,6)% хворій.

У 2-й групі хворих на РЯ видалення пухлин придатків, резекція чи екстирпація великого сальника виконувалася достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж в третій групі. Але більша на 20% кількість операцій в об'ємі надпіхвової ампутації матки з придатками або видалення пухлин придатків з резекцією чи екстирпацією великого сальника виконана в другій групі хворих порівняно з першою групою свідчить про те, що проведення НПХТ в кількості III–IV циклів сприяє збільшенню обсягів ураження пухлини та дозволяє виконувати хірургічне втручання у більшому об'ємі.

Шанс видалення пухлин придатків з резекцією чи екстирпацією великого сальника був вищий при IV стадії захворювання ніж при III у 2,8 рази (OR = 2,76, F = 0,043558) (**табл. 4**).

Критеріями ефективності протипухлинної терапії хворим на РЯ в нашому дослідженні були: медіана та середній показник безрецидивної виживаності в залежності від стадії захворювання та гістологічної форми пухлини, безрецидивна виживаність в інтервалі спостережень за хворими (36 місяців), частота та терміни появи рецидивів.

Результати аналізу появи рецидивів у хворих на РЯ в залежності від стадії захворювання та схеми протипухлинної терапії наведені в **табл. 5**. За наведеними даними можна відмітити, що середня безрецидивна виживаність хворих другої групи як з III (T3a-cNxM0) стадією РЯ, так і з IV (T3a-cNxM) дещо менша ніж в першій та третій групі (24,4 міс. та 26,4 міс.; 27,7 міс. та 23,8 міс.; 30 міс. та 30. міс. відповідно).

Протягом першого року рецидиви виникли у 49 хворих (89% від кількості усіх хворих з рецидивом). Відмінності в частоті зустрічальності рецидивів у перший рік спостереження та більш пізні терміни достовірні за критерієм χ^2 ($\chi^2 = 33,5$; $p < 0,05$) (**табл. 6**).

Встановлено, що ризик виникнення рецидиву захворювання у термін 7–12 місяців після лікування в порівнянні з терміном 1–6 місяців після лікування вище у 3,7 рази (OR = 3,7; F = 0,006436). Ризик виникнення рецидиву у перший рік у 9,8 разів вище чим у більш пізній термін (OR = 9,38; F = 0,000000).

Таблиця 7 – Розподіл хворих на РЯ в залежності від схеми протипухлинної терапії та видів рецидивів

Група хворих	Загальна кількість хворих з рецидивом	Вид рецидиву					
		локо-регіонарний рецидив		генералізація по черевній порожнині з/або віддалені метастази		маркерний рецидив	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n = 9)	3	1	33,3 ± 15,7	1	33,3 ± 15,7	1	33,3 ± 15,7
2 (n = 76)	42	18	42,9 ± 7,6	18	42,9 ± 7,6	6	14,2 ± 2,9
Всього n = 85	45	19	42,2 ± 7,4	19	42,2 ± 7,4	7	15,6 ± 5,5
3 (n = 44)	17	5	29,4 ± 11,0	8	47,1 ± 12,1	4	23,5 ± 10,4
Всього n = 129	62	24	38,7 ± 6,2	27	43,4 ± 6,2	11	17,7 ± 4,9

Примітка: n – кількість хворих.

Аналіз характеру рецидивів показав, що найчастіше прогресування пухлинного процесу у хворих на РЯ III (T3cN0-1M0) – IV (T3cN0-1M1) стадії, незалежно від схеми протипухлинної терапії, відзначалося в ділянці малого таза (локо-регіонарний рецидив) – 24 (38,7%) хворі та його генералізація по черевній порожнині або віддалені метастази – 27(43,0%) хворих, хоча є деякі розбіжності (**табл. 7**) Якщо в другій групі було більше хворих з локо-регіонарним рецидивом і менше маркерних (42,2% і 15,6% відповідно), то в третій було навпаки, менше хворих з локо-регіонарним рецидивом і більше з маркерним (29,4% та 23,5% відповідно).

Таблиця 8 – Частота трапляння рецидивів в вікових групах хворих на РЯ

Частота, %	Вікова група, роки					
	до 30 (n = 6)	31–40 (n = 11)	41–50 (n = 20)	51–60 (n = 40)	61–70 (n = 39)	старше 70 (n = 12)
	0	18 ± 11,6	25 ± 9,7	51 ± 7,9	51 ± 8,0	67 ± 13,6

Достовірних відмінностей в частоті трапляння рецидивів при різних стадіях РЯ не виявлено. У 13 хворих (16,5 ± 4,2)% з III (T3a-cNxM0) стадією РЯ рецидив захворювання був виявлений в процесі проведення АПХТ, з IV (T3a-cNxM1) стадією – у 9 (21 ± 6,3)%.

Частота трапляння рецидивів у вікових групах хворих на РЯ III–IV (T3a-cNxM0-1) стадії наведена в **табл. 8.**

Частота трапляння рецидивів у вікових групах хворих на РЯ до 50 років (37 хворих) і старше за 51 рік (91 хвора) достовірно розрізняється (χ^2 = 59,1; p < 0,05). У групі хворих старше за 51 рік виявлене 87,3% усіх рецидивів. Таким чином, вік хворих на РЯ, що перевищує 50 років, підвищує ризик виникнення рецидиву в 41 раз (OR = 41,14; F = 0,000000) порівняно з більш молодшим віком (**табл. 9**).

Група хворих на РЯ, що померлі у термін спостереження, становила 16 осіб (12,5 ± 2,9)%, група хворих, що вижили, – 113 (87,5 ± 2,9)%. Серед померлих з III стадією РЯ було 10 (62,5 ± 12,1)% хворих, з них 7 пацієнткам було розпочате лікування з НПХТ, 3 – на першому етапі було проведене хірургічне втручання. У 6 (37,5 ± 12,1)% померлих хворих була IV стадія РЯ, з них 5 хворим була проведена НПХТ до хірургічного утручання та 1-й хворій було проведено хірургічне лікування на першому етапі. Медіана виживаності цих хворих склала 10,4 міс.

У дослідженій вибірці серед пацієнток, що вижили, достовірно (p < 0,05) найчисленніші вікові групи (51–60) та (61–70) років (**табл. 10**). У померлих достовірно (p < 0,05) найчисленніша вікова група (61–70) років.

Середній вік померлих склав (62,4 ± 9,9) років з розмахом від 44 до 81 року (Me = 63,5 роки). Середній вік хворих, що вижили, склав (54,9 ± 12,7) роки з розмахом від 23 до 79 років (Me = 56,0 років). Померлі хворі на РЯ були у середньому на 8,5 років старше ніж виживши. Отримані дані свідчать про вплив віку на виживаності хворих на РЯ III–IV (T3a-cNxM0-1) стадії.

Аналіз розподілу хворих за гістологічною структурою пухлин (**табл. 11**) дозволив встановити, що у групах хворих на РЯ, що вижили та померли,

Таблиця 9 – Розподіл хворих на РЯ III–IV (T3a-cNxM0-1) стадії в залежності від віку, наявності та виду рецидиву

Вік, роки	Вид рецидиву РЯ (n = 129)							
	локо-регіональний рецидив		генералізація по черевній порожнині з / або віддалені метастази		маркерний рецидив		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 30 (n = 6)	0	0	0	0	0	0	0	0
31–40 (n = 11)	2	18 ± 11,6	0	0	0	0	2	1,6 ± 1,2
41–50 (n = 20)	2	10 ± 6,7	1	5,0 ± 4,9	2	10 ± 6,7	5	3,9 ± 1,7
51–60 (n = 40)	7	18 ± 6,1	9	23 ± 6,7	4	10 ± 4,7	20	15,6 ± 3,2
61–70 (n = 39)	12	31 ± 7,4	6	15 ± 5,7	2	5,0 ± 3,5	20	15,6 ± 3,2
Старше 70 (n = 12)	2	17 ± 9,1	5	42 ± 14,4	1	8,0 ± 3,5	8	6,3 ± 2,1
Всього	25	20 ± 3,5	21	16 ± 3,2	9	7,0 ± 2,3	55	43 ± 4,4

Примітка: n – кількість хворих.

Таблиця 10 – Розподіл хворих на РЯ III–IV (T3a-cNxM0-1) стадії в залежності від результату захворювання та віку

Вік, роки	Живі, n = 113		Померлі, n = 16	
	абс.	%	абс.	%
До 30	6	$5,4 \pm 2,1^{2,3}$ $\chi^2 = 27,7$ $\chi^2 = 20,2$	0	–
31–40	11	$9,8 \pm 2,8^{2,3}$ $\chi^2 = 17,9$ $\chi^2 = 11,7$	0	–
41–50	17	$15,2 \pm 3,4^{2,3}$ $\chi^2 = 9,8$ $\chi^2 = 6,8$	3	$18,8 \pm 9,8^{1}$ $\chi^2 = 4,2$
51–60	37	$33 \pm 4,4$	3	$18,8 \pm 9,8^{1}$ $\chi^2 = 4,2$
61–70	31	$27,7 \pm 4,2$	8	$50 \pm 12,5$
Старше	10	$8,9 \pm 2,7^{2,3}$ $\chi^2 = 19,6$ $\chi^2 = 13,2$	2	$12,4 \pm 8,2^{1}$ $\chi^2 = 6,2$
Всього	113	$87,5 \pm 2,9$	16	$12,5 \pm 2,9^{4}$ $\chi^2 = 144$

Примітки: [1] відмінності в частоті трапляння пацієнток, що померли, у віці (61–70) років та іншого віку, достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$); [2] відмінності в частоті трапляння пацієнток, що вижили, у віці (51–60) років та іншого віку, достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$); [3] відмінності в частоті трапляння пацієнток, що вижили, у віці (61–70) років та іншого віку, достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$); [4] відмінності в частоті трапляння пацієнток, що вижили та померли, у вибірці достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$).

достовірно частіше, ніж усі інші типи пухлин, зустрічається серозна цистаденокарцинома ($\chi^2 = 8,6$; $p < 0,05$), ця тенденція зберігається і у всій вибірці ($\chi^2 = 6,3$; $p < 0,05$).

За результатами ранжирування (по убуванню) усіх гістологічних типів пухлин по частоті трапляння у відповідній групі хворих (що вижили або померли) можна відмітити, що перше рангове місце в обох групах займають серозні аденокарциноми яєчників. У групі хворих, що вижили, на другому ранговому місці знаходяться недиференційовані пухлини, на третьому – низькодиференційовані, що в сумі складає 94% від усіх пухлин.

У групі хворих, що померли, муцинозні і низькодиференційовані пухлини займають 2,5 рангове місце (однакова кількість хворих з такими пухлинами) та разом з серозними спостерігаються у 69% хворих. У групі тих, що вижили, муцинозні пухлини займають 4,5 рангове місце і не входять в трійку пухлин, що найчастіше трапляються, а в групі померлих вони трапляються достовірно частіше ($\chi^2 = 3,8$; $p < 0,05$). Ризик летальності за наявності муцинозної пухлини достовірно ($p < 0,05$) підвищується більш ніж в 4 рази порівняно з іншими типами пухлин (OR = 4,08; F = 0,085). Жоден з інших типів пухлин у вижившіх і померлих хворих не має достовірних відмінностей за частотою трапляння і не підвищує ризику летальності, окрім муцинозної пухлини.

Таблиця 11 – Розподіл хворих на РЯ III–IV (T3a-cNxM0-1) в залежності від гістологічної структури пухлин та результату захворювання

Гістологічна структура пухлини	Живі, n = 113		Ранг	Померлі, n = 16		Ранг	Всього n = 129		Ранг
	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
Серозна цистокарцинома	67	$60 \pm 4,6$	1	7	$44 \pm 12,4$	1	74	$58 \pm 3,9$	1
Муцинозна	6	$5 \pm 2,1^{1}$ $\chi^2 = 75,6$	4,5	3	$19 \pm 9,8^{2}$ $\chi^2 = 3,8$	2,5	9	$7 \pm 2,3^{1}$ $\chi^2 = 80,9$	4
Ендометріоїдна	3	$3 \pm 1,6^{1}$ $\chi^2 = 85,1$	6	1	$6 \pm 5,5^{1}$ $\chi^2 = 6,0$	5	4	$3 \pm 1,5^{1}$ $\chi^2 = 96,4$	6
Низькодиференційована	11	$10 \pm 2,8^{1}$ $\chi^2 = 61,7$	3	3	$19 \pm 9,8$	2,5	14	$10 \pm 2,7^{1}$ $\chi^2 = 67,4$	3
Недиференційована	16	$14 \pm 3,3^{1}$ $\chi^2 = 49,8$	2	1	$6 \pm 5,5^{1}$ $\chi^2 = 6,0$	5	17	$13 \pm 3,0^{1}$ $\chi^2 = 60,1$	2
Гранулезноклітинна	1	$1 \pm 0,8^{1}$ $\chi^2 = 92,0$	8	1	$6 \pm 5,5^{1}$ $\chi^2 = 6,0$	5	2	$2 \pm 1,2^{1}$ $\chi^2 = 103,2$	7,5
Світлоклітинна	2	$2 \pm 1,3^{1}$ $\chi^2 = 88,5$	7	0^{1}	0 $\chi^2 = 8,96$	7,5	2	$2 \pm 1,2^{1}$ $\chi^2 = 103,2$	7,5
Повний терапевтичний патоморфоз пухлини	6	$5 \pm 2,1^{1}$ $\chi^2 = 75,6$	4,5	0^{1}	0 $\chi^2 = 8,96$	7,5	6	$5 \pm 1,9^{1}$ $\chi^2 = 89,9$	5

Примітки: [1] відмінність в частоті трапляння серозної цістаденокарциноми та інших гістологічних типів пухлин достовірні за критерієм χ^2 з поправкою Йєтс ($p < 0,05$); [2] відмінність в частоті трапляння муцинозної пухлини між групами пацієнток, що вижили та померли, достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$).

Недиференційовані пухлини, що мають другий ранг в групі пацієнток, що вижили, в групі померлих займають 5 рангове місце, а положення низькодиференційованих пухлин в групах східне (3 і 2,5 ранги відповідно).

Повний терапевтичний патоморфоз пухлини трапляється тільки в групі хворих, що вижили, і має ранг 4,5, як і муцинозні пухлині.

Достовірні відмінності в частоті трапляння різних стадій захворювання між групами хворих з різним результатом захворювання не виявлені.

Достовірні відмінності в частоті трапляння супутньої патології між групами хворих, що вижили та померли, виявлені тільки по захворюваннях шлунково-кишкового тракту ($p < 0,05$).

Висновки

1. Результати проведеного аналізу свідчать про вплив віку на виживаність хворих на РЯ III–IV (T3a-cNxM0-1) стадії. Вік хворих на РЯ старше 50 років підвищує ризик рецидиву в 41 раз порівняно з більш молодшим віком. Померлі хворі на РЯ були в середньому на 8,5 років старше ніж ті, що вижили.
2. Незалежно від схеми лікування ризик виникнення рецидиву захворювання у термін 7–12 міс. після лікування в порівнянні з терміном 1–6 міс. після лікування вище у 3,7 рази. Ризик виникнення рецидиву РЯ у перший рік у 9,8 разів вище чим у більш пізній термін.
3. Гістологічна форма РЯ впливає на прогноз захворювання. Встановлено, що ризик летальності за наявності муцинозної пухлини достовірно підвищується більш ніж в 4 рази порівняно з іншими типами пухлин. Повний терапевтичний патоморфоз пухлини яєчників зустрічається тільки в групі хворих, що вижили.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується визначення інформативності біохімічних та гістохімічних онкомаркерів для прогнозування ефективності лікування раку яєчників.

References

1. Rak v Ukrayini, 2015–2016. Zakhvoryuvanist, smertnist, pokazniki diyalnosti onkologichnoyi sluzhbi. Uklad: Fedorenko ZP, Gulak LO, Mikhaylovich YuY, ta in. *Byulleten natsionalnogo kantser-reyestru Ukrayini*. K, 2016; 18: 123 s. [Ukrainian].
2. Molchanov SV, Kolomiets LA. Disseminirovannyy rak yaichnikov: vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2014; 5: 54–9. [Russian].
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58: 71–96. https://doi.org/10.3322/CA.2007.0010.
4. Mikhanovskiy AA, Sudina EN. Analiz effektivnosti kombinirovannogo lecheniya s neoadyuvantnoy khimioterapiey u bolnykh rakom yaichnikov. *Mizhnarodniy medichniy zhurnal*. 2014; 20 (2): 80–7. [Russian].
5. Prokopyuk AV, Mikhanovskiy AA, Pavlova TD, i dr. Vliyanie kolichestva kursov neoadyuvantnoy polikhimioterapii na UZI-semioticheskie kharakteristiki raka yaichnika III – IV stadii. *Onkologiya.* 2006; Spets vyp: 48. [Russian].
6. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim S-H. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem*. 2011; 44 (10–11): 884–8. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.04.011.
7. Amram-Benamran ML, Cochet S, Petignat P, Sappino AP. Ovarian cancer screening: recommendations for clinical pratice. *Rev Med Suisse*. 2010; 6 (250): 1062–8. PMID: 20564865.
8. Jaffré I, Bordes V, Dejode M, et al. The role of interval surgery in the treatment's strategy of advanced ovarian cancer. *Bull Cancer*. 2011; 98 (1): 37–42.
9. Melko AI, Kira EF, Ashrafyan LA., Ermolinskiy II. Blizhayshie i otdalennye rezultaty kombinirovannykh operatsiy pri rake yaichnikov Ivstadii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 6: 36–8. [Russian].
10. Ferster E, Rents B. *Metody korrelyatsionnogo i regressionnogo analiza*. M: Finansy i statistika, 1983. 302 s. [Russian].

УДК 616.06-618.11

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Михановский А. А., Кочина М. Л., Харченко Ю. В., Федоренко Н. В., Щит Н. М.

Резюме. Представлены результаты лечения 129 больных раком яичников III–IV (T3a-cNxM0-1) стадии с использованием разных схем (первая группа больных (7% от всех больных) получила I–II цикла неоадъювантной химиотерапии с дальнейшим хирургическим лечением; вторая (58,9%) − III–IV цикла неоадъювантной химиотерапии с дальнейшим оперативным вмешательством; третья группа (34,1%) – оперативное лечение с дальнейшим проведением адъювантной химиотерапии).

Установлено, что возраст больных и гистологическая форма рака яичников достоверно влияют на выживаемость. Возраст больных раком яичников свыше 50 лет повышает риск рецидива заболевания в

41 раз по сравнению с более молодыми пациентками. Независимо от схемы лечения риск возникновения рецидива заболевания в 3,7 раза выше в срок 7–12 мес. после лечения по сравнению со сроком 1–6 мес. после лечения. Риск возникновения рецидива рака яичников в первый год после лечения в 9,8 раза выше, чем в более поздний срок. Риск летальности больных с муцинозной опухолью более чем в 4 раза выше, чем больных с другими типами опухолей.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, комбинированное лечение, выживаемость.

UDC 616.06-618.11

Analysis of the Results of Combined Treatment of Ovarian Cancer Patients

Mihanovskii A. A., Kochina M. L., Kharchenko Yu. V., Fedorenko N. V., Schit N. M.

Abstract. *The purpose of the study* was the comparative analysis of the results of combined treatment of patients with common ovarian cancer.

In this article we present the results of clinical observation of 129 patients with ovarian cancer on the III–IV (T3a-sNhM0-1) stages of the disease. These patients were treated under supervision of "GIMR NAMS of Ukraine" from 2014 to 2017. To conduct the comparative analysis of different treatment regimens effectiveness, the patients were divided into three groups. Patients in the first group (7% of all patients) received I–II cycles of neoadjuvant chemotherapy with subsequent surgical treatment; the second group patients (58.9%) got III–IV cycles of neoadjuvant chemotherapy with subsequent operative training; and the third group patients (34.1%) underwent surgical treatment followed by adjuvant chemotherapy.

Analysis of the ovarian cancer (OC) patients distribution, depending on the stage of the disease and the histological structure of the tumor, allowed to establish that in patients with stage III of OC, serous cystadenocarcinoma is more likely to be detected more frequently than other types of tumors ($\chi^2 = 13.4$; $p < 0.05$). At stage IV of the disease, there were no significant differences in the incidence of serous cystadenocarcinoma and other types of tumors. It was found out that in the IV stage of the OC there were significantly more frequent low-differentiated adenocarcinoma ($\chi^2 = 6.1$; $p < 0.05$), serous cystadenocarcinoma or low-differentiated adenocarcinoma ($\chi^2 = 5.9$; $p < 0.05$) than other types of tumors comparing with the III stage.

The operative treatment of OC patients was to carry out the most possible cytodecimal operation. The extirpation or superficial amputation of the uterus with appendages in combination with resection or extirpation of the large gland was performed in 101 (78,2 ± 3,6)% of patients.

The analysis of the relapse period in OC patients, depending on the stage of the disease and the scheme of antitumor therapy, showed that the average non-recurring survival rate of patients in all studied groups was in the range of 24.4 to 30 months. During the first year OC relapses occurred in 49 patients (89% of the number all patients with relapse). Differences in the relapses occurrence frequency in the first year of observation and later dates are reliable according to the criterion χ^2 ($\chi^2 = 33.5$; $p < 0.05$).

It was established that the disease relapse risk is 3.7 times higher in the 7–12 months after treatment than 1–6 months after treatment (OR = 3.7; F = 0.006436). The risk of its relapse in the first a year is 9.8 times higher than relapsing on a later date (OR = 9.38; F = 0.000000).

The analysis of relapses nature showed that the most often progression of the tumor process in patients, regardless of antitumor therapy scheme, was noted in the pelvic area (loco-regional relapse) – 24 (38.7%) patients and its generalization in the abdominal cavity or distant metastases – 27 (43.0%) patients. There were 87.3% of all relapses detected in the group of patients over the age of 51. Thus, the age of OC patients older 50 years increases the risk of relapse by 41 times (OR = 41.14; F = 0.000000) compared with the younger age.

16 OC patients (12.5 ± 2.9)% died during observation. The most numerous ($p < 0.05$) age groups of the surviving patients were 51–60 and 61–70. The biggest ($p < 0,05$) age group among the deceased was 61–70.

It was also established that the histological form of OC influences the disease prognosis. The risk of lethality is more than 4 times increased by the mucinous tumor compared with other types of tumors.

Keywords: ovarian cancer, relapse, combined treatment, survival.

Стаття надійшла 19.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.101
УДК 616-008.9

Мустафаева А. Г.

ЗНАЧИМОСТЬ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ В ГРУППЕ 61–80 ЛЕТ

Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджанская Республика

nauchnayastatya@yandex.ru

Проспективно обследовано 129 пациентов в возрастной группе 61 до 80 лет с впервые диагностированным метаболическим синдромом (74 мужчин и 55 женщин). У обследованных пациентов с метаболическим синдромом имелись пять симптомокомплексов: комбинированный – 16,4%, ишемический (ИБС) – 9,4%, гемодинамический – 5,9%, фактор – углеводный обмен (диабетический) 5,0%, и 5 фактор – морфофункциональные изменения (ремоделирование) 4,1%. Наиболее весомую роль для данной возрастной группы лиц играет симптомокомплекс «комбинированный» (16,4%). В него входят нарушения углеводного обмена, гемодинамические изменения, индикаторы гормональных нарушений, гормональные параметры, показатели вегетативной нервной системы, липидного обмена и параметры сосудистой проходимости (диаметра сосудов шеи). Это наиболее тяжелая форма метаболического синдрома – полисиндромная. Остальные симптомомкомплексы уступают первой форме болезни. Эти группы признаков – «ишемический», «гемодинамический», «диабетический» и «ремоделирование» – вносили меньший вклад в характер течения метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, факторы метаболического синдрома, симптомокомплекс, инсулинорезистентность.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом выполняемой докторской диссертации «Особенности течения и прогнозирование проявлений метаболического синдрома у лиц разных возрастных групп в Азербайджанской популяции».

Введение. В последнее время резко возрос интерес к метаболическому синдрому в связи с неуклонным ростом этой патологии среди всех слоев населения и всех возрастных групп. Несмотря на весь прогресс, достигнутый в понимании и лечении метаболического синдрома (МС), он попрежнему является важной проблемой общественного здравоохранения.

Объясняется это множеством вовлеченных в данный процесс органов и систем организма: нарушением углеводного обмена [1], жирового обмена [2], инсулинорезистентности [3, 4], гемодинамическими нарушениями [5] и т.п. Но, несмотря на множество работ, посвященных МС, в которых описываются различные симптомы и патогенетические механизмы развития, крайне мало данных, показывающих значение отдельных симптомов при данном синдроме.

Цель исследования – выявление основных признаков МС и их весовых коэффициентов у пациентов старшей возрастной группы 61–80 лет.

Материалы и методы исследования. Проспективно обследовано 129 пациентов в возрасте от 61 до 80 лет с впервые диагностированным МС, (74 мужчин и 55 женщин). Судьбу всех проспективно обследованных пациентов удалось проследить в течение 5–7 лет. Для изучения возрастных особенностей течения МС у отобранных пациентов с МС проводили анкетирование по специально разработанной схеме. Анкета включала несколько частей: жалобы, семейный анамнез, (СД, ИБС или другое атеросклеротическое сосудистое заболевание в молодом возрасте – моложе 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин), личный анамнез СД, ИБС или другого атеросклеротического сосудистого заболевания, особенности образа жизни: высококалорийная диета, богатая насыщенными жирами и холестерином, курение, злоупотребление алкоголем, низкий уровень физической активности, уровень образования, социальный статус, личностные особенности пациентов. Исследовались физиологические и биохимические характеристики, характеризующие компоненты МС: индекс массы тела (ИМС), наличие абдоминального ожирения (АО), уровень артериального давления (АД,) признаки дис- и гиперлипидемии – уровень триглецеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), признаки нарушения толерантности к глюкозе (НТГ).

Для диагностики метаболического синдрома использовали определение экспертной комиссии

Международной Федерации Диабета (МФД 2005 г.). Согласно рекомендациям МФД от 2005г. для диагностики МС в качестве главного компонента рассматривается абдоминальное ожирение, дополнительно два из пяти ниже перечисленных признаков:

- абдоминальное ожирение, окружность талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см, в сочетании с двумя и более компонентами из нижеперечисленных:
- артериальная гипертония, если уровень САД >130 мм рт. ст. и/или ДАД> 85 ммрт. ст.
- гипертриглицеридемия, при концентрации триглицеридов > 1,7 ммоль/л.
- низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности <1 ммоль/л для мужчин и 1,3 ммоль/л для женщин.
- гипергликемия, если уровень глюкозы в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л.

Уровень глюкозы в капиллярной крови пациентов определяли натощак глюкозооксидазным ферментным методом.

При уровне глюкозы в капиллярной крови натощак более 5,6 ммоль/л с целью диагностики НТГ проводился пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ), оценивался уровень гликемии через 2 часа после приема 75 гр. глюкозы, растворенной в 200 мл теплой кипяченой воды и выпитой в течение не более 5 минут. Критерии НТГ – уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в пределах > 7,8 и < 11,1 ммоль/л. Исследование биохимических показателей: кровь для исследования получали из локтевой вены утром, между 8 и 10 часами, натощак, после 12-часового голодания. Определение гомоцистеина (ГЦ), микроальбуминурии (МАУ), уровня фибриногена крови, креатинина (Кр) и мочевой кислоты (МК) проводили иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе BS 200 E (Китай-США) с использованием стандартных диагностических наборов:

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) производилось на аппарате «Cardiomax» (США, 2014 г.). ЭКГ регистрировалась по стандартной методике в грудных и стандартных отведениях. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру производилось с помощью системы «Cardiomax» (США, 2014 г.), по стандартной методике с целью диагностики пароксизмальных форм аритмии, нагрузочной и безболевой форм ишемии. Регистрировались отведения V2 V5 и avF. Методом вариабельности сердечного ритма проводили оценку вегетативного тонуса с целью выявления дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС), т.к. снижение вагусной активности и нарушение баланса влияний ВНС под воздействием факторов МС на синусовый ритм в пользу симпатического отдела происходит в ранние сроки развития ИБС и НТГ/СД 2 типа. Исследовали параметры спектрального анализа ВСР с вычислением спектра мощности колебаний в трех частотных диапазонах: 0,004–0,08 Гц (очень низкие частоты – VLF); 0,09–0,16 Гц (низкие частоты – LF); 0,17–0,5 Гц (высокие частоты – HF).

Эхокардиография (ЭхоКГ) производилась на аппарате «Vivid 4» (США, 2009 г.) с электронным датчиком 3,5 МГц. Использовались одномерная ЭхоКГ (М-режим), двухмерная ЭхоКГ (ультразвуковое секторальное сканирование, В-режим) и допплеровская ЭхоКГ в режимах импульсноволнового (PW), непрерывноволнового (CW) и цветового допплеровского картирования (CFM). Велоэргометрическая проба (ВЭМП) производилась с целью диагностики ишемических проявлений и нарушения толерантности к физической нагрузке (ТФН) (Вт). Вычисляли разницу между ЧСС на высоте нагрузки и в покое, выраженную в процентах – хронотропный резерв сердца (ХР) и суточный ндекс, представляющий с собой разность между усредненными значениями АД в периоды бодрствования и сна, отнесенную к усредненным дневным значениям АД и выраженную в процентах.

Вычисляли также скорость кровотока во внутренней сонной артерии и общей сонной артерии Vps BCA / Vps OCA

После получения данных о состоянии пациента (антропометрических, лабораторных, инструментальных) проводилось выявление основных признаков и весовых коэффициентов, влияющих на характер течения и исход МС у исследуемых пациентов. Затем из всего массива данных (признаков) выделили основные факторы, активно влияющие на течение, исход болезни.

Для выполнения данной задачи применен метод «Главных компонент» (пакет статистических программ Statistica 10, США).

Методом «Главных компонент» все описываемые признаки были классифицированы и включены в несколько групп, получившие условное название ”синдромов” или “симпомокомплексов”.

В методе главных компонент постулируется, что каждый внутренний фактор (главная компонента) может быть представлен в виде функции от визуально наблюдаемых признаков, что символически может быть записано следующим образом: ВФ = f (ВНП), где f – знак функции, ВФ – внутренний фактор, ВНП – визуально наблюдаемые признаки. Запись читается так: внутренний фактор является функцией от множества визуально наблюдаемых признаков. При помощи данного метода автоматически вычисляются весовые коэффициенты входящих в симпотомокомплекс симптомов и

Таблица – Основные компоненты МС в третьей группе обследованных (61–80 лет)

Фактор 1	**Комбинированные 16,4%**			
	Ишемические + нарушение углеводного обмена + гемодинамические + гормональные + нейро-вегетативные + сосудистые			
	Глюкоза	0,43	НТГ длит	0,52
	Углевод нагруз	0,48	IRI	0,41
	HOMA IR	0,51	TSH	0,56
	Ps дн	0,65	Кортизол	0,48
	Ps ноч	0,66	ПТИ	0,40
	SI	0,57	АЧТВ	0,44
	XP	0,51	ТМЖП	0,39
	АДС	0,43	АДД п	0,44
	АДС п	0,59	АДД наг	0,50
	VLF	0,49	HF	0,39
	LF	0,54	SDNN	0,52
	ОХ	0,48	МК	0,54
	Гомоцистеин	0,51	Мочевина	0,58
	МАУ	0,48	К	0,46
	Vps Iy	0,39	Ved Iy	0,44
	Vps Uy	0,48	Ved Uy	0,43
	АО длит	0,39	АГ длит	0,48
	ИБС длит	0,67		
Фактор 2	**Ишемический (ИБС) 9,4%**			
	Ишемический + Ремоделирование + углеводный обмен + ожирение + наслед. детерминированный			
	ST Depres	0,79	Концент гипертрофия	0,76
	Аритмия	0,55	Одышка	0,83
	Глюк	0,32	НТГ	0,28
	Non-Dip	–0,31	HOMA IR	0,31
	АДС наг	0,35	Ф	0,34
	Насл по SD2	0,55	Насл по АО	-0,86
	ИМТ	0,43	ОТ	0,52
Фактор 3	**Гемодинамический 5,9%**			
	Гемодинамический + углеводный обмен + структурные + липидный обмен + ожирение			
	АДС	0,75	АДД	0,56
	АДС наг	0,78		
	ИМТ	0,40	ОТ	0,57
	Глюк	0,29	IRI	0,31
	HOMA IR	0,33	HF	0,34
	ХЛВП	–0,62	ХЛНП	- 0,48
	Non-Dip	0,37	ТМЖП	0,57
	Night-Peaker	0,43	ТЗСЛЖ	0,38
	Насл по ИБС	–0,48		
Фактор 4	**Углеводный обмен (Диабетический) 5,0%**			
	Углеводный обмен + Ожирение + гемодинамические + ремоделирование			
	ИМТ	0,62	ОТ	0,37
	Глюк	0,62	Мочевина	–0,33
	НТГ	0,85	ХЛНП	0,34
	IRI	0,30	Концентр ремоделирование	0,58
	HOMA IR	0,44	Ps наг	0,31
	Non-Dip	0,36	E/A	0,48
	Night-Peaker	0,41	Сухость во рту	–0,41
Фактор 5	**Морфофункциональные изменения (Ремоделирование) 4,1%**			
	Морфологические и функциональные изменения + ожирение + углеводный обмен + реология			
	ФВ	0,44	IVRT	0,30
	КДД	–0,39	Ps наг	0,31
	Концентр ремоделирование	0,66	ТМЖП	0,53
	ТЗСЛЖ	0,48	ММЛЖ	0,58
	ИМТ	0,37	ОТ	0,54
	Реж питания	0,30	Длит НТГ	0,40
	Глюкоза	0,37	HOMA IR	0,33
	ПТИ	0,42	Кортизол	0,37

вклад каждого симптомокомплекса (в процентах) в развитие МС.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ разных признаков МС в возрастной группе 61–80 лет выявил наличие пяти основных факторов (**табл.**). Первый фактор, объясняющий 16,4% изменения дисперсии вычисляемой системы, условно названный симптомокомплекс «Комбинированный», содержит основные признаки МС с относительно высокими весовыми коэффициентами. Это нарушения углеводного обмена – тощаковая глюкоза (0,43), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (0,48), инсулинорезистентность (HOMA IR) (0,51), инсулин (IRI) (0,41). Гемодинамические изменения характеризовались – пульс дневной (Psдн) (0,65), пульс ночной (Ps ноч.) (0,66), суточный индекс (СИ) (0,57), хронотропный резерв (ХР) (0,51), артериальное давление систолическое в покое (АДСп) (0,59), артериальное давление диастолическое при нагрузке (АДД наг) (0,50),артериальное давление диастолическое в покое (АДДп) (0,44). В данный симптомокомплекс вошли индикаторы гормональных нарушений: тиреостимулирующий гормон TSH (0,56) и кортизол (0,48) и коагуляционных свойств крови: протромбиновый индекс (ПТИ) (40) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (0,44). В данной группе существенное место занимают показатели вегетативной нервной системы (ВНС): VLF (0,49), LF (0,54), HF (0,39), SDNN (0,52). Нарушение обмена отражены в показателях общего холестерина ОХ (0,48), гомоцистеина (0,51), МАУ (0,48), мочевины (0,58) и мочевой кислоты МК (0,54). Нарушения сосудистой проходимости характеризуются изменением скорости тока крови в сосудах шеи – общей сонной артерии в систолу (Vps Uy) (0,48), внутренней сонной артерии в диастолу (Ved Iy) (0,44), внутренней сонной артерии в систолу (Vps Iy) (0,39) и обшей сонной артерии в диастолуVed Uy (0,43). Столь широкое вовлечение многих признаков в данный симптомокомплекс, наблюдающийся в основном в этой возрастной группе, свидетельствует о тяжести и полисиндромности течения МС у пациентов старшей возрастной группы.

Второй симптомокомплекс, условно названный «ишемический», ответственный за 9,4% изменения системы, что свидетельствует о достаточно широкой распространенности данного типа течения МС в этой возрастной группе, включает кроме прямых показателей ишемии миокарда, то есть депрессии сегмента ST (0,79), одышки (0,83) и аритмии (0,55), также гемодинамические: АДС наг (0,35), Non-Dip (0,31), структурные – концентрическая гипертрофия миокарда (0,76), антропометрические показатели, свидетельствующие об ожирении: ИМТ (0,43) и ОТ (0,52) и нарушение углеводного обмена: тощаковая глюкоза (0,32), НТГ (0,28), HOMA IR (0,31). Особенно характерным для данного симптомокомплекса является наличие признаков наследственной детерминированности: наследственность по СД 2 (0,55) и наследственность абдоминальному ожирению.

Третья группа признаков – «гемодинамический» (5,9%), отличается помимо гемодинамических характеристик: АДС (0,75), АДС наг (0,78) и АД (0,56), присутствием “ожирения”: ИМТ (0,40) и ОТ (0,57), нарушением углеводного обмена: HOMA IR (0.33), IRI (0,31), липидного обмена: ХЛВП (0,62) и ХЛНП (0,48). Структурные изменения миокарда представлены ТМЖП (0,57) и ТЗСЛЖ (0,38), гипертонический – Non-Dip (0,37) и Night-Peaker (0,48).

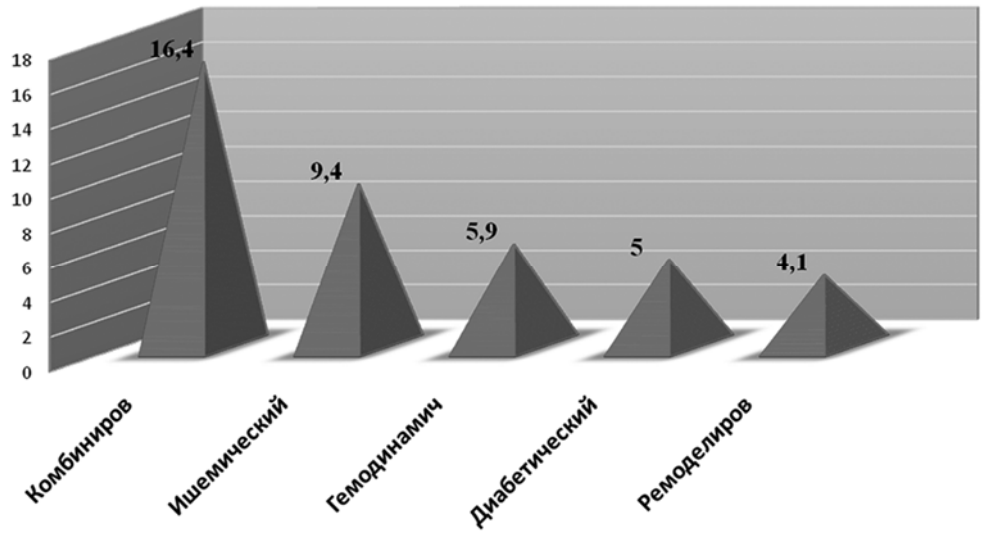


Рис. Весовые значения (%) компонентов МС у пациентов среднего возраста (61–80 лет)

«Диабетический» симптомокомплекс – четвертый фактор в статистической системе, отвечающий за 5% дисперсии системы также как и предыдущие факторы содержит несколько признаков. Нарушения углеводного обмена отражены тощаковой глюкозой (0,62), НТГ (0,85), HOMA IR (0.44) и IRI (0,30). Входят в эту группу параметры ожирения: ИМТ (0,62) и ОТ (0,37), показатели гипертонического типа гемодинамики: Non-Dip (0,36), Night-Peaker (0,41), Ps наг (0,31) и ремоделирование: концентрическое ремоделирование (0,58).

Пятая группа признаков «ремоделирование» (4,1%), включает ТМЖП (0,53), ТЗСЛЖ (0,48), ММЛЖ (0,58), концентрическое ремоделирование (0,66). В данный симптомокомплекс входят также параметры ожирения: ИМТ (0,37), ОТ (0,54), параметры углеводного обмена: тощаковая глюкоза (0,37), HOMA IR (0,33), параметры коагуляции – ПТИ (0,42).

В общей группе пациентов при факторном анализе выделено много симптомов (признаков) – клинические, лабораторные, инструментальные, эпидемиологические, генетические и социальные параметры. Таких характеристик у МС большое количество и эти характеристики ясно видны, измерены и выявлены достоверные изменения в различных группах. Но сами по себе эти признаки не могут характеризовать внутреннюю структуру МС, внутренние связи между исследуемыми признаками.

При этом не показаны направленность и сила влияния этих признаков на течение и исход МС. К тому же огромное количество клинических, лабораторных, функциональных, наследственных и социальных признаков у обследованных пациентов и занесенных в формализованную прогностическую карту затрудняет интерпретацию изучаемых признаков, также не позволяет оценить их значимость в развитии разных вариантов течения МС и его осложнений в разных возрастных группах. Внутренние связи между признаками выявляются при помощи методы главных компонент. Метод ГК позволяет существенно сократить количество признаков, оставить только признаки статистически значимые и выявляет для каждого признака весовой вклад.

Итак, обобщая вышеизложенное можно сказать – главными целями факторного анализа являются: (1) сокращение числа переменных (редукция данных) и (2) определение структуры взаимосвязей между переменными, т.е. классификация переменных. Поэтому факторный анализ мы использовали для сокращения данных и для классификации.

У обследованных нами пациентов с МС имелись пять симптомокомплексов (**рис.**): Комбинированные 16,4%, Ишемический (ИБС) 9,4%, Гемодинамический 5,9%, 4 фактор – Углеводный обмен (Диабетический) 5,0% и 5 фактор – Морфофункциональные изменения (Ремоделирование) 4,1%.

Заключение. Как видно, наиболее весомую роль для данной возрастной группы лиц играет симптомокомплекс “Комбинированный” (16,4%). В данный симптомокомплекс входят нарушения углеводного обмена, гемодинамические изменения, индикаторы гормональных нарушений, гормональные параметры, показатели ВНС, липидного обмена и параметры сосудистой проходимости (диаметра сосудов шеи). Это наиболее тяжелая форма МС полисиндромная. Остальные симптомомкомплексы уступают первой форме болезни. Эти группы признаков – «Ишемический», «Гемодинамический», «Диабетический» и «Ремоделирование» вносили гораздо меньший вклад в характер течения МС. Поэтому для пациентов возрастной группы 61–80 лет основным сиптомокомплексом для МС признан первый «Комбинированный».

Вывод. Метод «Главный компонент» позволяет существенно сократить количество признаков, оставить только признаки статистически значимые и выявляет для каждого признака весовой вклад.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется дальнейшее изучение основных признаков метаболического синдрома и их весовых коэффициентов у пациентов старшей возрастной группы 61–80 лет.

References

1. Ford ES, Giles WY, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic syndrome among US Adults. Findings from the Trird National Health and nutrition Examination surveyю *JAMA*. 2002; 287: 356-9. PMID: 11790215. https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356.
2. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 121. https://doi.org/10.1186/s12944-015-0123-1.
3. Semple RK. How does insulin resistance arise, and how does it cause disease? Human genetic lessons. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174 (5): R209–23. PMID: 26865583. DOI: 10.1530/EJE-15-1131.
4. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell.* 2013; 153: 747–58. PMID: 23623304. PMCID: PMC3756510. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.008.
5. Liou C-W, Tan T-Y, Lin T-K, Wang P-W, Yip H-K. Metabolic syndrome and three of its components as risk factors for recurrent ischaemic stroke presenting as large-vessel infarction. *European Journal of Neurology*. 2008 Aug; 15 (8): 802-9. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02181.x.

УДК 616-008.9

ЗНАЧИМІСТЬ КОМПОНЕНТІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ В ГРУПІ 61–80 РОКІВ

Мустафаєва А. Г.

Резюме. Проспективно обстежено 129 пацієнтів у віковій групі 61 до 80 років з вперше діагностованим метаболічним синдромом (74 чоловіків і 55 жінок). У обстежених пацієнтів з метаболічним синдромом були п'ять симптомокомплексів: комбінований – 16,4%, ішемічний – 9,4%, гемодинамічний – 5,9%, фактор – вуглеводний обмін (при діабеті) 5,0%, і 5 фактор – морфофункціональні зміни (ремоделювання) 4,1%. Найбільш вагому роль для даної вікової групи осіб має симптомокомплекс «комбінований» (16,4%). У нього входять порушення вуглеводного обміну, гемодинамічні зміни, індикатори гормональних порушень, гормональні параметри, показники вегетативної нервової системи, ліпідного обміну і параметри судинної прохідності (діаметра судин шиї). Це найбільш важка форма метаболічного синдрому – полісиндромна. Решта сімптомомкомплекси поступаються першій формі хвороби. Ці групи ознак – «ішемічна», «гемодинамічна», «діабетична» і «ремоделювання» – вносили меншу частку в характер перебігу метаболічного синдрому.

Ключові слова: метаболічний синдром, фактори метаболічного синдрому, симптомокомплекс, інсулінорезистентність.

UDC 616-008.9

Metabolic Syndrome Components Significance in Patients Aged 61–80

Mustafayeva A. G.

Abstract. *The purpose of this work* was to identify the main signs of metabolic syndrome and their weight coefficients in patients of the age group of 61-80. We examined patients with metabolic syndrome with five group of symptoms: 'Combined' – 16,4%, 'Ischemic' – 9,4%, 'Hemodynamic' – 5.9%, 'Carbohydrate metabolism (Diabetic)' – 5.0% and 'Morpho-functional changes (Remodeling)' – 4.1%.

Materials and methods. 129 patients aged 61-80 with newly diagnosed Metabolic Syndrome (MS) were prospectively examined (74 men and 55 women). The fate of all prospectively examined patients was tracked for 5–7 years. To study the age-related features of MS course, selected patients with MS performed a questionnaire according to a specially developed scheme. The questionnaire included several parts: complaints, family history, (diabetes, ischemic heart disease or other atherosclerotic vascular disease at a young age – under 55 for men and 65 – for women), a personal history of diabetes, ischemic heart disease, or other atherosclerotic vascular disease, lifestyle characteristics. The latter included a high-calorie diet rich in saturated fats and cholesterol, smoking, alcohol abuse, low level of physical activity, level of education, social status, personal characteristics of patients. The physiological and biochemical characteristics describing the components of MS were studied: the body mass index (BMI), the presence of abdominal obesity, the level of arterial pressure, the signs of dis- and hyperlipidemia – the level of triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, signs of impaired glucose tolerance.

Results and discussion. Analysis of different signs of MS in the age group 61-80 revealed the presence of five main factors. The first factor explaining the 16.4% change in the variance of the calculated system is called the symptom complex "Combined". It included the main features of MS with relatively high weights. They include the violation of carbohydrate metabolism – fasting glucose (0.43), impaired glucose tolerance (0.48), insulin resistance (0.51), insulin (0.41). The hemodynamic changes were characterized by the pulse of the day (0.65), the pulse of the night (0.66), diurnal index (0.57), chronotropic reserve (0.51), systolic blood pressure at rest (0.59), arterial pressure diastolic with load (0.50), and diastolic arterial pressure at rest (0.44). In this symptom complex there were indicators of hormonal disorders: thyroid stimulating hormone (0.56) and cortisol (0.48) and coagulation properties of blood: prothrombin index (40) and activated partial thromboplastin time (0.44). In this group, an important place was occupied by the indices of the autonomic nervous system: VLF (0.49), LF (0.54), HF (0.39), SDNN (0.52). The metabolic disturbances are reflected in the values of total cholesterol (0.48), homocysteine (0.51), MAU (0.48), urea (0.58) and uric acid (0.54). Disorders of vascular patency were characterized by changes in blood flow velocity in the vessels of the neck – common carotid artery in systole (0.48), internal carotid artery in diastole (0.44), internal carotid artery in systole (0.39) and the common carotid artery in the diadem (0.43).

Conclusions. Such a wide involvement of many symptoms in this symptom complex, observed mainly in this age group, indicates the severity and polysyndromicity of MS course in patients of the older age group. The rest of the group symptoms are inferior to the first form of the disease. These groups of signs – «Ischemic», «Hemodynamic», «Diabetic» and «Remodeling» made a smaller contribution to the nature of metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, factors of metabolic syndrome, complex of symptoms, insulin resistance.

Стаття надійшла 19.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.107
УДК 618.173:616.379-008.64]-08-055.2

Павловська М. О., Павловський С. А.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕХО-КГ У ПАЦІЄНТОК ІЗ КЛІМАКТЕРИЧНИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

ibolit@i.ua

Поєднання клімактеричного синдрому і цукрового діабету 2 типу часто виникає на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки та обумовлює необхідність виявлення цукрового діабету 2 типу в менопаузі і його адекватного лікування. При лікуванні та медичній реабілітації жінок останніх часом широко використовуються антигомотоксикологічні препарати. Метою дослідження стало порівняння ефективності комплексної терапії клімактеричного синдрому в пацієнток із цукровим діабетом 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки. Проведено обстеження 106 пацієнток у віці від 45 до 55 років із клімактеричним синдромом на тлі цукрового діабету 2 типу, у 20 з яких виявлено ультразвукові ознаки неалкогольної жирової хвороби печінки. Із метою порівняння ефективності методів лікування, хворих було поділено на 3 групи. Для аналізу адекватності комплексної терапії пацієнток із клімактеричними розладами на тлі цукрового діабету II типу використовували ехокардіографію (ЕхоКГ). Проаналізувавши показники пацієнток із неалкогольною жировою хворобою печінки після проведених двох курсів терапії, спостерігали тенденцію до зниження хвилинного об'єму кровообігу та систолічного артеріального тиску у хворих, що додатково отримували антигомотоксикологічну терапію. При оцінці загальної ефективності лікування виявилось, що при використанні контрастних ванн і ультразвукової терапії ефективність склала 63%, при використанні антигомотоксикологічних засобів – 78%. Резюмуючи отримані результати, можна зробити висновок, що для пацієнток із клімактеричним синдромом на тлі цукрового діабету 2 типу і неалкогольною жировою хворобою печінки більш ефективним був комплекс, що включав антигомотоксикологічні засоби.

Ключові слова: клімактеричний синдром, цукровий діабет II типу антигомотоксикологічна терапія, комплексне лікування.

Зв'язок роботи з науковими программами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Відновлення та збереження репродуктивного здоров'я і якості життя жінки в сучасних умовах при акушерській і гінекологічній патології», № державної реєстрації 0113U007336.

Актуальність проблеми. У наш час чисельність хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі перевищує 375 млн. осіб, причому 50% не знають про своє захворювання. В усіх країнах зберігаються високі темпи росту захворюваності на ЦД, в основному за рахунок хворих на ЦД 2 типу, який складає до 90–95% усіх випадків ЦД [14]. Слід зазначити, що жінки старші 45 років хворіють на ЦД в 2 рази частіше за чоловіків [16]. Частота виникнення ЦД у жінок після 50 років значно збільшується і, на думку більшості фахівців, менопауза певним чином впливає на підвищення його поширеності серед жінок старшої вікової групи [13, 19].

Клімактерій є одним із самих критичних періодів у житті жінки. Це – природний біологічний процес переходу від репродуктивного періоду життя жінки до старості, що характеризується поступовим згасанням функції яєчників, зниженням рівня естрогенів, припиненням менструальної і репродуктивної функції. Клімактеричний синдром, що розвивається в умовах дефіциту естрогенів, супроводжується комплексом патологічних симптомів, які виникають залежно від фази і тривалості цього періоду [4].

Для жінок із порушеннями вуглеводного і/або ліпідного обміну характерне більш раннє настання менопаузи. При цьому в жінок у клімактеричному періоді наявність ЦД 2 типу часто асоціюється з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та характеризується більш важким перебігом клімактеричного синдрому [17].

До найбільш значимих наслідків і клінічних проявів естрогенного дефіциту, що значно впливає на якість життя жінок менопаузального віку, відносять високий ризик розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (у 3 рази), гострих порушень кровообігу (у 7 разів). Ці

захворювання займають одне з провідних місць серед причин смертності жінок у постменопаузі [9]. Водночас, і цукровий діабет є класичною моделлю мікро- і макросудинних ускладнень. Таке масштабне ураження всього судинного русла не спостерігається при жодному іншому захворюванні. ЦД 2 типу – це захворювання великих судин. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) і хвороби периферійних судин є причиною значно більш високої захворюваності і смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу, ніж класична тріада: нефропатія, нейропатія, ретинопатія, хоча небезпека цих захворювань також дуже висока [11, 12]. Поєднання АГ із метаболічними порушеннями в жінок асоціюється зі збільшенням серцево-судинного ризику в 5,9 раза, у чоловіків – у 2,34 раза [15]. Ішемічна хвороба серця (ІХС) у жінок до настання менопаузи спостерігається значно рідше, ніж у чоловіків того ж віку [5], проте відносний ризик смерті від ІХС за наявності ЦД складає 1,9 у чоловіків і 3,3 – у жінок [10].

Поєднання клімактеричного синдрому і ЦД 2 типу часто виникає на тлі НАЖХП, створює умови для взаємообтяження, що обумовлює необхідність виявлення ЦД 2 типу в менопаузі і його адекватного лікування, і в той же час активного компенсування тих гормональних змін, що характерні для клімактеричного періоду.

Тривалий час існувала думка, що жінкам із ЦД протипоказано призначення менопаузальної гормональної терапії (МГТ) для лікування і профілактики клімактеричних розладів через значну кількість можливих побічних ефектів, що призводять до погіршення перебігу основного захворювання. Основним аргументом подібного твердження служив той факт, що більшість гестагенів у складі МГТ негативно впливають на показники гемостазу, вуглеводний і ліпідний обмін, зводячи до мінімуму позитивний вплив МГТ [1]. В останні роки з'явилося багато нових препаратів для МГТ, позбавлених негативних метаболічних ефектів, проте прихильність до неї жінок не є абсолютною, ураховуючи тривале і не завжди безпечне лікування гормональними засобами. Дискусії з приводу користі і ризику застосування препаратів МГТ за можливості їхнього впливу на серцево-судинну систему (ССС), ліпідний обмін, молочну залозу, виникнення тромбоемболічних ускладнень, когнітивних розладів тощо, а також відносно ведення пацієнток із поєднаними патологіями, тривають [10, 22]. Таким чином, необхідним є пошук альтернативних методів лікування, що розширюють можливості лікарів і покращують якість життя пацієнток. Очевидно, що більш ранній початок профілактики ускладнень клімаксу дозволяє призупинити формування стійких функціональних змін ССС.

Серед пріоритетних напрямів медичної реабілітації особливо актуальним є впровадження різних методів фізіотерапевтичної корекції функціонального стану серцево-судинної, нервової і ендокринної систем організму, що має особливе значення для лікування і попередження розвитку соціально-значимої патології старіння в жінок, у тому числі таких, як ССЗ, розлади метаболізму і клімактеричний синдром [6].

При лікуванні та медичній реабілітації жінок останніх часом широко використовуються засоби природного походження та антигомотоксикологічні препарати. Серед основних цілей антигомотоксикологічної терапії виділяють ліквідацію ендотоксикозу, відновлення стану метаболічного гомеостазу та механізмів саморегуляції організму, стимуляцію репарації тканин, підвищення функціональної здатності органів і систем організму [7].

Антигомотоксичне лікування спрямоване на оптимізацію здоров'я жінок у клімактеричному періоді, оскільки поєднує в собі можливість як симптоматичного призначення комплексних антигомотоксикологічних препаратів, так і цілеспрямованого біологічного стимулювання функцій яєчників. За результатами досліджень застосування антигомотоксикологічних препаратів продемонструвало свою ефективність, оскільки, незалежно від ступеня тяжкості клімактеричного синдрому, було досягнуто достовірне зниження вираженості симптомів (на 30% у перші 5 тижнів застосування). А практично повна відсутність побічних ефектів робить це лікування безпечним при тривалому застосуванні [21, 23].

Мета дослідження: порівняти ефективність комплексної терапії клімактеричного синдрому в пацієнток із ЦД 2 типу та НАЖХП шляхом аналізу показників ЕхоКГ до та після застосування програм комплексного лікування з використанням фізіотерапевтичних і антигомотоксикологічних засобів.

Матеріали і методи дослідження. Проведено обстеження 106 пацієнток у віці від 45 до 55 років із клімактеричним синдромом на тлі ЦД 2 типу, у 20 з яких виявлено ультразвукові ознаки НАЖХП. Критеріями включення пацієнток у дослідження також були період пременопаузи та один рік менопаузи; АГ 1-2 стадій, індекс маси тіла (ІМТ) не вище 32; рівень-глюкози крові натще не вище 9 ммоль/л. Тривалість ЦД 2 типу склала від 2 до 7 років, у середньому (4,8 ± 1,6) роки. Хворі отримували терапію цукрознижувальними препаратами.

Із метою порівняння ефективності методів лікування, що використовувалися в дослідженні, хворих було поділено на 3 групи. Групу 1 (n = 35) склали пацієнтки, що отримували базову терапію згідно Національного консенсусу щодо ведення пацієнток

у клімактерії (далі – базову терапію). До групи 2 (n = 35) увійшли жінки, яким на тлі базової терапії були застосовані фізіотерапевтичні методи лікування (ультразвукова терапія та контрастні ванни 2 рази/тиждень протягом двох місяців). Групу 3 (n = 36) склали пацієнтки, які окрім базової терапії отримували антигомотоксикологічні препарати Клімакт-Хель (1 таблетка 3 рази/добу протягом двох місяців), Мулімен (10 крапель 3 рази/добу протягом двох місяців) та Оваріум композитум (підшкірно 2 рази/тиждень № 10). Пацієнтки з супутньою НАЖХП були розподілені на дві групи, залежно від супутньої терапії: 10 осіб отримували фізіотерапевтичне лікування (група 3), інші 10 – антигомотоксикологічні препарати (група 4).

Клінічне обстеження включало з'ясовування скарг і анамнезу; загальний огляд; гінекологічне обстеження. Також ураховувалися дані амбулаторних і стаціонарних карт, виписки з історії хвороби, висновки спеціалістів і результати спеціальних інструментальних досліджень.

Для виявлення клінічних проявів клімаксу, ступеню його тяжкості і вираженості нейровегетативних, обмінно-ендокринних і психоемоційних порушень використали розрахунок індексу менопаузи Куппермана в модифікації Е. В. Уварової – модифікований менопаузальний індекс (ММІ).

Науковим обґрунтуванням вибору лікувально-профілактичних технологій для розробки програм відновного лікування даної категорії хворих послужили дослідження, що показали ефективність призначення антигомотоксикологічних препаратів [21, 23], ультразвукової терапії та бальнеотерапії [3, 5] як в усуненні факторів ризику і реабілітації хворих на ССЗ, так і в корекції проявів клімактеричного синдрому.

Методика проведення контрастних ванн: температура холодної води складала 24–22 °С, гарячої 38–39 °С, контраст температур – 12–15 °С. Співвідношення перебування хворих у гарячій і холодній воді впродовж процедури складало 1 і 3 хвилини. Кількість процедур – 10–12.

Ультразвукову терапію проводили від апарату УЗТ-101Ф, частота 880 кГц в імпульсному режимі (10 мс) паравертебрально на грудний і шийний відділи хребта, інтенсивність 0,2–0,4 Вт/см^2 по 5 хвилин на поле. Процедури проводили за лабільною методикою, контактне середовище «Ультрагель», на курс призначали 10–12 процедур щоденно. Курс лікування повторювався через 6 місяців.

Для аналізу адекватності комплексної терапії пацієнток із клімактеричними розладами на тлі цукрового діабету ІІ типу використовували ехокардіографію (ЕхоКГ), оскільки неінвазивний характер, значний об'єм отримуваної інформації, а також динаміка показників ЕхоКГ є об'єктивним критерієм ефективності призначеного лікування.

ЕхоКГ-дослідження проводили за загальноприйнятою методикою в трьох стандартних позиціях в М- і D-режимах на апараті "Ultramark-9". Проводили визначення кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО) та кінцевого систолічного об'єму (КСО). хвилинний об'єм (ХО) кровообігу, масу міокарда (ММ). Фракцію викиду (ФВ) визначали за формулою: ФВ = УО/КДО, де УО – ударний об'єм (мл), КДО – кінцевий діастолічний об'єм (мл). Ударний об'єм визначали за формулою: УО = КДО–КСО. Статистична обробка отриманих результатів здійснена в статистичному пакеті "STATISTICA 7.0".

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінка масо-ростових співвідношень за допомогою ІМТ сприяла виявленню жінок з надлишком маси тіла і ожирінням. Середнє значення ІМТ рівне (31,1 ± 1,4) кг/м^2 свідчить про наявність ожиріння в жінок у представленій вибірці. У той же час, аналізуючи показники величини ІМТ кожної жінки, ми виявили, що ожиріння відмічене в 55 (51,9%) жінок, надмірна маса тіла – у 33 (31,1%) жінок. Нормативні значення ІМТ були зареєстровані у 18 (17,0%) пацієнток.

Клінічні прояви клімактеричного синдрому різного ступеня тяжкості відмічали всі пацієнтки з ЦД 2 типу.

ММІ становив (54,1 ± 2,7), $P < 0,05$, тобто спостерігалась переважно помірна вираженість симптомів клімактеричного синдрому. При цьому, слабка вираженість симптомів зустрічалася в 13 осіб (12,3%), помірна – у 80 хворих (75,4%), важка – у 13 (12,3%) пацієнток. Домінували метаболічні і психоемоційні компоненти клімактеричного синдрому, при меншій значущості нейровегетативних проявів. Показник ММІ також залежав від маси тіла і був найбільш високим серед жінок з ожирінням.

Доведено, що наявність ЦД 2 типу і асоційованих із ним клініко-метаболічних порушень істотно підвищує ризик ССЗ [2]. Серед ССЗ у жінок із клімактеричним синдромом і ЦД 2 типу найчастіше відзначалася АГ – у 71 (67,0%). Слід відмітити, що в третини жінок АГ передувала розвитку клімактеричного синдрому, а в інших випадках прояви АГ

Таблиця 1 – Фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань у жінок із клімактеричним синдромом і цукровим діабетом 2 типу

Фактори ризику	Група (n=106)	
	абс.	%
Надмірна маса, ІМТ >25 кг/м^2	88	83,0
Гіперліпідемія	95	90,0
Спадковість	74	69,8
Артеріальна гіпертензія	71	67,0
Цукровий діабет	106	100
Паління	8	7,5
Гіподинамія	65	61,3

уперше з'явилися в перименопаузі, що відповідає даним літератури [18, 20]. ІХС встановлена у 17-17,3%, хронічна серцева недостатність – у 42,9% хворих.

Аналіз чинників ризику розвитку ССЗ у жінок із клімактеричним синдромом на тлі ЦД 2 типу свідчить, що всі обстежені пацієнтки мали 2 і більше чинників ризику розвитку ССЗ. Отримані дані представлені в **табл. 1.**

Виявлено, що майже у всіх пацієнток діагностовано гіперліпідемію (90,0%), 83,0% – мали надмірну вагу тіла або ожиріння, у 69,8% була обтяжена спадковість щодо розвитку ССЗ. Характерною особливістю жінок із ЦД 2 типу було формування ССЗ уже в дебюті захворювання.

Обстеженим жінкам була властива схильність до тахікардії, що проявлялося в збільшенні частоти серцевих скорочень (ЧСС) відносно норми (68,1 ± ± 4,2 уд/хв) і становила (78,3 ± 5,2); (74,5 ± 6,7) і (80,7 ± 6,2) уд/хв у групах з базовим лікуванням, додатковою фізіотерапевтичною та антигомотоксикологічною терапією відповідно. До лікування при ЕхоКГ-моніторингу зареєстровано збільшення відносного хвилинного об'єму – норма (4,7 ± 0,71) л/хв, який був достовірно вищим і становив (6,31 ± 0,3); (6,1 ± 0,15) і (6,25 ± 0,12) л/хв, відповідно. Фракція викиду виявилася нижчою за нормативний показник – (59,12 ± 3,2)% і становила (59,12 ± 3,2); (56.22 ± 3,7) і (58,88 ± 4,1)%, відповідно. Кінцевий систолічний і діастолічний об'єми також відрізнялися. Так, КСО склав (51,4 ± 5,7); (53,1 ± 7,4) і (51,22 ± ± 7,5) мл, відповідно, при нормі (32,75 ± 2,25) мл. Аналогічні порушення спостерігали в показниках КДО, значення якого склали (172,3+10,1); (161,6 ± ± 11,3) і (166,32 ± 10,6) мл, відповідно, при нормі (103,1 ± 8,9) мл. У хворих виявлена гіпертрофія міокарда лівого шлуночка: збільшення маси міокарда лівого шлуночка, порівняно нормою (123,85 ± ± 4,61) г), яка в групі 1 дорівнювала (155,21 ± 8,1) г, у групі 2 – (159,99 ± 9,2) г, у групі 3 – (159,76 ± 7,1) г.

Результати, отримані після двох курсів комплексного лікування жінок із клімактеричним синдромом на тлі ЦД 2 типу з використанням фізіотерапевтичних методів та антигомотоксикологічних препаратів, наведені в **табл. 2.**

Оцінка динаміки ЕхоКГ-показників доводить, що в групі пацієнток, яким призначалася лише базова терапія (група 1) достовірних змін не виявлено. У групах 2 і 3 зареєстроване підвищення ФВ: на 11,11% групі 2 після двох курсів ультразвукової терапії, на 7,52% – у групі 3 після двох курсів антигомотоксикологічної корекції. КСО зменшився в усіх групах спостереження, при цьому за впливом на цей показник найбільш ефективним виявився

Таблиця 2 – Динаміка показників ЕхоКГ при корекції серцево-судинних порушень у жінок із цукровим діабетом 2 типу в менопаузі

Показники норма	Групи					
	1 (n = 35)		2 (n = 35)		3 (n = 36)	
	1 курс	2 курс	1 курс	2 курс	1 курс	2 курс
ХО, л/хв. 4,7 ± 0,71	6,31 ± 0,3 6,15 ± 0,2	6,20 ± 0,15 6,12 ± 0,18	6,1 ± 0,15 6,2+0,42	5,9 ± 0,20 5,14 ± 0,34*	6,25 ± 0,12 5,79 ± +0,23*	5,94 ± 0,14 5,66 ± 0,15*
ФВ,% 70,28 ± 1,98	59,12 ± 3,2 55,9 ± 3,1	62,34 ± 4,5 55,81 ± 3,7	56.22 ± 3,7 61,9 ± 4,5	61,28 ± 2,14 67,33 ± 3,15*	58,88 ± 4,1 58,35 ± 3,8'	60,08 ± 2,9 66,4 ± 2,8*
КСО, мл 32,75 ± 2,25	51,4 ± 5,7 52,5 ± 4,9	49,65 ± 4,8 47,03 ± 3,45	53,1 ± 7,4 52,8 ± 6,1	50,1 ± 6,4 43,7 ± 5,8'	51,22 ± 7,5 45,15 ± 6,4	44,68 ± 5,4 40,89 ± 4,7*
КДО, мл 103,1 ± 8,9	172,3+10,1 141,2+9,9	169,6 ± 11,17 147,15 ± 12,14	161,6 ± 11.3 128,4 ± 8.7	156,25 ± 9,5 148,4 ± 8,18	166,32 ± 10,6 149,03 ± 9,14	156,22 ± 9,4 141,87 ± 8,12'
ММ, г 123,85 ± 4,61	155,21 ± 8,1 151,71 ± 7,3	150,43 ± 6,9 148,03 ± 7,8	159,99 ± 9,2 163,05 ± 10,5	161,3 ± 11,5 156,8 ± 10,6	159,76 ± 7,1 153,79 ± 8,34	157,12 ± 9,32 149,55 ± 8,14
САД мм рт.ст. 118,8 ± 11,2	154,1 ± 9,8 147,6 ± 7,5	150,8 ± 10,2 153,7 ± 9,32	156,4 ± 8,1 132.5 ± 7.4*'	153,3 ± 8,2 144,3 ± 7,9*	155,8 ± 8,3 143,4 ± 7,3*	151,6 ± 9,4 142,7 ± 8,3'
ДАД мм рт.ст. 66,7 ± 4,18	96,2 ± 6,9 78,8 ± 7.1*	87,6 ± 7,4 75,9 ± 6,8*	104,4 ± 6,5 83,6 ± 4,8*	83,5 ± 5,9 78,7 ± 4,9*	94,4 ± 6,2 83,2 ± 5,7*	86,6 ± 7,1 79,2 ± 6,4'
ЧСС уд/хв 68,1 ± 4,2	78,3 ± 5,2 80,2 ± 4,6	77,1 ± 4,3 76,8 ± 5,1	74,5 ± 6,7 74,0 ± 6.2	77,9 ± 5,5 75,1 ± 4,2	80,7 ± 6,2 75,5 ± 4,7	77,9 ± 7,2 74,6 ± 4,3

комплекс антигомотоксикологічних засобів. КСО після двох курсів лікування становив у групі 3 (40,89 ± 4,7) мл, проти (47,03 ± 3,45) і (43,7 ± 5,8) мл у групах 1 і 2, відповідно. Зменшення КДО спостерігали в обох групах додаткового лікування, проте достовірно його зниження відмічено в пацієнток 3 групи (141,87 ± 8,12) мл, проти (148,4 ± 8,18) мл групі 2). Тенденція до зниження систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску зафіксована в усіх групах спостереження, найбільше також у групі 3. Під впливом антигомотоксикологічних засобів достовірно зменшився ХО. Не було виявлено суттєвої динаміки ММ під впливом курсів лікування, що проводилися. Зниження ЧСС було недостовірним. У групі базової терапії позитивної динаміки не спостерігали.

Динаміку показників ЕхоКГ при корекції серцево-судинних порушень у жінок із ЦД 2 типу і НАЖХП у менопаузі наведено в **табл. 3**.

Проаналізувавши показники пацієнток із НАЖХП після проведених двох курсів терапії, встановлено, що достовірних відмінностей між групами не виявлено, проте спостерігали тенденцію до зниження ХО та САТ у хворих, що додатково отримували антигомотоксикологічну терапію.

Оцінка ефективності лікування проводили також по комплексу показників, що включають суб'єктивну оцінку хворими свого стану (поліпшення, без динаміки, погіршення), і результатів лабораторних і функціональних досліджень після другого курсу лікування. Поліпшення проявлялося в зменшенні проявів клімактеричного синдрому за даними ММІ, в позитивній динаміці САТ, ДАТ і ЧСС, показників вуглеводного і ліпідного обміну, позитивної динаміки ЕхоКГ. У групи хворих, що закінчили лікування без позитивної динаміки, були віднесені хворі, що не відмічали поліпшення якості життя, зменшення проявів клімактеричного синдрому за даними ММІ, при лабораторному і/або функціональному обстеженні яких позитивної динаміки показників виявлено не було, а також хворі, що не відмічали помітного суб'єктивного поліпшення свого стану. До негативних результатів відносили відсутність позитивної суб'єктивної динаміки у хворих, що повідомили про посилення симптомів, погіршення біохімічних та інструментальних показників. При оцінці загальної ефективності лікування виявилось, що при використанні комплексу, що складається з контрастних ванн і ультразвукової терапії ефективність склала 63%, при використанні антигомотоксикологічних засобів – 78%. При цьому використання фізіотерапії в 19% хворих не призводило до об'єктивного поліпшення стану, а у 18% пацієнток спостерігалося деяке погіршення самопочуття. У групі пацієнток, яким призначали антигомотоксикологічний комплекс кількість хворих, що закінчили курс лікування без динаміки, виявилася істотно нижчою (12%). Також нижчою виявилася кількість хворих із негативними результатами лікування (10%). Зміни показників вуглеводного і ліпідного обміну носили позитивний характер в обох групах спостереження.

Висновки та перспективи подальших досліджень. У жінок із ЦД 2 типу в менопаузі більшість функціональних характеристик серцево-судинної системи (САТ, ДАТ, ЧСС, ФВ, ХО) суттєво відрізняються від норми. Порівняння ефективності лікувальних програм виявило, що запропоновані комплекси в більшості випадків позитивно впливали на стан серцево-судинної системи хворих, а також зменшували ступінь тяжкості клімактеричного синдрому (спостерігається вплив на усі складові клімактеричного синдрому, але в більшому ступені – на психоемоційний компонент). Водночас, резюмуючи отримані результати, можна зробити висновок, що для пацієнток із клімактеричним синдромом на тлі ЦД 2 типу і НАЖХП більш ефективним

Таблиця 3 – Показники ЕхоКГ при корекції серцево-судинних порушень у жінок із цукровим діабетом 2 типу і неалкогольною жировою хворобою печінки

Показники норма	Групи			
	3 (n = 10)		4 (n = 10)	
	1 курс	2 курс	1 курс	2 курс
ХО, л/хв. 4,7 ± 0,71	6,1 ± 0,15 6,2+0,42	5,9 ± 0,20 5,14 ± 0,34*	6,25 ± 0,12 5,79 ± +0,23*	5,94 ± 0,14 5,66 ± 0,15*
ФВ,% 70,28 ± 1,98	56.22 ± 3,7 61,9 ± 4,5	61,28 ± 2,14 67,33 ± 3,15*	58,88 ± 4,1 58,35 ± 3,8'	60,08 ± 2,9 66,4 ± 2,8*
КСО, мл 32,75 ± 2,25	53,1 ± 7,4 52,8 ± 6,1	50,1 ± 6,4 43,7 ± 5,8'	51,22 ± 7,5 45,15 ± 6,4	44,68 ± 5,4 40,89 ± 4,7*
КДО, мл 103,1 ± 8,9	161,6 ± 11.3 128,4 ± 8.7	156,25 ± 9,5 148,4 ± 8,18	166,32 ± 10,6 149,03 ± 9,14	156,22 ± 9,4 141,87 ± 8,12'
ММ, г 123,85 ± 4,61	159,99 ± 9,2 163,05 ± 10,5	161,3 ± 11,5 156,8 ± 10,6	159,76 ± 7,1 153,79 ± 8,34	157,12 ± 9,32 149,55 ± 8,14
САД мм рт.ст. 118,8 ± 11,2	156,4 ± 8,1 132.5 ± 7.4*'	153,3 ± 8,2 144,3 ± 7,9*	155,8 ± 8,3 143,4 ± 7,3*	151,6 ± 9,4 142,7 ± 8,3'
ДАД мм рт.ст. 66,7 ± 4,18	104,4 ± 6,5 83,6 ± 4,8*	83,5 ± 5,9 78,7 ± 4,9*	94,4 ± 6,2 83,2 ± 5,7*	86,6 ± 7,1 79,2 ± 6,4'
ЧСС уд/хв 68,1 ± 4,2	74,5 ± 6,7 74,0 ± 6.2	77,9 ± 5,5 75,1 ± 4,2	80,7 ± 6,2 75,5 ± 4,7	77,9 ± 7,2 74,6 ± 4,3

був комплекс, що включав антигомотоксикологічні засоби, що підтверджується динамікою показників ЕхоКГ та даними суб'єктивної оцінки самопочуття та результатами лабораторних і функціональних досліджень після другого курсу лікування. Із клінічної точки зору, отримані результати дозволяють рекомендувати обрані комплекси для корекції функціональних серцево-судинних порушень у жінок із клімактеричними розладами і порушеннями вуглеводного обміну.

References

1. Akker LV, Stefanovskaya OV, Leonova NV, Khamadyanova SU. Sakharnyy diabet i klimaks: sovremennye vozmozhnosti zamestitelnoy gormonalnoy terapii. *Med vestnik Bashkortostana*. 2008; 3 (5): 21-4. [Russian].
2. Zeynalova NV, Kurbanov YaZ, Mirzazade VA, Rzaeva RA, Novruzova MS. Risk serdechno-sosudistoy smerti pri sakharnom diabete 2-go tipa. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 1: 57-9. [Russian].
3. Kirilyuk ML. Balneoterapiya, gryazelechenie i fizioterapiya sakharnogo diabeta. *Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya*. 2010; 1: 68-76. [Russian].
4. Kyshakevych IT. *Pryrodna menopauza u rizni vikovi periody: yakist zhyttya i taktyka likuvalno-profilaktychnykh zakhodiv:* avtoref. dis. … doktora med. nauk, Abstr. Dr. Sci. (Med.). Kyiv: Natsionalna medychna akademiya pislyadyplomnoi osvity im PL Shupyka; 2015. 36 s. [Ukrainian].
5. Korolevskaya LI. Nemedikamentoznaya profilaktika i vosstanovitelnaya korrektsiya pozdnikh oslozhneniy klimaktericheskogo sindroma u zhenshchin. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2011; 2: 102-11. [Russian].
6. Mineev VN. Menopauzalnyy sindrom – problema vnutrenney meditsiny. Alternativnye podkhody k lecheniyu menopauzalnykh rasstroystv. *Novye Sankt-Peterburgskie Vrachebnye Vedomosti*. 2005; 2: 49-56. [Russian].
7. Tiraspolskiy IV. *Antigomotoksicheskaya terapiya v praktike akushera-ginekologa*. M: Arnebiya, 2001. 288 s. [Russian].
8. Ammouri AA, Abu Raddaha AH, Natarajan J, D'Souza MS. Perceptions of risk of coronary heart disease among people living with type 2 diabetes mellitus. *Int J Nurs Pract*. 2018 Feb; 24 (1). PMID: 29119639. doi: 10.1111/ijn.12610.
9. Arteaga Urzúa E. Menopause and cardiovascular risk. *Rev Med Chil*. 2016 Nov; 144 (11): 1375-6. https://doi.org/10.4067/S0034-98872016001100001.
10. Blümel JE, Arteaga E. The risks of avoiding hormone replacement therapy during menopause. *Rev Med Chil*. 2017 Jun; 145 (6): 760-4. https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000600760.
11. Caprnda M, Mesarosova D, Ortega PF, Krahulec B, Egom E, Rodrigo L, Kruzliak P, et al. Glycemic variability and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv).* 2017 Sep 1; 59 (3): 270-8. PMID: 28976897. DOI: 10.1515/folmed-2017-0048.
12. Engelen SE, Van der Graaf Y, Stam-Slob MC, Grobbee DE, Cramer MJ, Kappelle LJ, et al. Incidence of cardiovascular events and vascular interventions in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2017 Dec 1; 248: 301-7. PMID: 28802735 . doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.081.
13. Karvonen-Gutierrez CA, Park SK, Kim C. Diabetes and menopause. *Curr Diab Rep*. 2016 Apr; 16 (4): 20. PMID: 26879303. DOI: 10.1007/s11892-016-0714-x.
14. Maffi P, Secchi A. The burden of diabetes: emerging data. *Dev Ophthalmol*. 2017; 60: 1-5. PMID: 28427059. DOI: 10.1159/000459641.
15. Masoudkabir F, Poorhosseini H, Vasheghani-Farahani A, Hakki E, Roayaei P, Kassaian SE. Synergistic effect of hypertension with diabetes mellitus and gender on severity of coronary atherosclerosis: Findings from Tehran Heart Center registry. *ARYA Atheroscler*. 2015 Nov; 11 (6): 317-22. PMID: 26862339. PMCID: PMC4738041.
16. Mauvais-Jarvis F. Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiol Behav*. 2017 Aug 24. pii: S0031-9384(17)30262-7. PMID: 28843891. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.08.016.
17. Mayor S. Type 2 diabetes triples risk of early menopause, study shows. *BMJ.* 2013 Dec 27; 347: f7676. PMID: 24374280. https://doi.org/10.1136/bmj.f7676.
18. Modena MG. Hypertension in postmenopausal women: how to approach hypertension in menopause. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014 Sep; 21 (3): 201-4. PMID: 24852176. DOI: 10.1007/s40292-014-0057-0.
19. Muka T, Asllanaj E, Avazverdi N, Jaspers L, Stringa N, Milic J, Ligthart S, et al. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia.* 2017 Oct; 60 (10): 1951-60. PMID: 28721436. DOI: 10.1007/s00125-017-4346-8.
20. Nuzzo A, Rossi R, Modena MG. Hypertension alone or related to the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Nov; 8 (11): 1541-8. PMID: 21090929. DOI: 10.1586/erc.10.147.
21. Relton C, Weatherley-Jones E. Homeopathy service in a National Health Service community menopause clinic: audit of clinical outcomes. *J Br Menopause Soc.* 2005 Jun; 11 (2): 72-3. PMID: 15970019. https://doi.org/10.1258/136218005775544516.
22. Stuenkel CA. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric*. 2017 Feb; 20 (1): 11-21. PMID: 28064520. DOI: 10.1080/13697137.2016.1267723.
23. Thompson EA. Homeopathy and the menopause. *J Br Menopause Soc*. 2002 Dec; 8 (4): 151-4. PMID: 12804324. https://doi.org/10.1258/136218002100321857.

УДК 618.173:616.379-008.64]-08-055.2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭХО-КГ У ПАЦИЕНТОК С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Павловская М. А., Павловский С. А.

Резюме. Сочетание климактерического синдрома и сахарного диабета 2 типа часто возникает на фоне неалкогольной жировой болезни печени и обуславливает необходимость адекватного лечения. При медицинской реабилитации женщин в последнее время широко используются антигомотоксикологи-

ческие препараты. Целью исследования явилось сравнение эффективности комплексной терапии климактерического синдрома у пациенток с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Проведено обследование 106 пациенток в возрасте от 45 до 55 лет с климактерическим синдромом на фоне сахарного диабета 2 типа, у 20 из которых выявлены ультразвуковые признаки неалкогольной жировой болезни печени. С целью сравнения эффективности методов лечения, больные были разделены на 3 группы. Для анализа адекватности комплексной терапии пациенток с климактерическими расстройствами на фоне сахарного диабета II типа использовали эхокардиографию (ЭхоКГ). Проанализировав показатели пациенток с неалкогольной жировой болезни печени, наблюдалась тенденция к снижению минутного объема кровообращения и систолического артериального давления у больных, дополнительно получавших антигомотоксикологическую терапию. При оценке общей эффективности лечения оказалось, что при использовании контрастных ванн и ультразвуковой терапии эффективность составила 63%, при использовании антигомотоксикологических средств – 78%. Резюмируя полученные результаты, можно сделать вывод, что для пациенток с климактерическим синдромом на фоне сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени более эффективным был комплекс, включавший антигомотоксикологические средства.

Ключевые слова: климактерический синдром, сахарный диабет 2 типа, антигомотоксикологическая терапия, комплексное лечение.

UDC 618.173:616.379-008.64]-08-055.2

Dynamics of Echocardiogram Indicators in Patients with Climacteric Syndrome on Diabetes Mellitus Type 2 after a Complex Therapy

Pavlovska M., Pavlovskyi S.

Abstract. The combination of climacteric syndrome and type 2 diabetes mellitus (DM) often occurs on the background of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and necessitates the detection of type 2 diabetes in menopause and its adequate treatment. Antihomotoxicological drugs are widely used in treatment and medical rehabilitation of women with these problems.

The purpose of the study was to compare the efficacy of complex therapy of climacteric syndrome in patients with DM type 2 and NAFLD by analyzing echocardiographic parameters before and after application of integrated treatment programs using physiotherapeutic and antihomotoxicological agents.

Materials and Methods. We conducted a survey of 106 patients aged 45-55 with a climacteric syndrome associated with type 2 diabetes. 20 of these patients revealed ultrasound signs of NAFLD. In order to compare the effectiveness of treatment methods, the patients were divided into 3 groups. Echocardiography was used to analyze the adequacy of complex therapy for patients with climacteric disorders associated with type 2 DM.

Results and discussion. After analyzing the patients' NAFLD after two courses of therapy, it was found that there were no significant differences between the groups, but there was a tendency towards a decrease in the MV and SAP in patients who received additional antihomotoxicological therapy. Evaluation of the effectiveness of treatment was also carried out on a set of indicators that includeв a subjective assessment of patients with their condition (improvement, no dynamics, deterioration), and the results of laboratory and functional studies after the second course of treatment.

Improvement was manifested in less frequent displays of climacteric syndrome according to International Menopausal Index (IMI), in the positive dynamics of SBP, DBP and MV, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, positive dynamics Echocardiography.

The group of patients who completed the treatment without positive dynamics included those who did not notice improvement in quality of their life, reduction of climacteric syndrome manifestations according to the IMI, in the laboratory and/or functional examination containing no positive dynamics of indicators, as well as patients who did not notice significant subjective improvement of their condition. To negative results can be also included the lack of positive subjective dynamics in patients who reported an increase in symptoms, deterioration of biochemical and instrumental indicators. When evaluating the overall effectiveness of treatment, we found out that using contrasting baths and ultrasound therapy gave 63% of effectiveness, while antihomotoxicological agents' application brought 78%.

Conclusions. Summarizing the results, it can be concluded that for patients with climacteric syndrome associated with type 2 DM and NAFLD, a complex including antihomotoxicological agents was more effective. This conclusion was confirmed by the dynamics of echocardiographic indices and subjective evaluation of the state of health and the results of laboratory and functional research after the second course of treatment. From a clinical point of view, the results allow to recommend selected complexes for the correction of functional cardiovascular disorders in women with climacteric disorders and disorders of carbohydrate metabolism.

Keywords: climacteric syndrome, type 2 diabetes mellitus antihomotoxicological therapy, complex treatment.

Стаття надійшла 20.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.114
УДК [616.37-002-036.12+616.12-008.331.1]-078: 57.088.7: 575.174.015.3

Пасієшвілі Л. М., В'юн Т. І.

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРІВ ВІТАМІНА D НА ВИРАЗНІСТЬ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ З СУПУТНЬОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

tanyusha.zub@gmail.com

В статті надані результати дослідження впливу поліморфізму гена вітаміну D на формування остеопоретичного синдрому при ізольованому перебігу хронічного панкреатиту та при його поєднанні з гіпертонічною хворобою. Обраний для проведення роботи ген належить до генів-кандидатів, поліморфізм яких асоційований з розвитком остеопенічних станів. Було встановлено, що наявність несприятливого генотипу BB гену VDR є предиктором розвитку ураження кісткової тканини, що підтверджено наявністю остеопенічних станів (32,8%) у осіб на хворих на хронічний панкреатит та гіпертонічну хворобу при порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом хронічного панкреатиту (25%). Означена обставина може бути результатом сумарного кількісного (за патологічним генотипом BB) та якісного (впливу обох кальцій-залежних захворювань) накопичення, що потребує корекції дієтичних рекомендацій та призначення кальцій-замісної терапії.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, ген вітаміну D, остеодефіцит.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в контексті науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ «Клініко-патогенетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями і шляхи їх медикаментозної корекції», № державної реєстрації 0116U004987.

Вступ. Пацієнти на коморбідну патологію складають значну більшість серед осіб з хронічними неінфекційними захворюваннями внутрішніх органів, і в кожному випадку потребують визначення методів діагностики з урахуванням передуючого стану та складання схем лікування. Перше рангове місце в структурі захворюваності та поширеності нозологій, за показниками інвалідності та смертності належить захворюванням серцево-судинної системи [11]. В даному контексті провідне місце займає гіпертонічна хвороба (ГХ), яка зареєстрована майже у 12 млн дорослого населення України [12, 15].

Друга причина звернення українців по медичну допомогу – це захворювання органів шлунково-кишкового тракту. В 2013 р. у країні зареєстровано понад 8 млн. осіб з патологією органів травлення, зокрема, частка захворювань підшлункової залози (ПЗ) складає 11,78%. Епідеміологічні показники цієї патології продовжують погіршуватися: збільшення поширеності захворювань ПЗ за останніх 5 років є найбільшою [8, 12]. Це зумовлено значною розповсюдженістю несприятливих факторів (паління, зловживання алкоголю, харчові негаразди тощо), труднощами діагностики, розвитком ранніх ускладнень, низькою ефективністю лікування і високою частотою поєднання з іншою вісцеральною патологією [2, 9].

Значна розповсюдженість як ГХ, так і ХП є фактором коморбідності даних нозологій, що призводить до погіршення якості життя, формування не тільки медичних, але і соціальних проблем. На сьогоднішній день проведена значна кількість досліджень етіологічних чинників і патогенетичних ланок виникнення хронічного панкреатиту на тлі ГХ. Клінічний поліморфізм поєднаного перебігу ХП та ГХ зумовлено зростанням гемодинамічних, метаболічних та функціональних розладів, а спільність окремих патогенетичних ланок, посилення яких може виникати при їх поєднанні, сприяє формуванню ускладнень [1, 17]. Одним з таких несприятливих напрямків є ураження кісткової тканини, а саме, розвиток остеопенічних станів. Розвиток остеопорозу характеризується прогресивним зниженням щільності кісток, тобто кількості кісткової речовини в одиниці об'єму кістки [5, 16]. За даними ВООЗ остеопороз, як причина інвалідності та смертності людини, займає четверте місце в світі після таких захворювань, як серцево-судинні, онкологічні та цукровий діабет [8].

Остеопороз може бути асоційованим із багатьма соматичними захворюваннями, перш за все, це

хвороби травного тракту. Одним з захворювань органів травлення, що призводять до розвитку остеопорозу, є хронічний панкреатит з порушенням екзокринної функції підшлункової залози [4, 6]. Усе це зумовлює необхідність більш детального вивчення наявності кореляційних зв'язків між біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини та поліморфізмом генів – маркерів остеопорозу [10]. Серед таких генів-кандидатів, зміни в поліморфізму якого можуть розглядатися як предиктор формування остеопенічних станів розглядають ген рецепторів вітаміну D (VDR). Ген VDR кодує рецептор, яких зв'язує вітамін D3 (кальцитріол), регулює активність генів мінерального обміну та секрецію паращитоподібного гормону, призводячи до контролю гомеостазу кальцію та фосфору [3, 19]. Рецептори вітаміну D експресовані в кишечнику, щитоподібній залозі та нирках і відіграють життєво важливу функцію в гомеостазі кальцію. Ген людини, який кодує рецептор вітаміну D локалізований на хромосомі 12q12-q14 [18]. Треба визначити, що основна функція вітаміну D – це регуляція кісткового метаболізму. Тільки 10-15% кальцію та біля 60% фосфору абсорбується без участі вітаміну D. 1,25(0H)203 – гормонально-активна форма вітаміну D, яка взаємодіє з рецепторами вітаміну D (VDR), підвищує всмоктування кальцію та фосфору в кишечнику до 30–40% и 80%, відповідно. Разом с тим під контролем вітаміну D находиться і процес мобілізації кальцію із кісткової тканини, що також є необхідним для створення умов її росту [3]. В той же час розвиток ХП сприяє порушенню всмоктування вітаміну в кишечнику, а, таким чином і кальцію, а наявність ГХ збільшує потреби організму в даному макроелементі. Тобто, обидва захворювання через порушення кальцієвих механізмів можуть сприяти розвитку остеопоретичних станів.

Мета дослідження. Вивчення клініко-генетичних факторів, а саме, ролі поліморфізму гена VDR у ризику розвитку остеопенічних станів у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи дослідження. До роботи було залучено 110 пацієнтів на ХП, серед яких 70 осіб увійшли до основної групи з поєднаним перебігом ХП та ГХ і середнім віком по групі – 33,2 ± 2,1 роки. Група порівняння – 40 пацієнтів на ізольований ХП віком 32,9 ± 3,1 роки. Тривалість ХП складала від 2 до 15 років з інтерквартельним розмахом 4–7 (IP) років, з медіальною тенденцією 5 років. Анамнез з ГХ коливався від 3 до 17 років з таким самим ІК (4–8 років) та медіальною тенденцією 5 років.

Контрольні показники біохімічних та генетичних досліджень були отримані при дослідженні 70 практично здорових осіб, репрезентативних основній групі за віком та статтю.

Від кожного пацієнта отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Діагностику ГХ проводили за рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH) (2009) та рекомендацій робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2012) з урахуванням класифікації ступеня та стадії АГ, ризику АГ (стратифікація ризику для оцінки прогнозу АГ). Діагноз ХП веріфікували за оцінкою скарг пацієнтів, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, посилаючись на наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., оновлений 10.09.2014 р. – наказ № 638.

Визначення поліморфізму гену рецепторів вітаміну D проводили з використанням наборів фірми «Литех» (Росія) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням флюоресцентних міток на шестиканальному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia).

Отримані дані обробляли методом аналізу таблиць сполученості за допомогою пакета програм Statistica. Статистичну значущість результату оцінювали за допомогою критерію Пірсона χ-квадрат (КХП).

Результати дослідження та їх обговорення. Усі пацієнти з ГХ належали до II стадії та 2-го ступеню артеріальної гіпертензії з відносно м'яким перебігом захворювання. Середній систолічний АТ по групі дорівнював 164 ± 6,3 мм рт.ст. та діастолічний – 98,4 ± 3,1 мм рт.ст. Пацієнти основної групи за рівнем фекальної панкреатичної еластази-1 мали порушення екскреторної функції підшлункової залози легкого (27 осіб – 38,6%) або середнього ступеню тяжкості (43–61,4%). В групі порівняння цей розподіл відповідав 15 (37,5%) та 25 (62,5%) особам.

При оцінці даних анамнезу було визначено, що при коморбідності ХП та ГХ доволі часто реєструвалися переломи кінцівок (29 осіб – 41,4%), проти групи порівняння, де таких осіб було 4, що склало 10%. Означені результати були підставою до встановлення можливої залежності анамнестичних та клінічних показників від поліморфізму гену VDR. Так, було виявлено статистично значущу залежність у розподілі алелів гену VDR від групи (КХП, $\chi^2 = 30,08$, $p < 0,01$). За результатами генетичного

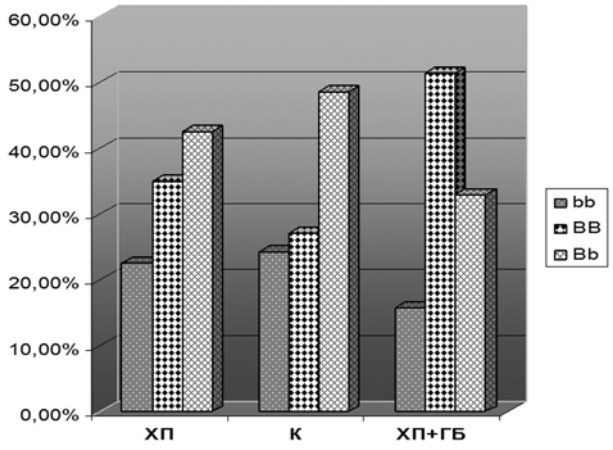


Рис. 1. Частота розподілу поліморфних варіантів гену рецептора вітаміну D між групами пацієнтів (%)

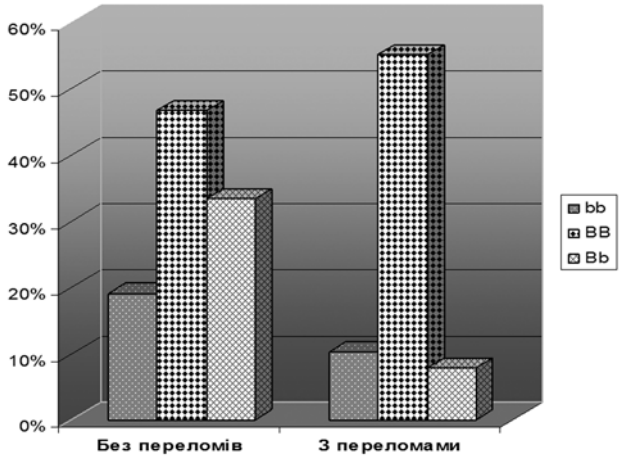


Рис. 2. Частота переломів кісток у хворих на ХП, що були обстежені (n = 110)

тестування пацієнти контролю були розподілені на три групи. Виявлено наступний розподіл генотипів поліморфного гену VDR: 1 група – носії bb-генотипу – 17 осіб (24,3%); 2 група – носії Bb-генотипу – 34 (48,6%), 3 група – носії BB-генотипу – 19 осіб (27,1%). В групі пацієнтів на ізольований ХП генотип bb зустрічався у 22,5% випадків (9 осіб); BB – у 35% (14) та Bb – у 42,5% (17 осіб). При поєднанні ХП і ГХ розподіл був наступним: 15,7% (11 осіб), 51,4% (36) та 32,9% (23 особи) відповідно. Таким чином, переважна більшість хворих на ХП, обтяжений ГХ (58,6%), мали патологічний алель BB, який в 1,7 разів частіше реєструвався по відношенню до групи порівняння та в 2,2 рази по відношенню до контролю (**рис. 1**).

При співставленні означених генотипів з клінічною симптоматикою захворювання було встановлено, що при несприятливому генотипі BB в основній групі пацієнтів був більш виразним диспепсичний синдром, якому було притаманна нудота натщесерце (19 осіб), здуття животу у другій половині дня (38), порушення випорожнення до 2–3 разів на день (27), гуркотіння в животі (29). При даному генотипі переважали пацієнти з середнім ступенем тяжкості екскреторної недостатності (37 осіб – 52,9%) проти групи порівняння, де таких пацієнтів було майже в 2 рази менше (11 – 27,5%). Таким чином, прогресування тяжкості процесу знаходило своє віддзеркалення у зміщенні розподілу алелів у бік BB-генотипу.

В той же час перерозподіл генотипів в основній групі пацієнтів не виявив їх впливу на перебіг ГХ.

Зміни в поліморфізму гену VDR впливали на частоту ураження кістково-суглобової системи. Першим етапом цього напрямку дослідження було з'ясування залежності частоти появи переломів у пацієнтів з ХП в обох групах – 110 осіб. Наявність переломів кісток в анамнезі була притаманна 33 пацієнтам (30% від 110 осіб на ХП), серед яких 29 (27,3%) належали до основної групи (**рис. 2**). Залежність мала статистично значущий характер групи (КХП, $\chi^2 = 20,81$, $p < 0,01$).

В той же час, остеопоротичні зміни за даними денситометричного дослідження реєстрували у 23 із 29 осіб цієї категорії: остеопороз (ОП) – у 11 пацієнтів (15,7%) та остеопенію – у 12 (17,1%). Розподіл генотипів гену VDR у даних хворих виглядав наступним чином: bb – генотип мали 2 особи з остеопенією; Bb-генотип – 4 з ОП та три з остеопенією та BB-генотип – сім та 7 відповідно. Тобто, ймовірно, у 6 випадках поява переломів була результатом не проявів остеопоротичних станів, а банального травматичного ушкодження. В той же час ці хворі були розподілені наступним чином: 1 особа, 3 та 2 відповідно генотипів. Таким чином, переважна більшість хворих, які мали в анамнезі переломи кісток були носіями B-алелі.

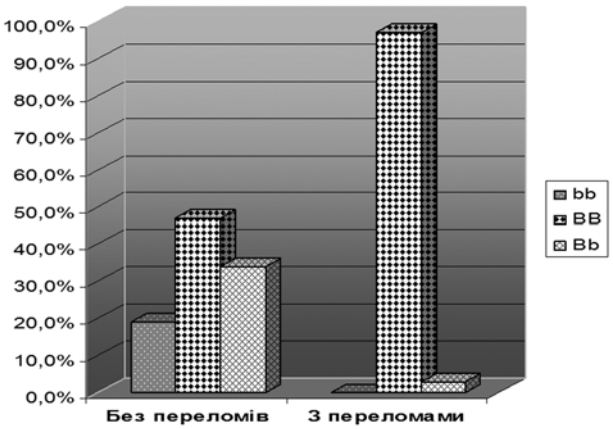


Рис. 3. Розподіл хворих з коморбідністю ХП та ГХ, які мали переломи кісток в анамнезі, за генотипами гену рецепторів вітаміну D

При коморбідності нозологічних форм та без ураження кісткової системи (47 пацієнтів) генотип bb зустрічався в 19,1% випадків (9 осіб із 47), генотип Bb – у 34% (16) та BB – у 46,8% випадків (22). В групі, які мали переломи розподіл генотипами відповідав наступному (**рис. 3**).

У пацієнтів на ізольований ХП та переломи кісток в анамнезі (4 особи) при оцінці поліморфізму гена VDR не визначали пацієнтів з генотипом bb; в 2-х випадках реєстрували генотип Bb та у 2 – BB-генотип. В той же час за даними денситометричного дослідження при ізольованому перебізі ХП у 4 осіб реєстрували ознаки ОП та у 6 (15%) – остеопенії.

Відсутність ураження кісткової системи в анамнезі (тобто без переломів кінцівок) визначали у 77 пацієнтів (70%) із 110 обстежених, серед яких 41 хворий належав до основної групи та 36 – до групи порівняння. В той же час відсутність змін мінеральної щільності кісткової тканини за даними денситометрії визначали у 47 осіб основної групи та 30 – групи порівняння. В цілому ці хворі з урахуванням поліморфізму гену рецепторів вітаміну D були розподілені наступним чином. Генотип bb реєстрували у 22,1% випадків (17 осіб із 77), генотип Bb – у 36,4% (28) та патологічний генотип BB – у 41,5% (32 із 77). По відношенню до всіх груп пацієнтів (110 хворих) відсоткові взаємовідношення при відсутності переломів виглядали наступним чином: 11,8%. 24,5% та 33,6% відповідно.

Є доведеним, що в разі алелі B рівень продукції рецептора вітаміну D збільшується, що призводить до зниження вмісту гормону паращитоподібної залози в крові та підвищенню ризику переломів незалежно від щільності кісткової тканини. Тобто, наявність алелі B збільшує ризик переломів вертебральної та невертебральної локалізації [20].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Перебіг хронічного панкреатиту у осіб молодого віку у 10% випадків супроводжується переломами кісток різної локалізації.

Приєднання до ХП гіпертонічної хвороби значно збільшу контингент таких осіб, що може бути наслідком змін в показниках кальцієвого обміну, які виникають при кальцій-залежних захворюваннях – хронічному панкреатиті та гіпертонічній хворобі.

Наявність остеопоретичних змін у пацієнтів з коморбідністю хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби може бути обумовлено поліморфізмом гену рецепторів вітаміну D з переважанням B-алелів.

Значну розповсюдженість несприятливого генотипу BB гену VDR у пацієнтів з коморбідністю хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби можна розглядати як предиктор формування остеопенічних станів.

При поєднанні хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби, сукупний перебіг яких призводить до формування остеопоротичних ускладнень, рекомендовано проводити корекцію дієти та призначати профілактичні курси препаратами кальцію.

Перспективи подальших досліджень з цієї проблематики пов`язані з обґрунтуванням напрямків індивідуалізованої терапевтичної корекції задля профілактики ризику виникнення остеопенічних станів у осіб з коморбідним перебігом хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії.

References

1. Babinets LS, Kvasnitska OS, Mihenko LM, Pinkevich OYa. Osteodefitsit i vpliv suputnoi patolohiyi na yoho hlibinu pri khronichnomu pankreatiti. *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2011; 15 (2/58): 183-5. [Ukrainian].
2. Huberhrits NB. Trudnye voprosy hastroenterolohii. *Suchasna hastroenterolohiya*. 2011; 131-2. [Russian].
3. *Defitsit ta nedostatnist vitaminu D: epidemiolohiya, dia-gnostika, profilaktika ta likuvannya*. Za red VV Povoroznyuka, P Pludovski. Donetsk: Zaslavskiy OYu, 2014. 262 s. [Ukrainian].
4. Drozdov VN, Chernyshova IV, Vinokurova LV, Embutnieks YuV, Tkachenko EV, Varvanina HH, Petrakov AV, Vyazhevich YuV. Rol ekzokrinnoy nedostatochnosti podzheludochnoy zhelezy v snizhenii mineralnoy plotnosti kostnoy tkani u bolnykh khronicheskim pankreatitom. *Eksperim i klinich hastroenterolohiya*. 2010; 8; 17-22. [Russian].
5. Drozdov VN, Embutnieks YuV. Defitsit vitamina D v hastroenterolohii. *Farmateka*. 2008; 12: 53-7. [Russian].
6. Paliy IH, Kolisnik SP. Zovnishnosekretorna nedostatnist pidshlunkovoi zalozi yak prediktor rozvitku osteodefitsitnikh staniv: novi mozhlivosti u likuvanni. *Novosti meditsiny i farmatsii. Hastroenterolohiya (tematicheskiy nomer)*. 2010; 323: 12-3. [Ukrainian].
7. Pasieshvili LM, Bobro LN. Rol zabolevaniy pishchevaritelnoho kanala v formirovanii i prohressirovanii vtorichnoho osteoporoza. *Suchas hastroenterolohiya*. 2008; 4: 12-8. [Russian].
8. Sirenko YuN. *Hipertonicheskaya bolezn i arterialnye hipertenzii*. K: Zaslavskiy OYu, 2011. 287 s. [Russian].
9. Sirenko YuM. *Arterialna hipertenziya ta suputnya patolohiya*. Donetsk: Vidavets Zaslavskiy OYu, 2010. 384 s. [Ukrainian].
10. Stepanov YuM. Khvorobi orhaniv travlennya ta hastroenterolohichna dopomoha naselennyu Ukraini: zdobutki, problemi ta shlyakhi yikh virishennya. *Zdorov'ya Ukraini*. 2014; 3: 10-1. [Ukrainian].
11. Khvorobi sistemi krovoobihu yak mediko-sotsialna i suspilno-politichna problema. *Analitichno-metodichniy posibnik, rekomendovaniy dlya kardiolohiv, revmatolohiv, terapevtiv, orhanizatoriv okhoroni zdorov'ya ta likariv zahalnoi praktiki*. Pid red VM Kovalenka. K: DU Nats nauk tsentr «Institut kardiolohiyi im akad MD Strazheska», 2014. 280 s. [Ukrainian].

12. Embutnieks YuV, Drozdov VN, Chernyshova IV, i dr. Narushenie mineralnoy plotnosti kostnoy tkani u bolnykh s zabolevaniyami orhanov pishchevareniya. *Eksperim i klin hastroenterolohiya*. 2011; 9: 95-8. [Russian].
13. Adachi JD. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and differences. Osteoporosis Int. 2013; 24 (1): S73.
14. Bang D, Xu J, Keenan R, Pike V, Lehmann R, Tenner C, Crittenden D, Pillinger M, Krasnokutsky S. Cardiovascular Disease Prevalence in Patients with Osteoarthritis, Gout, or Both. *Bulletinofthe Hospital Joint Disease*. 2016; 74: 113-8. PMID: 27281314.
15. Cortet B. Assessment of pain in osteoarthritis and osteoporosis: similarities and differences. *Osteoporosis Int*. 2013: 24 (1): S71.
16. Chandra R, Liddle RA. Recent advances in pancreatic endocrine and exocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27 (5): 439-43. PMID: 21778879. PMCID: PMC3736574. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328349e2e1.
17. Duggan SN, O'Sullivan M, Hamilton S, Feehan SM, Ridgway PF, Conlon KC. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. *Pancreas*. 2012; 41 (7): 1119-24. PMID: 22836855. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824abb4d.
18. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2008; 8 (6): 583-6. PMID: 18824882. DOI: 10.1159/000159845.
19. Uitterlinden AG, Fang Yue, van Meurs JB, Pols HA, van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Review. *Gene*. 2004; 338: 143-56. PMID: 15315818. doi:10.1016/j.gene.2004.05.014.
20. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013; 92 (2): 77-98. PMID: 22782502. DOI: 10.1007/s00223-012-9619-0.
21. Pelletier J-P. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and 108 differences in experimental models. *Osteoporosis Int*. 2013; 24 (1): S71.

УДК [616.37-002-036.12+616.12-008.331.1]-078: 57.088.7: 575.174.015.3

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРОВ ВИТАМИНА D НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Пасиешвили Л. М., Вьюн Т. И.

Резюме. В работе поданы результаты исследования влияния полиморфизма гена рецепторов витамина D на формирование остеопенического синдрома при изолированном течении хронического панкреатита и при его сочетании с гипертонической болезнью. Выбранный для проведения работы ген относится к генам-кандидатам, полиморфизм которых ассоциируется с развитием остеопенических состояний. Было установлено, что наличие патологического генотипа BB гена VDR является предиктором развития поражения костной ткани, что подтверждено наличием остеопенических состояний (32,8%) у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью при сравнении с пациентами с изолированным хроническим панкреатитом (25%). Данное обстоятельство может быть результатом суммарного количественного (по патологическому генотипу BB) и качественного (сочетание кальций-зависимых заболеваний) «накопления», что обуславливает коррекцию диетических рекомендаций и назначение профилактических курсов терапии препаратами кальция.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, ген рецептора витамина D, остеодефицит.

UDC [616.37-002-036.12+616.12-008.331.1]-078: 57.088.7: 575.174.015.3

Influence of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism on Expressiveness of Osteopenic Syndrome in Patients with Chronic Pancreatitis Accompanied with Hypertensive Disease

Pasieshvili L. M., Viun T. I.

Abstract. Research results of the effect of vitamin D receptor gene polymorphism on the formation of osteopenic syndrome in the isolated course of chronic pancreatitis (CP) and its combination with hypertensive disease (HD) are presented in the present study.

Materials and methods. 110 patients were enrolled in the study. 70 of these people were included in the main group with a combined course of CP and HD; the average age of the group was 33.2 ± 2.1. The comparison group consisted of 40 patients with isolated HP; their age was 32.9 ± 3.1. The duration of HP was from 2 to 15 years with an interquartile magnitude (IM) of 4–7 years, with a medial tendency of 5 years. The history of HD ranged from 3 to 17 years with the same IM (4-8 years) and the medial trend of 5 years.

The benchmarks for biochemical and genetic studies were obtained in a study of 70 practically healthy individuals, representing the main group by age and sex.

HD diagnosis was performed on the recommendations of the European Society for Arterial Hypertension (ESAH) (2009) and the recommendations of the Working Group on Arterial Hypertension of the Ukrainian

Association of Cardiology for the prevention and treatment of hypertension (2012), taking into account the classification of the degree and stage of hypertension, the risk of hypertension (risk stratification for evaluation forecast AG). The diagnosis of HD was verified by evaluating patients' complaints, anamneses, results of clinical and laboratory and instrumental research methods, referring to the Ministry of Health of Ukraine order № 271 dated 13.06.2005, updated on 09.10.2014 order № 638.

Results and discussion. The selected gene refers to candidate genes whose polymorphism is associated with the development of osteopenic states. It was found that the presence of the pathological genotype BB of the VDR gene is a predictor of the development of osseous lesion, which is confirmed by the presence of a significant number of fractures (32,8%) щт the background of osteopenic conditions in patients with CP and HD in comparison with patients with isolated CP (25%) This circumstance can be a result of the total quantitative (by the pathological genotype of BB) and qualitative (combination of calcium-dependent diseases) "accumulation", which causes the correction of dietary recommendations and is followed by the appointment of prophylactic courses of therapy with calcium preparations.

Conclusions. The course of chronic pancreatitis in young people in 10% of cases is accompanied by fractures of bones of different localization.

Joining the CP and HD significantly increases the number of such individuals, which may be the result of changes in calcium metabolism rates occurring in calcium-dependent diseases like chronic pancreatitis and hypertension.

The presence of osteoporosis changes in patients with comorbidity of CP and HD may be due to the polymorphism of the vitamin D receptor gene, with the predominance of B-alleles.

Keywords: chronic pancreatitis, hypertensive disease, vitamin D receptor gene, osteophyte.

Стаття надійшла 18.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.120
УДК 616.62-001-089.5
Слободянюк Е. Н.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Донецкий национальный медицинский университет, Мариуполь, Украина
tatyana.torak@gmail.com

Частота повреждения мочеточника при гинекологических вмешательствах по данным различных авторов составляет 0,5–30%. Данная работа посвящена улучшению результатов лечения травм мочеточника при акушерско-гинекологических операциях путем усовершенствования методов хирургической коррекции. Материалом исследования стали результаты клинических наблюдений 60 пациенток, которым выполнена хирургическая коррекция травмы мочеточника. Результаты лечения оценивались с учетом субъективных и объективных критериев по трехбалльной системе, как хорошие, удовлетворительные и плохие. Интраоперационное применение электроуретерографии во время реконструктивно-восстановительных операций позволило снизить плохие результаты на 19% в сравнении с аналогичными операциями без применения данного метода. Эндоскопическая коррекция травм мочеточника при помощи уретероскопии и стентирования, имеет высокую эффективность при условии, что применяется у больных с легкой степенью травмы (Grade I, соответственно классификации Organ Injury Scaling System).

Ключевые слова: травма мочеточника, хирургическая коррекция, гинекологические операции, электроуретерография.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертационная работа выполнена как фрагмент научно-исследовательской работы кафедры урологии ННИП Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения заболеваний мочеполовых органов с применением малоинвазивных технологий», № государственной регистрации 02010698, шифр темы: УН 10.04.05.

Введение. Травма мочеточника при гинекологических операциях, по данным литературы, происходит в 0,5–30%, и зависит от сложности и радикализма операции [9, 12, 14]. Наиболее часто повреждение мочеточника происходит при гистерэктомии – 54% [11]. На долю гинекологических травм мочеточника приходится 73% всех хирургических повреждений мочеточника, что связано с топографоанатомическими взаимоотношениями внутренних половых органов и мочевых путей. Особенно высока вероятность травмы мочеточника при наличии спаечного процесса, нарушении топографоанатомических взаимоотношений, выраженном кровотечении во время операции [3, 7, 13, 15, 16].

На сегодняшний день существует большое разнообразие методов хирургического лечения повреждений мочеточника, в том числе с применением современных малоинвазивных технологий. Появление эндоскопической хирургии открыло новые возможности в лечении заболеваний мочевых путей, в том числе травм мочеточника и их последствий. Преимуществами эндоскопических методов лечения являются их малая инвазивность и атравматичность [2, 4, 5]. Однако процент позитивных результатов эндоскопической коррекции повреждений мочеточника остается невысоким и поэтому показания к их использованию ограничены, а открытые реконструктивно-восстановительные операции остаются основным методом лечения [1]. Во многих работах подчеркивается неэффективность эндоскопической реканализации мочеточника при протяженности стриктуры более 1 см, при этом стентирование мочеточника выполнимо только в 20–50% случаев ятрогенных травм [6, 8, 10].

Широкое развитие лапароскопической хирургии в повседневной практике урологов открыло новые возможности, в том числе, в коррекции гинекологических травм мочеточника. Сочетание малой инвазивности и радикализма классической «открытой» хирургии является оптимальным решением в поиске подходов к лечению данной патологии. Как в открытой, так и в лапароскопической хирургии выделяют следующие основные принципы реконструктивно-восстановительных операций при травме мочеточника [13]:

- полное иссечение нежизнеспособных тканей мочеточника;
- сохранение адекватного кровоснабжения мочеточника, исключение его скелетизации;
- достаточная мобилизация мочеточника для исключения натяжения тканей анастомоза;

- формирование герметичного анастомоза с применением тонких рассасывающихся нитей, полный контакт слизистых оболочек;
- установка JJ-стента;
- адекватное наружное пассивное дренирование для исключения формирования мочевого затека и гематомы;
- изоляция зоны анастомоза при помощи брюшины или сальника;
- катетеризация мочевого пузыря для исключения рефлюкса мочи.

Вид хирургического вмешательства зависит от тяжести, протяженности и локализации травмы. Так в случае прокола мочеточника иглой, применения каких либо активных действий не рекомендуется. При неполном пересечении стенки мочеточника показана установка JJ-стента. Полное пересечение стенки мочеточника, на всю толщу, при локализации повреждения до 5 см от уретеровезикального соединения, требует наложения прямого уретероцистонеоанастомоза (УЦА). В случае локализации травмы на расстоянии более чем в 5 см от уретеро-везикального соустья и невозможности формирования прямого УЦА, рекомендуется выполнять уретероуретероанастомоз или уретероцистонеостомию с применением методики Psoas-hitch. Более проксимальные повреждения коррегируются выполнением операции Боари, трансуретероуретеростомией, уретероилеоцистостомией, аутотрансплантацией почки. Учитывая тот факт, что при гинекологических операциях характерной локализацией травмы мочеточника является его дистальная треть, наиболее оптимальным и общедоступным способом ее устранения является УЦА в различных его модификациях [12].

При травме мочеточника истинные границы его поражения часто отличаются от визуально воспринимаемых, что может стать причиной неудачи хирургической коррекции. Интраоперационное применение электроуретерографии (ЭУГ) позволяет объективно определить границы поражения мочеточника и соответственно уровень его резекции, и наиболее оптимальный вид хирургического лечения травмы. В отечественной и зарубежной литературе описан опыт применения ЭУГ при исследовании электрофизиологии мочеточника животных и людей, а также при выборе вида хирургического лечения при различных врожденных заболеваниях верхних мочевых путей (уретерогидронефроз, нервно-мышечная дисплазия мочеточника, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др.). В то же время оценки применения интраоперационной ЭУГ при выборе метода коррекции травмы мочеточника в литературе нет.

Цель работы: улучшение результатов лечения травм мочеточника при акушерско-гинекологических операциях путем усовершенствования методов хирургической коррекции.

Материалы и методы исследования. В основу данного исследования положены результаты клинических наблюдений 61 пациентки с ятрогенными акушерско-гинекологическими травмами мочеточника. Возраст больных колебался от 21 до 74 лет. Больные распределены по возрасту следующим образом: до 30 лет – 7 больных, 30-45 лет – 17, 46-60 – 30, более 60 – 7 пациенток. По локализации наиболее часто происходила травма левого мочеточника – у 35 (57,4% ± 12,4) пациенток. Двусторонняя травма мочеточника произошла у 1 (1,6% ± 3,2) больной. Наиболее характерной локализацией была зона, расположенная на расстоянии до 5 см от устья мочеточника – 32 (52,4% ± 12,5) пациентки. Кроме того, у 8 (13,1% ± 8,5) больных травма мочеточника сочеталась с повреждением мочевого пузыря (**табл. 1**).

В зависимости от вида травмы мочеточника больные распределились следующим образом: контузия – 19 (31,1% ± 11,6), прошивание или перевязка – 11 (18% ± 9,6), пересечение < 50% просвета мочеточника – 11 (18% ± 9,6), пересечение ≥ 50% – 9 (14,8% ± 8,9), полное пересечение с деваскуляризацией < 2 см – 8 (13,2% ± 8,5), полное пересечение с деваскуляризацией > 2 см – 3 (4,9% ± 5,4). Кроме того, у 21 (34,4% ± 11,9) пациентки имело место диатермическое повреждение тканей вследствие обширной электрокоагуляции.

В зависимости от вида хирургической коррекции травмы, больные распределились следующим образом: уретероскопия со стентированием мочеточника – 16 (26,2% ± 11) больных, прямой уретероцистонеоанастомоз «открытым» доступом – 6 (9,8% ± 7,5), «открытый» УЦА в сочетании с методикой Psoas-hitch – 1 (1,7% ± 3,2), лапароскопический прямой УЦА – 23 (37,7% ± 12,2), лапароскопический УЦА в сочетании с методикой Psoas-hitch – 8 (13,1% ± 8,5), лапароскопический УЦА по Боари –

Таблица 1 – Локализация травмы мочеточника

Сторона травмы / Зона травмы (см. от устья)	Правый мочеточник			Левый мочеточник			Двусторонняя травма		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
До 5	16	26,2	5,6	16	26,2	5,6	0	0	
5–8	5	8,2	3,5	11	18	4,9	1	1,6	1,6
8–12	4	6,5	3,2	6	9,9	3,8	0	0	
Больше 12	0	0		2	3,3	2,3	0	0	
Всего	25	41	6,3	35	57,4	6,3	1	1,6	1,6

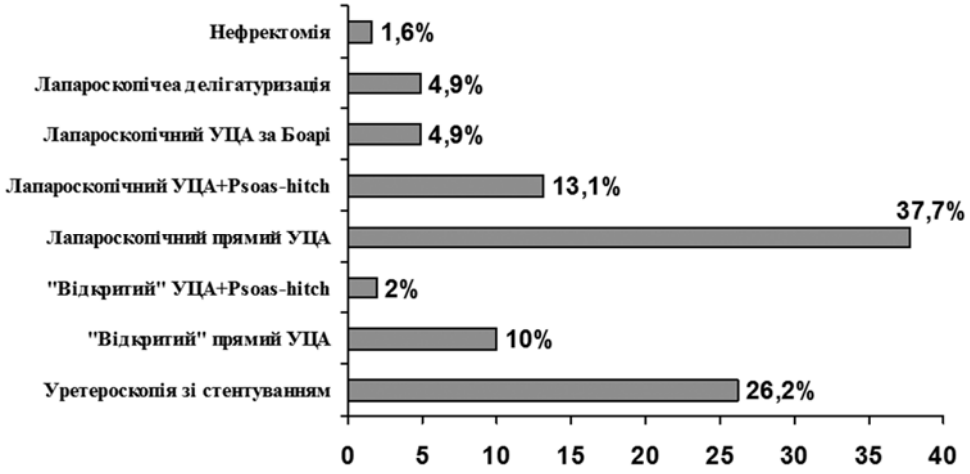


Рис. Распределение больных в зависимости от вида хирургического лечения травмы мочеточника

3 (4,9% ± 5,4), лапароскопическая делигатуризация мочеточника с уретеролизом – 3 (4,9% ± 5,4) больных. У 1 (1,7% ± 3,2) пациентки в связи с гнойно-деструктивным пиелонефритом, сепсисом, по жизненным показаниям выполнена нефрэктомия (**рис.**).

У большинства пациенток – 37 (60,6% ± 13,3), коррекция травмы мочеточника выполнялась лапароскопическим доступом (**рис.**).

Как известно, результаты хирургической коррекции травмы мочеточника во многом определяются его функциональным состоянием. В нашем исследовании выделена группа больных, у которых функциональное состояние мочеточника определялось при помощи интраоперационной ЭУГ. В качестве контрольных групп выступили пациентки, у которых состояние ткани мочеточника определялось визуально, и пациентки, у которых коррекция травмы мочеточника ограничивалась уретероскопией с последующим стентированием (**табл. 2**).

Поскольку 1 (1,6% ± 3,2) пациентке в связи с гнойно-деструктивным пиелонефритом и сепсисом выполнена нефрэктомия, данная больная не включена ни в одну из групп. Таким образом, основная группа больных представлена 23 (38,3% ± 12,3) пациентками, у которых во время операции применялась ЭУГ для определения биоэлектрической активности мочеточника. Из них лапароскопический прямой УЦА выполнен у 10 (43,5% ± 20,3) пациенток, лапароскопический УЦА в сочетании с методикой Psoas-hitch – у 7 (30,4% ± 18,9), лапароскопический УЦА по Боари – у 1 (4,4% ± 8,3), лапароскопическая делигатуризация с уретеролизом – у 3 (13% ± 13,8), «открытый» прямой УЦА – у 2 (8,7% ± 11,5) пациенток. В первой контрольной группе оперативному лечению подверглась 21 (35% ± 12,1) больная. Из них лапароскопический прямой УЦА выполнен у 13 (61,9% ± 20,8), лапароскопический УЦА в сочетании с методикой Psoas-hitch – у 2 (9,5% ± 12,6), лапароскопический УЦА по Боари – у 2 (9,5% ± 12,6), «открытый» прямой УЦА – у 3 (14,3% ± 15), «открытый» УЦА в сочетании с методикой Psoas-hitch – у 1 (4,8% ± 9,1) пациентки. Во второй контрольной группе у 16 (26,7% ± 11,2) выполнена уретероскопия с установкой JJ-стента. При этом в зависимости от выявленной патологии выполнялась эндоуретеротомия, удаление внутрипросветной лигатуры, а обязательным условием являлось отсутствие дефекта стенки мочеточника.

Наряду с вышеуказанными операциями у 7 (11,7% ± 8,1) больных, в связи с тяжестью состояния, в качестве предоперационной подготовки выполнена перкутанная нефростомия под УЗИ контролем. Также у 8 (13,3% ± 8,6) пациенток выполнена пластика сопутствующего везико-вагинального свища.

У больных основной группы для определения биоэлектрической активности мочеточника, границ его резекции и соответственно объема хирургического вмешательства выполнялась интраоперационная монополярная или биполярная ЭУГ. Электроды электромиографа от уродинамического

Таблица 2 – Распределение больных в зависимости от способа коррекции травмы мочеточника

Группа больных	Коррекция травмы с применением электроуретерографии			Коррекция травмы без применения электроуретерографии			Коррекция травмы при помощи уретероскопии и стентирования		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
Количество больных	23	38,3	6,3	21	35	6,2	16	26,7	5,7

комплекса UROMASTER® (Shippers Medizintechnik, Германия) соединяли с электрохирургическими иглами для лапароскопических манипуляций. При монополярной ЭУГ, после выделения мочеточника до зоны травмы, игольчатый электрод подводился к травмированному мочеточнику, перфорируя серозную оболочку, устанавливался в мышечный слой. Нулевой электрод устанавливали в поясничной области. При биполярной ЭУГ, один из электродов располагали у дистального конца мочеточника, примерно на 3–5 мм выше места его предполагаемого пересечения, противоположный на 50 мм выше. Концы электродов, перфорируя серозную оболочку мочеточника, были погружены в его мышечный слой. Выполнялась ЭУГ, начиная от видимой зоны травмы, постепенно перемещая электрод в проксимальном направлении до уровня, где биоэлектрическая активность мочеточника не нарушена. Затем нежизнеспособный фрагмент мочеточника резецировался и формировался УЦА. Полученные данные ЭУГ фиксировались на уродинамическом комплексе «Urodynamic measuring station UROMASTER® (Shippers Medizintechnik, Германия)» в режиме электромиографии. Импедансное сопротивление электродов и ткани мочеточника, измеренное перед исследованием, составляло ~11KΩ. Диапазон измерения сигнала составлял 1–30 Hz для минимизации артефактов от окружающих тканей. Поскольку характер электроуретерограммы не имеет постоянных значений, мочеточник считали функционально полноценным на участке с наличием различимых первой положительной и второй глубокой отрицательной волн, вне зависимости от частоты следования. Для электростимуляции мочеточника использовали генератор импульсов СТИМУЛ-1. Пассивный электрод его располагали в поясничной области на стороне операции, а активный соединяли с электрохирургической иглой и вводили в брюшную полость. Иглу располагали в проксимальных отделах мочеточника. На мочеточник подавали электроимпульсы 2000 Hz, частота повторения 50 Hz, длительность радиоимпульсов 10 мс.

При этом нами были отмечены 3 типа электромиограмм, полученных при электростимуляции мочеточника и характеризующие его биоэлектрическую активность. Первый тип характеризовался сокращениями, носившими постоянный характер, но различной амплитудой. У 4 (17,4% ± 15,5) пациенток амплитуда волн составляла 3,85 ± 0,3 мВ, а у 6 (26,1% ± 17,9) пациенток 1,8 ± 0,2 мВ. У 8 (34,8% ± 19,4) пациенток при электростимуляции выявлены непостоянные сокращения в виде пиков, мигрировавших от проксимального к дистальному электроду со скоростью 1,98 ± 0,45 см/с, и имели различную амплитуду. У последней группы из 5 (21,7% ± 16,8) пациенток выявлено несоответствие визуальной оценки жизнеспособности края мочеточника и его биоэлектрической активности. Электромиограмма представляла собой практически изолинию. При этом протяженность афункционального мочеточника составляла 1 см у 2 (8,7% ± 11,5) пациенток, 1,5 см – у 2 (8,7% ± 11,5) и 2 см – у 1 (4,3% ± 8,3) больной. Вследствие чего выполнялась резекция нефункционирующего фрагмента травмированного мочеточника и уретероцистонеоанастомоз формировался с функционально активным мочеточником. Кроме того, у 3 (13% ± 13,8) пациенток с лигатурой мочеточника при электроуретерографии выявлено, что его биоэлектрическая активность сохранена и операция ограничилась удалением лигатуры и эндоскопической установкой JJ-стента, благодаря чему удалось уменьшить объем операции и сохранить устье мочеточника – естественный механизм антирефлюксной защиты.

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г. Со всеми участниками исследования было подписано "Информированное согласие" на проведение исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты лечения оценивались по трехбалльной системе, как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. Хорошими считались результаты, при которых у пациенток отсутствовали жалобы, контрольные анализы мочи в норме, по данным УЗИ и экскреторной урографии функция почек не нарушена, данных за нарушение уродинамики нет, признаки пузырно-мочеточникового рефлюкса при восходящей цистографии отсутствуют. Кроме этого, у пациенток с хорошими результатами не возникало необходимости в повторном хирургическом вмешательстве и повторной установке мочеточникового стента, отсутствовали атаки острого пиелонефрита в отдаленном послеоперационном периоде.

При удовлетворительных результатах возможно периодическое возникновение болей в проекции почки, в анализах мочи периодическая лейкоцитурия, бактериурия. По данным УЗИ может отмечаться умеренная пиелокаликоэктазия. При экскреторной урографии функция почки сохранена, но возможна умеренная дилатация ЧЛС и мочеточника. При восходящей цистографии определяется

Таблица 3 – Сравнительная оценка результатов лечения травм мочеточника в зависимости от типа операции

Результаты лечения / Вид операции	Хорошие			Удовлетворительные			Неудовлетворительные			Всего
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m	
Уретероскопия со стентированием	11	68,8	11,5	5	31,2	11,5	0	0	0	16
Реконструкция без ЭУГ	8	38,1	10,6	9	42,9	10,8	4	19	8,5	21
Реконструкция с ЭУГ	20	87	7	3	13	7	0	0	0	23

пузырно-мочеточниковый рефлюкс, проявления которого купируются после обучения режиму мочеиспускания. Периодически могут возникать атаки острого пиелонефрита, которые купируются проведением антибактериальной терапии. В послеоперационном периоде могла возникнуть необходимость в повторной установке jj-стента.

При плохих результатах больных беспокоит постоянная боль в проекции почки, пиурия, бактериурия. При УЗИ отмечается выраженная пиелокаликоэктазия, возможно истончение паренхимы почки. При экскреторной урографии отмечается замедление выделения, или отсутствие выделения контраста, выраженная пиелокаликоэктазия. Помимо этого, плохими считаются результаты, при которых возникла необходимость в повторном оперативном вмешательстве – реконстукции анастомоза или нефрэктомии.

Эффективность лечения у всех пациенток оценивалась через 6, 12, 18 и 24 месяца. У 11 больных выполнена оценка результатов через 3 года, у 17 через 5 лет от момента операции.

Среди 16 пациенток данной группы, у 11 (68,8% ± 22,7) больных результаты лечения оценивались нами как хорошие. У 5 (31,2% ± 22,7) больных результаты лечения соответствуют удовлетворительным (**табл. 3**). Плохих результатов не наблюдалось, что связано с изначально легкой степенью повреждения мочеточника у данной группы пациенток (Grade I, соответственно классификации Organ Injury Scaling System).

При анализе результатов лечения 21 пациентки, которым выполнялись различные реконструктивно-восстановительные операции лапароскопическим и открытым доступом без применения ЭУГ выявлено, что у 8 (38,1% ± 20,7) больных результаты лечения соответствуют хорошим. У 9 (42,9% ± 21,1) больных результаты лечения оценивались нами как удовлетворительные, а у 4 (19% ± 16,8) пациенток расценены как плохие (**табл. 3**).

Среди 23 пациенток, которым выполнялись различные реконструктивно-восстановительные операции лапароскопическим и открытым доступом с применением ЭУГ, у 20 (87% ± 13,7) больных результаты лечения оценивались нами как хорошие. У 3 (13% ± 13,8) пациенток результаты лечения соответствуют удовлетворительным. Плохих результатов в данной группе больных не наблюдалось (**табл. 3**).

Таким образом, интраоперационное применение ЭУГ во время реконструктивно-восстановительных операций позволило увеличить хорошие результаты лечения на 48,9% и снизить плохие результаты на 19% по сравнению с реконструктивно-восстановительными операциями без применения данного метода. В свою очередь, коррекция травм мочеточника при помощи уретероскопии и стентирования, позволяет достичь хороших результатов лечения в 68,8% случаев, при условии, что данный вид лечения применяется по строгим показаниям у больных с травмой легкой степени (Grade I, соответственно классификации Organ Injury Scaling System).

Выводы. На основании опыта лечения 60 пациенток проведена оценка эффективности лечения травм мочеточника с применение ЭУГ. Разработан способ интраоперационной оценки функциональной активности травмированного мочеточника при помощи электроуретерографии для определения зоны его резекции и соответственно вида реконструктивно-восстановительной операции (патент на корисну модель № 80891 від 10.06.2013 «Спосіб вибору тактики лікування травми сечоводу після гінекологічних операцій»). Оценивая отдаленные результаты лечения, следует отметить, что применение ЭУГ во время реконструктивно-восстановительных операций позволило уменьшить плохие результаты на 19% в сравнении с аналогичными операциями без применения этого метода. Это объясняется тем, что интраоперационная ЭУГ дает возможность объективно определить истинные границы функционально активного мочеточника и выполнить его резекцию в пределах здоровых тканей, что исключает формирование анастамоза с неполноценным в функциональном отношении мочеточником. В свою очередь эндоскопическая коррекция травм мочеточника, при помощи уретероскопии и стентирования, имеет высокую эффективность при условии, что применяется у больных с легкой степенью травмы (Grade I соответственно классификации Organ Injury Scaling System).

Перспективой дальнейших исследований станет изучение результатов эндоскопической коррекции травм мочеточника у больных с высокой степенью травмы (Grade II-III соответственно классификации Organ Injury Scaling System).

References

1. Morozov AV, Pavlenko KA. Pryamoy ureteroenteroanastomoz (vpered, v proshloe?). *Urologiya*. 2004; 4: 23–7. [Russian].
2. Mysko SYa. Yatrogennaya travma mochetochnika - optimalnyy vybor lecheniya. *Problemi bezperervnoyi medichnoyi osviti ta nauki*. 2011; 3: 80-5. [Russian].
3. Martov AG, Maslov SA, Salyukov RV, i dr. Rentgenoendoskopicheskoe lechenie povrezhdeniy mochetochnikov posle akushersko-ginekologicheskikh operatsiy. *Urologiya*. 2006; 1: 11-5. [Russian].
4. Stus VP, Moiseenko NN, Dubovskaya NV. Otdalennye rezultaty lecheniya artifitsialnykh povrezhdeniy mochetochnika vo vremya ginekologicheskikh i akusherskikh vmeshatelstv. *Urologiya*. 2014; 18 (2/69): 11-9. [Russian].
5. Martov AG, Gushchin BL, Ergakov DV, i dr. Endotomiya v lechenii striktur verkhnikh mochevykh putey. *Urologiya*. 2002; 5: 39-44. [Russian].
6. Hao P, Li W, Song C, Yan J, Song B, Li L. Clinical evaluation of double-pigtail stent in patients with upper urinary tract diseases: report of 2685 cases. *J Endourol*. 2008; 22 (l): 65-70. https://doi.org/10.1089/end.2007.0114.
7. *European Association of Urology Guidelines*. Arnhem (The Netherlands), 2008. 256 p.
8. Al-Awadi K, Kehinde EO, Al-Hunayan A, Al-Khayat A. Iatrogenic ureteric injuries: incidence, aetiological factors and the effect of early management on subsequent outcome. *Int Urol Nephrol*. 2005; 37 (2): 235-41. PMID: 16142549. DOI: 10.1007/s11255-004-7970-4.
9. Asian P, Brooks A, Drummond M, et al. Incidence and management of gynecological-related ureteric injuries. *J Obstet Gynaecol*. 1999; 39 (2): 178-81.
10. Trottmann M, Tritschler S, Graser A, Strittmatter F, Becker A, Haseke N, Stief CG. Injuries of the renal pelvis and ureter. Diagnosis and management. *Urologe A*. 2007; 46 (8): 927-34. PMID: 17628782. https://doi.org/10.1007/s00120-007-1373-y.
11. Castillo OA, Sanchez-Salas R, Vitagliano G, Diaz MA, Foneron A. Laparoscopy-assisted ureter interposition by ileum. *J Endourol*. 2008; 22 (4): 687-92. PMID: 18336074. doi: 10.1089/end.2007.0170.
12. Mendez LE. Iatrogenic injuries in gynecologic cancer surgery. *Surg Clin North Am*. 2001; 81: 897–923. PMID: 11551133. https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70173-0.
13. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Katsanos K, Kraniotis P, Kagadis GC, Constantinides C, Assimakopoulos K, et al. Ureteral injuries during gynecologic surgery: treatment with a minimally invasive approach. *J Endourol*. 2006; 20 (12): 1062-7. PMID: 17206903. https://doi.org/10.1089/end.2006.20.1062.
14. Park JH, Park JW, Song K, Jo MK. Ureteral injury in gynecologic surgery: a 5-year review in a community hospital. *Korean J Urol*. 2012; 53 (2): 120-5. PMID: 22379592. PMCID: PMC3285707. doi: 10.4111/kju.2012.53.2.120.
15. Ghozzi S, Khiari R, Mlik K, Hmidi M, Ktari M, Khouni. H, Hammami A, Fkih N,Hellel M, Ben Rais N. Ureteral injuries in gynaecologic surgery. *Tunis Med*. 2006; 84 (10): 617-20.
16. Gao JS, Leng JH, Lang JH, et al. Ureteral injury in gynecologic laparoscopies. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2004; 39 (5): 311-4.

УДК 616.62-001-089.5

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТРАВМ СЕЧОВОДУ ПРИ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ

Слободянюк Є. М.

Резюме. Частота пошкодження сечоводу при гінекологічних втручаннях за даними різних авторів складає 0,5–30%. Представлена робота присвячена поліпшенню результатів лікування травм сечоводу при акушерсько-гінекологічних операціях шляхом удосконалення методів хірургічної корекції. Матеріалом дослідження стали результати клінічних спостережень 60 пацієнток, яким виконана хірургічна корекція травми сечоводу. Результати лікування оцінювалися з урахуванням суб'єктивних та об'єктивних критеріїв за трибальною системою, як добрі, задовільні і незадовільні. Інтраопераційне застосування електроуретерографії під час реконструктивно-відновних операцій дозволило знизити погані результати на 19% в порівнянні з аналогічними операціями без застосування даного методу. Ендоскопічна корекція травм сечоводу за допомогою уретероскопії і стентування, має високу ефективність за умови, що застосовується у хворих з легким ступенем травми (Grade I, відповідно класифікації Organ Injury Scaling System).

Ключові слова: травма сечоводу, хірургічна корекція, гінекологічні операції, електроуретерографія.

UDC 616.62-001-089.5

Surgical Treatment of Ureteral Injuries during Gynecological Surgery

Slobodyanyuk E. N.

Abstract. The frequency of ureteral injury during gynecological interventions according to different authors is 0,5–30%. There is a great variety of surgical treatment methods of ureteral injuries, including using modern minimally invasive technologies. Type of surgery depends on the severity, extent and location of injury, and the general condition of the patient. But the truth borders of ureteral defeat often differ from the perceived visually,

which may cause failures of surgical correction. Intraoperative application of electroureterography can objectively determine the limits and in accordance defeat ureter level of resection.

The purpose of the study was to improve the results of ureteral injury treatment during obstetric-gynecological surgery by improving methods of surgical correction.

Materials and methods. This research includes the results of clinical observations of 60 patients who performed surgical correction of ureteral injury. The main group of patients is represented by 23 (38,3% ± 12,3) patients, whose injuries correction were performed by laparoscopic and classical "open" access using the electroureterography. 21 (35% ± 12,1) patients performed a similar surgery but without using electroureterography in the first control group of operative treatment. In the second control group 16 (26,7% ± 11,2) patients underwent ureteroscopy and installing JJ-stent. The mandatory condition here was absence of ureteral wall defect.

Results and discussion. The results of treatment were assessed considering the subjective and objective criteria by the system of three marks: good, satisfactory and unsatisfactory.

Among the 16 patients who performed ureteroscopy with ureteral stenting, the results of 11 (68,8% ± 22,7) patients were evaluated as good and five (31,2% ± 22,7) patients with satisfactory results correspondently. Bad results were not observed. This is connected with initial mild ureteral injury in this group of patients (Grade I, classifies Organ Injury Scaling System). Among 21 patients who performed laparoscopic surgery by open access without using electroureterography, only 8 (38,1% ± 20,7) patients had good results. 9 (42,9% ± 21,1) patients' results were evaluated as satisfactory, and 4 (19% ± 16,8) patients' results were regarded as bad. Among the 23 patients who had surgery using electroureterography, 20 (87% ± 13,7) patients had good results. 3 (13% ± 13,8) patients' results were evaluated as satisfactory. Bad results were not observed in this group.

Conclusions. Using the electroureterography intraoperative during the reconstructive operations has reduced the poor results by 19% compared to similar operations without using this method. This can be explained by the fact that intraoperative electroureterography makes it possible to determine objectively the true functionally active ureter borders and perform its resection within healthy tissue, which eliminates the formation of anastomosis with defective functionally. Moreover, endoscopic ureteral injury correction using ureteroscopy and stenting is highly effective if it is used in patients with mild injuries (Grade I, classifies Organ Injury Scaling System).

Keywords: ureteral injury, surgical correction, gynecological surgery, electroureterography.

Стаття надійшла 22.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.127
УДК 616.6-053.2-036.22-037-084:519.22/.25(477.54)

Сорокіна І. В.[1], Мирошниченко М. С.[1], Капустник Н. В.[1], Арсен'єв О. В.[2]

ПАТОЛОГІЯ ОРГАНІВ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ: ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ

[1] Харківський національний медичний університет, Україна
[2] Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
msmyroshnychenko@ukr.net

Для покращення медичної допомоги дітям з патологією органів сечовидільної системи необхідно проводити епідеміологічні дослідження, спрямовані на вивчення поширеності цих захворювань, виявлення факторів ризику з подальшим розрахунком прогнозу розвитку захворювань.

Метою дослідження було визначення факторів ризику та прогнозу розвитку патології органів сечовидільної системи у дитячого населення Харківської області.

Матеріалом дослідження була інформація щодо статі дитини, маси та довжини тіла дитини на момент народження, віку початку статевого життя матір'ю, наявності шкідливих звичок у батьків, характеру роботи батьків, наявності абортів в анамнезі у матерів, особливостей перебігу вагітностей та пологів, наявності геніальної та екстрагенітальної патології, отримана шляхом анкетування батьків, діти яких були здорові та хворі на різну патологію органів сечовидільної системи. Використовували статистичні методи дослідження.

У ході проведеного дослідження були виявлені фактори ризику розвитку патології органів сечовидільної системи у дітей Харківської області та на основі загальних дискримінантних моделей побудована статистично значуща модель прогнозування можливості розвитку у дітей патології органів даної системи, а також її характеру (вроджений чи набутий).

Ключові слова: фактори ризику, прогнозування, патологія органів сечовидільної системи, діти, Харківська область.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету на тему: «Патоморфологічні особливості формування плода та новонародженого під впливом патології матері» (№ державної реєстрації 0110U001805, 2010–2014 рр.) та «Вплив материнсько-плодової інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)» (№ державної реєстрації 0115U000987, 2015–2019 рр.).

Вступ. Хвороби органів сечовидільної системи (ОСВС) у дітей в даний час відносяться до актуальних проблем медичної науки та практики як в Україні, так і в різних країнах світу у зв'язку з високим рівнем поширеності в популяції, збільшенням їх частоти в структурі загальної захворюваності, високим ризиком розвитку ускладнень [2, 4, 9]. Хвороби нирок у дітей є однією з причин збільшення показника дитячої інвалідності [5].

Багато захворювань ОСВС у дітей виникають в періоді новонародженості або ще до народження дитини. Відомо, що пошкодження ОСВС, що виникли антенатально, можуть проявлятися не відразу після народження, а через роки і навіть десятиліття [2]. Проведені дослідження довели можливість пошкодження ОСВС плодів та новонароджених під впливом патологічних станів материнського організму [7].

Для покращення медичної допомоги дітям з патологією ОСВС необхідно проводити епідеміологічні, медико-соціальні та клініко-статистичні дослідження, спрямовані на вивчення поширеності цих захворювань, виявлення факторів ризику, що сприяють їх розвитку та прогресуванню. Також одним із шляхів вирішення питання покращення якості надання медичної допомоги дітям з патологією ОСВС є прогнозування її розвитку на підставі аналізу даних про стан здоров'я матері, перебіг вагітності та пологів, адже здоров'я матері багато в чому визначає формування росту та розвитку плода, його функціональні, а тому й адаптаційні можливості, а процес пологів, пред'являючи підвищені вимоги до організму плода, є свого роду індикатором його можливостей до адаптації й подальшого розвитку [8].

Метою дослідження стало визначення факторів ризику та прогнозу розвитку патології ОСВС у дитячого населення Харківської області.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом дослідження була інформація (стать дитини, маса та довжина тіла дитини на момент народження, вік початку статевого життя (ПСЖ) матір'ю, наявність шкідливих звичок у батьків, характер роботи батьків, наявність абортів в анамнезі у матері, особливості перебігу вагітності та пологів, наявність геніальної та екстрагенітальної патології (ГЕП) у матері), отримана шляхом опитування батьків, діти яких були госпіталізовані в нефрологічний центр Харківської обласної дитячої клінічної лікарні. Всього було госпіталізовано 662 дитини за період з 2012 по 2013 рр. у віці від 3 місяців до 16 років з такою патологією ОСВС, як вроджені вади розвитку ОСВС із вторинним хронічним пієлонефритом (n = 291), дисметаболічна нефропатія із вторинним хронічним пієлонефритом (n = 93), сечокам'яна хвороба із вторинним хронічним пієлонефритом (n = 69), гострий пієлонефрит (n = 47), міхурово-сечовідний рефлюкс із вторинним хронічним пієлонефритом (n = 34), хронічний гломерулонефрит (n = 32), нейрогенна дисфункція сечового міхура із вторинним хронічним пієлонефритом (n = 31), хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит (n = 29),

Таблиця 1 – Порівняння середніх і частот в групах I і II

Показник	Група I	Група II	p
Маса тіла дитини (г)	3439 ± 44,9	3227 ± 18,3	0,000
Довжина тіла дитини (см)	53,2 ± 0,23	50,8 ± 0,17	0,000
Вік ПСЖ матір'ю (роки)	18,9 ± 0,21	19,5 ± 0,13	0,1
Чоловіча стать	36 (49,3%)	190 (28,7%)	0,000
Жіноча стать	37 (50,7%)	472 (71,3%)	0,000
Куріння матері	1 (1,4%)	104 (15,7%)	0,000
Куріння батька	5 (6,9%)	138 (20,8%)	0,000
Куріння всі члени сім'ї	0	36 (5,4%)	0,000
Мати не працює	27 (37%)	352 (53,2%)	0,000
Розумовий характер роботи матері	36 (49,3%)	115 (17,3%)	0,000
Фізичний характер роботи матері	10 (13,7%)	195 (29,5%)	0,067
Батько не працює	17 (23,4%)	300 (45,3%)	0,000
Розумовий характер роботи батька	37 (50,7%)	111 (16,8%)	0,000
Фізичний характер роботи батька	19 (26%)	251 (37,9%)	0,061
Аборти відсутні	66 (90,4%)	350 (52,9%)	0,000
1 аборт	7 (9,6%)	138 (20,9%)	0,022
2 аборти	0	98 (14,8%)	0,000
3 аборти	0	47 (7,1%)	0,000
4 аборти	0	29 (4,4%)	0,000
УПЧВ відсутні	62 (84,9%)	238 (36%)	0,000
УПЧВ: ПН	1 (1,4)	167 (25,2%)	0,000
УПЧВ: ПЕ	1 (1,4%)	221 (33,4%)	0,000
УПЧВ: загроза переривання вагітності	1 (1,4%)	28 (4,2%)	0,38
УПЧВ: імуноконфлікт	1 (1,4%)	7 (1%)	0,73
УПЧП відсутні	73 (100%)	357 (53,9%)	0,000
УПЧП: відшарування плаценти	0	92 (13,9%)	0,000
УПЧП: АПД	0	187 (28,2%)	0,000
УПЧП: розрив промежини	0	26 (3,9%)	0,164
ГЕП відсутня	64 (87,7%)	379 (57,3%)	0,000
ГЕП: хвороби органів дихання	1 (1,4%)	50 (7,6%)	0,084
ГЕП: хвороби крові	1 (1,4%)	36 (5,4%)	0,22
ГЕП: ХСВС	0	108 (16,3%)	0,0004
ГЕП: хвороби ендокринної системи	1 (1,4%)	57 (8,6%)	0,051
ГЕП: хвороби серцево-судинної системи	1 (1,4%)	14 (2,1%)	0,99
ГЕП: хвороби шлунково-кишкового тракту	2 (2,7%)	10 (1,5%)	0,764
ГЕП: хвороби печінки, жовчного міхура та підшлункової залози	3 (4,1%)	8 (1,2%)	0,153

гострий гломерулонефрит (n = 13), токсико-інфекційна нефропатія (n = 12), гострий цистит (n = 8), гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (n = 3).

Запропоноване дослідження проводилося в два етапи. На першому етапі з метою визначення факторів ризику та прогнозу розвитку патології ОСВС було сформовано дві групи: група I – здорові діти (n = 73), які перебували на обліку в дитячому поліклінічному відділенні Ізюмської центральної міської лікарні, батьки яких надали відповідну інформацію; група II – діти з вищезазначеною патологією ОСВС. На другому етапі з метою визначення прогнозу розвитку вродженої чи набутої патології ОСВС усі 662 випадки з патологією ОСВС у дітей були розділені на дві групи: група I – діти з вродженою патологією ОСВС (n = 291); група II – діти з набутою патологією ОСВС (n = 371).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Батьки кожного пацієнта підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

З метою визначення значущості відмінностей в групах використовувався t-критерій Стьюдента (інтервальні показники) і критерій χ2 (номінальні показники). Для прогнозування розвитку патології ОСВС у дітей застосовано методи узагальненого дискримінантного аналізу. Відмінності вважалися значущими при рівні p < 0,05. Статистичні розрахунки проводили, використовуючи програму «Statistic Soft 6.0».

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення факторів ризику розвитку різних захворювань, як відомо, дає змогу більш ефективно проводити профілактичні та лікувальні заходи на ранніх етапах розвитку захворювань, попередити формування ускладнень і незворотних змін у дітей старших вікових груп і дорослих [3].

На першому етапі запропонованого дослідження при аналізі зазначених в **таблиці 1** показників в групах I та II було встановлено, що факторами ризику розвитку патології ОСВС у дитячого населення Харківської області є знижена маса та довжина тіла дитини при народженні, жіноча стать дитини, куріння батьків, безробіття батьків, наявність абортів в анамнезі у матері, наявність у матері ускладнень під час вагітності (УПЧВ) (плацентарна недостатність (ПН) та прееклампсія (ПЕ)) та ускладнень під час пологів (УПЧП) (відшарування плаценти та аномалії пологової діяльності (АПД)), генітальної та екстрагенітальної патології (ГЕП) (хвороби сечовидільної системи (ХСВС)) [6].

Як видно з **таблиці 1**, для подальшої класифікації залишилося 2 інтервальних та 8 номінальних (на 21 рівні) показників, що значимо відрізняються. Щоб не втратити при аналізі спостереження, де рівні деяких показників значуще не відрізняються, необхідно перетворити номінальні показники в дихотомічні. Таким чином, для подальшого статистичного аналізу були використані 2 інтервальних та 20 дихотомічних показників.

Таблиця 2 – Стандартизовані коефіцієнти дискримінантної /функції

Змінна	Функція
Вільний член	0,000
УПЧВ×УПЧП	–0,972
Куріння матері × УПЧВ	0,381
ГЕП	–0,259

Таблиця 3 – Коефіцієнти факторної структури

Змінна	Функція
Вільний член	
УПЧВ × УПЧП	–0,89
Куріння матері × УПЧВ	0,13
ГЕП	– 0,33

Для вирішення завдання прогнозування були обрані загальні моделі дискримінантного аналізу, які, як відомо, поряд з іншими перевагами враховують й ефекти взаємодії предикторів [1].

Методом послідовного відбору з числа показників та ефектів їх взаємодії були визначені змінні дискримінантної функції. При цьому значення статистики Уілкса для дискримінантної функції було Λ = 0,231 при χ^2 = 1071,9 (p < 0,000), що означає статистичну значущість знайденої дискримінантної функції. Велике значення Λ вказує лише на те, що центроїди груп розділені, але слабо відрізняються один від одного за ступенем розкиду всередині груп. Про внесок змінних в дискримінацію можна судити за величиною стандартизованих коефіцієнтів при змінних в дискримінантній функції (**табл. 2**).

Як видно з **таблиці 2**, найбільший внесок у дискримінацію дає змінна «УПЧВ × УПЧП», потім «Куріння матері × УПЧВ» і «ГЕП». Подібні висновки випливають і зі значень коефіцієнтів факторної структури, які показують, наскільки тісно пов'язані (корелюють) окремі змінні і дискримінантна функція (**табл. 3**).

Класифікацію об'єктів по групам здійснювали після обчислення класифікаційних функцій для кожної групи. При цьому у об'єкта (дитини) прогнозувалася та група, чия кваліфікаційна функція була найбільшою. Для обраних дискримінантних змінних були побудовані наступні класифікаційні функції для групи I ($F_к$) і групи II ($F_{пат}$):

$$F_к = -4,67 + 5,66 \times УПЧВ \times УПЧП - 1,94 \times \text{куріння матері} \times УПЧВ + 3,45 \times ГЕП;$$

$$F_{пат} = -1,51 + 0,95 \times УПЧВ \times УПЧП + 0,88 \times \text{куріння матері} \times УПЧВ + 2,46 \times ГЕП,$$

де УПЧВ – 1 (немає), 0 (є); УПЧП – 1 (немає), 0 (є); ГЕП – 1 (немає), 0 (є); куріння матері – 1 (є), 0 (немає).

Порядок предикторів у класифікаційних функціях відповідає їх ступеню важливості для класифікації. Враховуючи, що є тільки дві групи для класифікації, то процедуру розрахунку було спрощено, розглядаючи не самі класифікаційні функції, а їх різницю, тобто:

$$\Delta F_1 = 3{,}2 - 4{,}7 \times \text{УПЧВ} \times \text{УПЧП} + 2{,}8 \times \text{куріння матері} \times \text{УПЧВ} - \text{ГЕП}.$$

Таким чином, в тих випадках, коли $\Delta F_1 > 0$, у дитини є висока ймовірність розвитку різної патології ОСВС, а якщо $\Delta F_1 < 0$, то у дитини патологія даної системи не виникне.

На другому етапі при порівнянні показників в групах I та II (**табл. 4**) серед значимо різних для двох груп показників залишилося 3 інтервальних і 12 дихотомічних показників.

Таблиця 4 – Порівняння середніх і частот в групах I і II

Показник	Група I	Група II	p
Маса тіла дитини (г)	3031 ± 28,1	3381 ± 21	0,000
Довжина тіла дитини (см)	49 ± 0,33	52,2 ± 0,13	0,000
Вік ПСЖ матір'ю (роки)	21,5 ± 0,2	17,9 ± 0,11	0,000
Чоловіча стать	73 (25,1%)	117 (31,5%)	0,0686
Жіноча стать	218 (74,9%)	254 (68,5%)	0,0686
Куріння матері	61 (21%)	44 (11,9%)	0,0015
Куріння батька	67 (23%)	71 (19,1%)	0,22
Куріння всі члени сім'ї	15 (5,2%)	21 (5,7)	0,775
Мати не працює	150 (51,6%)	202 (54,6%)	0,458
Розумовий характер роботи матері	52 (17,9%)	63 (17%)	0,765
Фізичний характер роботи матері	89 (30,6%)	106 (28,6%)	0,573
Батько не працює	136 (46,7%)	164 (44,2%)	0,516
Розумовий характер роботи батька	43 (14,8%)	68 (18,3%)	0,223
Фізичний характер роботи батька	112 (38,5%)	139 (37,5%)	0,788
Аборти відсутні	117 (40,2%)	233 (62,8%)	0,000
1 аборт	77 (26,5%)	61 (16,4%)	0,0017
2 аборти	58 (20%)	40 (10,8%)	0,001
3 аборти	25 (8,6%)	22 (5,9%)	0,187
4 аборти	14 (4,8%)	15 (4%)	0,633
УПЧВ відсутні	87 (29,9%)	151 (40,7%)	0,039
УПЧВ: ПН	83 (28,5%)	84 (22,6%)	0,044
УПЧВ: ПЕ	112 (38,5%)	109 (29,4%)	0,0138
УПЧВ: загроза переривання вагітності	9 (3,1%)	19 (5,1%)	0,192
УПЧВ: імуноконфлікт	0	7 (1,9%)	0,051
УПЧВ: ПН	123 (42,3%)	234 (63,1%)	0,000
УПЧВ: ПЕ	61 (21%)	31 (8,4%)	0,000
УПЧВ: загроза переривання вагітності	96 (33%)	91 (24,5%)	0,016
УПЧВ: імуноконфлікт	11 (3,8%)	15 (4%)	0,863
УПЧП відсутні	123 (42,3%)	234 (63,1%)	0,000
УПЧП: відшарування плаценти	61 (21%)	31 (8,4%)	0,000
УПЧП: АПД	96 (33%)	91 (24,5%)	0,016
УПЧП: розрив промежини	11 (3,8%)	15 (4%)	0,863
ГЕП відсутня	140 (48,1%)	239 (64,4%)	0,000
ГЕП: хвороби органів дихання	23 (7,9%)	27 (7,3%)	0,762
ГЕП: хвороби крові	11 (3,8%)	25 (6,7%)	0,09
ГЕП: ХСВС	75 (25,8%)	33 (8,9%)	0,000
ГЕП: хвороби ендокринної системи	31 (10,7%)	26 (7%)	0,098
ГЕП: хвороби серцево-судинної системи	4 (1,4%)	10 (2,7%)	0,231
ГЕП: хвороби шлунково-кишкового тракту	4 (1,4%)	6 (1,6%)	0,947
ГЕП: хвороби печінки, жовчного міхура та підшлункової залози	3 (1%)	5 (1,4%)	0,991

Використовуючи загальні моделі дискримінантного аналізу та метод послідовного відбору змінних, була отримана статистично значуща дискримінантна функція з 9 змінними. Значення статистики Уілкса для неї Λ = 0,303 при χ^2 = 639,35 (p < 0,000).

Наведені в **таблиці 5** значення стандартизованих коефіцієнтів дискримінантної функції показують, що найбільший внесок у дискримінацію вносять змінні ПСЖ (−0,738), маса тіла дитини (0,406) і ГЕП ХСВС (−0,335), а найменший − УПЧВ ПЕ×УПЧП АПД (−0,032), УПЧВ ПН×УПЧП (− 0,059).

Таблиця 5 – Стандартизовані коефіцієнти дискримінантної функції

Змінна	Функція
Вільний член	0,000
Маса тіла дитини	0,406
ПСЖ	−0,738
Куріння матері × УПЧВ ОБ	−0,208
Аборти	0,159
Аборти × УПЧП АПД	0,229
УПЧВ ПН × УПЧП	−0,059
УПЧВ ПЕ × УПЧП АПД	−0,032
УПЧП	−0,246
ГЕП ХСВС	−0,335

Таблиця 6 – Коефіцієнти факторної структури

Змінна	Функція
Вільний член	0,000
Маса тіла дитини	0,456
ПСЖ	−0,759
Куріння матері × УПЧВ ОБ	−0,143
Аборти	0,264
Аборти × УПЧП АПД	0,094
УПЧВ ПН × УПЧП	−0,138
УПЧВ ПЕ × УПЧП АПД	−0,125
УПЧП	−0,246
ГЕП ХСВС	−0,267

В такій же послідовності розташовані і коефіцієнти факторної структури (**табл. 6**), які показують значення парних кореляцій між змінними і дискримінантною функцією. Чим більше коефіцієнт кореляції, тим вагоміший внесок змінної в дискримінацію.

Класифікація вродженої або набутої патології ОСВС у дитини здійснювалася після обчислення класифікаційних функцій для груп I та II. При цьому у дитини прогнозувалася та патологія, чия кваліфікаційна функція була найбільшою. Якщо враховувати тільки головні ефекти в класифікації, то ці функції в групах I ($F_{вр}$) і II ($F_{наб}$) можна представити у вигляді:

$$F_{вр} = -62,84 + 3,2 \times ПСЖ + 0,0175 \times \text{маса тіла дитини} + 2,15 \times ГЕП\ ХСВС + 3,24 \times \text{аборти} + 3,43 \times \text{куріння матері} \times УПЧВ\ ОБ + 1,89 \times УПЧП - 2,68 \times \text{аборти} \times УПЧП\ АПД + 1,51 \times УПЧВ\ ПЕ \times УПЧП\ АПД - 0,2 \times УПЧВ\ ПН \times УПЧП;$$

$$F_{наб} = -58,74 + 2,73 \times ПСЖ + 0,0191 \times \text{маса тіла дитини} + 0,624 \times ГЕП\ ХСВС + 3,8 \times \text{аборти} + 2,53 \times \text{куріння матері} \times УПЧВ\ ОБ + 1,36 \times УПЧП - 1,68 \times \text{аборти} \times УПЧП\ АПД + 0,26 \times УПЧВ\ ПЕ \times УПЧП\ АПД - 0,1 \times УПЧВ\ ПН \times УПЧП,$$

де ПСЖ – роки; маса тіла дитини – г; ГЕП ХСВС – 1 (є), 0 (немає); аборти – 1 (немає), 0 (є); куріння матері – 1 (є), 0 (немає); УПЧВ – 1 (немає), 0 (є); УПЧП – 1 (немає), 0 (є); УПЧВ ПЕ – 1 (є), 0 (немає); УПЧП АПД – 1 (є), 0 (немає); УПЧВ ПН – 1 (є), 0 (немає).

Порядок предикторів в класифікаційних функціях відповідає їх ступеню важливості для класифікації. Процедуру розрахунку було спрощено, розглядаючи не самі класифікаційні функції, а їх різницю, тобто:

$$\Delta F_2 = -4,1 + 0,475 \times ПСЖ - 0,0016 \times \text{маса тіла дитини} + 1,53 \times ГЕП\ ХСВС - 0,75 \times \text{аборти} + 0,9 \times \text{куріння матері} \times УПЧВ + 0,53 \times УПЧП - \text{аборти} \times УПЧП\ АПД + 1,25 \times УПЧВ\ ПЕ \times УПЧП\ АПД - 0,1 \times УПЧВ\ ПН \times УПЧП.$$

Таким чином доведено, що в тих випадках, коли $\Delta F_2 > 0$, у дитини є велика ймовірність розвитку вродженої патології ОСВС, а якщо $\Delta F_2 < 0$, то − набутої патології даної системи.

Висновки

1. Факторами ризику розвитку патології органів сечовидільної системи у дитячого населення Харківської області є знижена порівняно з фізіологічною нормою маса та довжина тіла дитини при народженні, жіноча стать дитини, куріння та безробіття батьків, наявність абортів в анамнезі у матері, наявність у матері ускладнень під час вагітності (плацентарної недостатності та прееклампсії) та пологів (відшарування плаценти та аномалій пологової діяльності), генітальної та екстрагенітальної патології (хвороб органів сечовидільної системи).
2. На основі загальних дискримінантних моделей побудована статистично значуща модель прогнозування можливості розвитку у дітей вродженої чи набутої патології органів сечовидільної системи. Даний спосіб має високу точність прогнозування. Відмінною особливістю даного способу є використання не самих показників, а ефектів їх взаємодії.
3. Запропонований нами спосіб прогнозу можна використовувати після пологів або після виписки дитини з пологового будинку з метою віднесення даної дитини до групи ризику щодо розвитку вродженої або набутої патології органів сечовидільної системи, визначення тактики подальшого спостереження, а також обсягу лікувальних та профілактичних заходів.

Перспективою подальших досліджень є впровадження запропонованої моделі в практику та розробка бальної системи на основі загальних моделей дискримінантного аналізу з метою прогнозування розвитку патології органів сечовидільної системи у дітей.

References

1. Halafjan AA. *Sovremennye statisticheskie metody medicinskih issledovanij*. M: Izdatel'stvo LKI, 2008. 320 s. [Russian].
2. Ignatova MS. Aktual'nye problemy nefrologii detskogo vozrasta v nachale XXI veka. *Pediatrija*. 2007; 86 (6): 6-13. [Russian].
3. Marushko RV. Faktory ryzyku ta prognozuvannja rozvytku funkcional'nyh i hronichnyh zapal'nyh zahvorjuvan' kyshechnyku v ditej rann'ogo viku. *Perinatologija i pediatrija*. 2014; 1 (57): 51−5. [Ukrainian].
4. Muratov GR, Kolibaeva TF, Gonchar' MA, Sorokina IV, Miroshnichenko MS. Nozologicheskaja struktura patologi organov mochevoj sistemy u detskogo naselenija Har'kovskoj oblasti. *Problemy bezperervnoi' medychnoi' nauky ta praktyky*. 2016; 3: 22−8. [Russian].
5. Ruda VI. Riven' invalidnosti pry zahvorjuvannjah organiv sechovydil'noi' systemy u ditej Hmel'nyc'koi' oblasti. *Sovremennaja pediatrija*. 2015; 4 (68): 53−6. [Ukrainian].
6. Sorokina IV, Markovskij VD, Borzenkova IV, Miroshnichenko MS, Pliten' ON. Morfologicheskie osobennosti glomerul'jarnogo apparata pochek plodov i novorozhdennyh pri dejstvii razlichnoj gipoksii v jeksperimente. *Morfologija*. 2016; 10 (3): 267−72. [Russian].
7. Sorokina IV, Miroshnichenko MS, Kapustnik NV, Arsen'ev AV. Faktory riska razvitija patologii organov mochevydelitel'noj sistemy u detej Har'kovskoj oblasti. *Liky Ukrai'ny pljus*. 2017; 3 (32): 12−3. [Russian].
8. Zhidkova OB, Kurzina EA, Ivanov DO, Petrenko JuV. Vozmozhnosti prognozirovanija razvitija kriticheskih sostojanij u novorozhdennyh v zavisimosti ot sostojanija zdorov'ja materi. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2012; 4 (40): 213−6. [Russian].
9. Kaspar CDW, Bholah R, Bunchman TE. A review of pediatric chronic kidney disease. *Blood Purification*. 2016; 41: 211−7. PMID: 26766175. DOI: 10.1159/000441737.

УДК 616.6-053.2-036.22-037-084:519.22/.25(477.54)

ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ

Сорокина И. В., Мирошниченко М. С., Капустник Н. В., Арсеньев А. В.

Резюме. Для улучшения медицинской помощи детям с патологией органов мочевыделительной системы необходимо проводить эпидемиологические исследования, направленные на изучение распространенности этих заболеваний, выявление факторов риска с последующим расчетом прогноза развития заболеваний.

Целью исследования было определение факторов риска и прогноза развития патологии органов мочевыделительной системы у детского населения Харьковской области.

Материалом исследования была информация о поле ребенка, массе и длине тела ребенка на момент рождения, возрасте начала половой жизни матерью, наличии вредных привычек у родителей, характере работы родителей, наличии абортов в анамнезе у матерей, особенностях течения беременностей и родов, наличии гениальной и экстрагенитальной патологии, полученная путем анкетирования родителей, имевших здоровых детей и детей с различной патологией органов мочевыделительной системы. Использовали статистические методы исследования.

Выводы. В ходе проведенного исследования были выявлены факторы риска развития патологии органов мочевыделительной системы у детей Харьковской области и на основе общих дискриминантных моделей построена статистически значимая модель прогнозирования возможности развития у детей патологии органов данной системы, а также ее характера (врожденный или приобретенный).

Ключевые слова: факторы риска, прогнозирования, патология органов мочевыделительной системы, дети, Харьковская область.

UDC 616.6-053.2-036.22-037-084:519.22/.25(477.54)

Children Urinary System Organs Pathology in Kharkiv Region: Risk Factors and Development Prognosis

Sorokina I. V., Myroshnychenko M. S., Kapustnyk N. V., Arseniev O. V.

Abstract. Urinary system organs diseases in children relate to the actual problems of medical science and practice in Ukraine and other countries of the world. It is very important to conduct the epidemiological researches aimed at studying the prevalence of these diseases, identifying risk factors with the further calculation of the diseases development prognosis. This will help improve the medical care of children with urinary system organs pathology.

The purpose of the study was to determine the risk factors and the prognosis of the urinary system organs diseases in the children of Kharkiv region.

The material of the study included information about the child sex, weight and length of the child's body at birth, age of his/her mother's sexual life beginning, parents' bad habits, nature of parents work, abortions in his/her mother's anamnesis, characteristics of the course of pregnancy and parturition, genital and extragenital pathology in mothers, etc. This information was obtained by questioning the parents whose children were healthy and have different urinary system organs diseases. Statistical methods of investigation were used.

The authors found that the risk factors for the development of urinary system organs pathology in the children of Kharkiv region were decreased in comparison with physiological norm weight and length of a child's body at birth, smoking and unemployment of their parents, abortions in mothers' anamnesis, complications during pregnancy (placental insufficiency and preeclampsia) and parturition (detachment of placenta and abnormalities in labor), genital and extragenital pathology (urinary system organs diseases). On the basis of general discriminant models, we constructed a statistically significant model for forecasting the possibility of congenital or acquired pathology of the urinary system organs development in children. This method has a high accuracy of prognosis.

The proposed method of prognosis can be used after the childbirth or after a child's discharge from the hospital with the purpose of assigning this child to the risk group for the development of congenital or acquired pathology of the urinary system, determining the further observation tactics, as well as the medical and preventive measures volume.

Conclusions. In the course of the study, the risk factors for the development of the children urinary system pathology in Kharkiv region were identified. On the basis of general discriminant models, we constructed a statistically significant model for predicting the developmental pathology of this system's organs, as well as its nature (congenital or acquired).

Keywords: risk factors, prognosis, pathology of the urinary system organs, children, Kharkiv region.

Стаття надійшла 20.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.134
УДК 617.51-001.4

Царев А. В.

ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»
Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Днепр, Украина

resuscitation9@gmail.com

В работе представлены результаты изучения переносимости и безопасности использования терапевтической гипотермии (2 группа, n = 12) у пациентов с тяжелой ЧМТ, в сравнении с группой контроля (1 группа, n = 12). Не было выявлено межгрупповых различий частоты использования вазопрессорной поддержки: 41,7% и 33,3% в 1-й и 2-й группах пациентов соответственно. Выявлено достоверное увеличение суточного диуреза на этапе 24 часов в группе с применением терапевтической гипотермии (1991,6 ± 160,5 мл/сут.) по сравнению с контрольной группы (1738,3 ± 264,8 мл/сут.) ($p < 0,05$), что было обусловлено необходимостью проведения инфузии 4 ºС 0,9% раствора NaCl для индукции терапевтической гипотермии. Об этом свидетельствовал больший объем инфузионной терапии во 2 группе (2504,1 ± 110,7 мл/сут.) в сравнении с 1 группой (1718,333 ± 205,0 мл/сут.) ($p < 0,05$). Аналогичное увеличение диуреза во 2 группе было зарегистрировано и на этапе 48 часов: 1908,3 ± 125,5 мл/сут. в сравнении с 1633,3 ± ± 228,5 мл/сут. у пациентов 1 группы, что объяснялось возникновением холодового диуреза. В связи с чем, для поддержания эуволемии, использовался больший объем инфузионной терапии: 1708,3 ± ± 180,1 мл/сут и 1479,167 ± 108,8 мл/сут. во 2-й и 1-й группе пациентов соответственно ($p < 0,05$). Осложнений при применении терапевтической гипотермии выявлено не было.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, терапевтическая гипотермия, интенсивная терапия.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР «Определение оптимальных методов анестезии и обеспечения периоперационного периода в различных областях хирургии, разработка новых подходов к интенсивной терапии пациентов в критических состояниях, на основании изучения патофизиологических изменений гомеостаза», № гос. регистрации 0117U004203

Вступление. В настоящее время терапевтическая гипотермия (ТГ) рассматривается как наиболее многообещающий физический метод нейропротекторной защиты головного мозга. В последние годы международной консенсусной конференцией предложена концепция целевого температурного менеджмента (Target Temperature Management). Профиль целевого температурного менеджмента включает в себя три различные фазы: 1) индукция; 2) поддержание; 3) реверсия – возврат к температурному статусу, поддерживаемому внутренним физиологическим контролем [4, 6].

Гипотермия снижает скорость церебрального потребления кислорода на 5% при снижении Tco на каждый 1 ºС. При тяжелой ЧМТ снижение Tco на 1 ºС позволяет снизить на 5,9% потребление энергии головным мозгом. Низкие температуры также предотвращают повышенную проницаемость гематэнцефалического барьера за счет ингибирования матрикса металлопротеиназами и предохранения протеинов базального слоя [1, 4, 5].

Активно проводятся исследования ТГ при ЧМТ, так было показано, что ТГ применяемая с целью снижения внутричерепной гипертензии, способна улучшить исходы у пациентов с ЧМТ, при этом была выявлена взаимосвязь длительности лечебной гипотермии и скорости согревания с исходами [7]. Продемонстрировано благоприятное влияние ТГ (33 ºС) длительностью 72 часов, с последующим медленным согреванием на исход ЧМТ, в виде снижения уровня летальности на 18%, а также улучшения неврологического исхода на 35% по сравнению с нормотермическими пациентами с ЧМТ в группе контроля [3].

Цель исследования: изучение переносимости и безопасности терапевтической гипотермии в комплексе интенсивной терапии у пациентов с тяжелой ЧМТ, в сравнении с группой контроля.

Объект и методы исследования. Нами были обследованы 24 пациента в возрасте от 20 до 66 лет с диагнозом тяжелая черепно-мозговая

травма, которым проводилась интенсивная терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) политравмы КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова».

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: I (n = 12) – данным пациентам осуществлялся стандартный комплекс интенсивной терапии, согласно последних рекомендаций «Руководства по лечению тяжелой черепно-мозговой травмы – 2016» (Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition) в условиях реанимационного отделения стационара [2];

II группа (n = 12) – в стандартный комплекс интенсивной терапии была включена терапевтическая гипотермия с использованием неинвазивной технологии охлаждения с помощью гипотерма «Blanketrol-II» (CSZ, США) для достижения целевого значения температуры ядра тела – 34,5 ºС. Гипотерм «Blanketrol-II» конструктивно имеет возможность подключения 3-х одеял в которых циркулирует охлажденная вода. Одеяла при проведении ТГ располагаются над и под пациентом. Аппарат «Blanketrol-II» автоматически обеспечивает достижение и поддержание целевой температуры, путем обратной связи, а также осуществляет динамический мониторинг температуры тела (ядра) пациента, воды в одеяле и заданных параметров.

Были определены следующие показания к проведению ТГ: первые 24 часа с момента получения тяжелой ЧМТ (как с проведением так без проведения оперативного нейрохирургического вмешательства), исходный уровень неврологического дефицита, который оценивался по шкале ком Глазго, в диапазоне 5–7 баллов (что соответствовало коме 1–2 степени).

Критериями исключения были: возраст ≤18 лет, уровень неврологического статуса по шкале ком Глазго ≥8 и ≤4 баллов на момент начала исследования, беременность, рефрактерная артериальная гипотензия с использованием высоких доз вазопрессоров.

Индукция терапевтической гипотермии проводилась внутривенной капельной максимально быстрой инфузией 4 ºС 0,9% раствора NaCl в дозе 30 мл/кг массы тела (но не более 2500 мл), с последующим поддержанием ТГ гипотермом «Blanketrol - II» через одеяла с циркулирующей холодной водой. В фазе индукции проводилась аналгоседация и фармакологическое предупреждение развития холодовой дрожи по следующей схеме:

1) Пропофол в дозе 20–50 мкг/кг/мин. внутривенно через перфузор, в случае гемодинамической стабильности. В случае отсутствия толерантности АД к введению препарата или исходной гемодинамической нестабильности, в качестве альтернативы использовали комбинацию тиопентала натрия и натрия оксибутирата;

2) Непрерывная инфузия фентанила в дозе 25–100 мкг/ч через перфузор;

3) При продолжающейся холодовой дрожи, несмотря на вышеуказанную медикацию – внутривенный болюс 10–20 мг сибазона;

4) Сульфат магния 2–4 г внутривенно капельно;

5) Норкурон 0,1 мг/кг внутривенно болюсно.

Длительность поддержания целевого значения Тсо при проведении терапевтической гипотермии у всех пациентов составляла 24 часа, с последующей реверсией к температурному статусу, поддерживаемому внутренним физиологическим контролем. Скорость согревания была 0,3 ºС/час, до достижения Тсо 36,5 ºС.

Пациентам обеих групп проводилась механическая вентиляция легких через эндотрахеальную трубку.

Указанные группы были репрезентативными по основным клиническим и половозрастным характеристикам (**табл. 1**).

У всех пациентов оценивались такие показатели как АД систолическое (АДсист.), АД диастолическое (АДдиаст.), среднее артериальное давление (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), Тсо и уровень неврологического дефицита по шкале ком Глазго. Анализировали частоту использования вазопрессорной поддержки в 1–2 сутки, объем диурез и объем инфузионной терапии на этапах 24 и 48 часов проведения интенсивной терапии.

От каждого человека получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства

Таблица 1 – Характеристика пациентов в группах исследования

Показатели	I группа (n = 12)	II группа (n = 12)	P
Возраст, лет	38,6 ± 9,46	39,3 ± 8,77	0,19
Соотношение мужчины / женщины, n	11/1	10/2	0,27
АДсист. исходно, мм рт.ст.	140,83 ± 10,37	134 ± 13,81	0,10
АДдиаст. исходно, мм рт.ст.	83,33 ± 4,72	80 ± 7,07	0,18
Среднее АД исходно, мм рт. ст.	103,05 ± 6,31	98,61 ± 9,47	0,10
ЧСС исходно, уд./мин.	85,33 ± 15,34	84,08 ± 12,02	0,41
Температура ядра тела исходно, °С	36,5 ± 0,38	36,45 ± 0,45	0,10
Исходная оценка по шкале ком Глазго, баллы	6,41 ± 0,75	6,33 ± 0,74	0,39

Таблица 2 – Объем инфузионной терапии и использование вазопрессорной поддержки

Показатели	1 группа (n = 12)	2 группа (n = 12)	P
Использование вазопрессорной поддержки, n	5	4	0,34
Диурез, мл/сут.: 24 часа 48 часов	 1738,3 ± 264,8 1633,3 ± 228,5	 1991,6 ± 160,5* 1908,3 ± 125,5*	 0,006 0,001
Объем инфузионной терапии, мл/сут.: 24 часа 48 часов	 1718,333 ± 205,0 1479,167 ± 108,8	 2504,1 ± 110,7* 1708,3 ± 180,1*	 0,00001 0,0007

Примечание: * достоверность различий показателей между группами (p < 0,05).

Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием табличного процессора LibreOffice.org (версия 5.3.5.1.) и статистических онлайн калькуляторов (http://www.socscistatistics.com).

Результаты исследований и их обсуждение. При оценке показателей на момент включения пациентов в исследование, нами не было выявлено достоверных межгрупповых различий исходного уровня неврологического дефицита, уровня АДсист., АДдиаст., САД, ЧСС и Тсо (**табл. 1**).

В результате проведенного исследования, не было выявлено достоверных межгрупповых различий частоты использования в процессе интенсивной терапии вазопрессорной поддержки с целью достижения целевых значений гемодинамики: 41,7% и 33,3% в первой и второй группах соответственно (**табл. 2**). Это указывало на хорошую переносимость технологии терапевтической гипотермии, использование которой не ассоциировалось с развитием гемодинамической нестабильности у пациентов.

При анализе объема суточного диуреза было выявлено достоверное его увеличение в группе с применением терапевтической гипотермии на этапе 24 часов, по сравнению с пациентами контрольной группы (p < 0,05). Увеличение диуреза на данном этапе было обусловлено необходимостью у пациентов второй группы исследования для индукции терапевтической гипотермии проведения инфузии 4 ºС 0,9% раствора NaCl в дозе 30 мл/кг массы тела. О чем свидетельствовал достоверно больший объем инфузионной терапии на этапе 24 часов в группе пациентов с применением терапевтической гипотермии (p < 0,05). При этом необходимо отметить, что у ряда пациентов этой же группы, которым было проведено ургентное нейрохирургическое вмешательство по поводу удаления эпидуральной либо субдуральной гематомы, объем инфузии 4 ºС 0,9% раствора NaCl был значительно меньшим. Это было обусловлено тем, что они поступали с исходно более низкими значениями Тсо и в связи с чем у данных пациентов более быстро достигалась целевая температура.

Аналогичная динамика была выявлена и на этапе 48 часов наблюдения. Так, в группе пациентов с использованием терапевтической гипотермии было выявлено достоверное увеличение объема диуреза (p < 0,05). Это было связано с развитием, так называемого холодового диуреза в процессе поддержания терапевтической гипотермии. В связи с чем, проводилось восполнение объема жидкости для поддержания эуволемии, что отражалось достоверно более большим объемом инфузионной терапии в группе пациентов которым проводилась терапевтическая гипотермия, в сравнении с контрольной группой. Каких либо осложнений при индукции и поддержании терапевтической гипотермии выявлено не было. Также, не было зарегистрировано случаев развития почечной дисфункции у пациентов второй группы, что отслеживалось до момента выписки пациентов из лечебного учреждения.

Необходимо отметить, что на момент выписки из лечебного учреждения летальных исходов не было ни в одной группе обследованных пациентов.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствовали о хорошей переносимости и безопасности использованного с целью нейропротекции способа терапевтической гипотермии в комплексе интенсивной терапии тяжелой ЧМТ.

Выводы

1. Не было выявлено достоверных межгрупповых различий частоты использования в процессе интенсивной терапии вазопрессорной поддержки которая составляла 41,7% и 33,3% в первой и второй группах пациентов соответственно.
2. Выявлено достоверное увеличение объема суточного диуреза на этапе 24 часов в группе с применением терапевтической гипотермии (1991,6 ± 160,5 мл/сут.) по сравнению с пациентами контрольной группы (1738,3 ± 264,8 мл/сут.) (p < 0,05), что было обусловлено необходимостью проведения инфузии 4 ºС 0,9% раствора NaCl для индукции терапевтической гипотермии. Об этом свидетельствовал достоверно больший

объем инфузионной терапии в группе пациентов с применением терапевтической гипотермии (2504,1 ± 110,7 мл/сут.) в сравнении с контрольной группой (1718,333 ± 205,0 мл/сут.) ($p < 0,05$).

3. Аналогичная динамика увеличения диуреза в группе с применением терапевтической гипотермии была зарегистрирована и на этапе 48 часов: 1908,3 ± 125,5 мл/сут. в сравнении с 1633,3 ± ± 228,5 мл/сут. у пациентов контрольной группы. Данные изменения носили достоверный характер и объяснялись возникновением холодового диуреза. В связи с чем, для поддержания эуволемии, использовался достоверно более больший объем инфузионной терапии в группе пациентов с проведением терапевтической гипотермии (1708,3 ± 180,1 мл/сут.), в сравнении с контрольной группой (1479,167 ± 108,8 мл/сут.) ($p < 0,05$).
4. Осложнений в группе пациентов с применением терапевтической гипотермии выявлено не было.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшие исследования будут сосредоточены на изучение влияния целевого температурного менеджмента у пациентов с тяжелой ЧМТ с целевой Tco 34,5 ºС на изменения сердечного ритма и частоту развития аритмий.

References

1. Bao L, Xu F. Fundamental research progress of mild hypothermia in cerebral protection. *Springerplus*. 2013; 2(1): 306. doi: 10.1186/2193-1801-2-306.
2. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Gregory WJ, Hawryluk GWJ, Bratton SL, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Brain Trauma Foundation. *Neurosurgery*. 2017; 80 (1): 6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.
3. Crompton EM, Lubomirova I, Cotlarcius I. Meta-analysis of therapeutic hypothermia for traumatic brain injury in adult and pediatric patients. *Crit Care Med*. 2017; 45: 575-83. doi: 10.1097/CCM.0000000000002205.
4. Kochanek PM, Jackson TC. The brain and hypothermia – from Aristotle to Target Temperature Management. *Crit Care Med*. 2017; 45: 305-10. doi: 10.1097/. CCM.0000000000002205.
5. Lundbye JB (Ed.) *Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest. Clinical Application and Management*. Heidelberg–New York–London: Springer; 2012. 122 p. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2951-6.
6. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinged D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, et al. Target temperature management at 33 ºC versus 36 ºC after cardiac arrest. *NEJM.* 2013; 369: 2197-206. doi: 10.1056/NEJMoa1310519.
7. Peterson K, Carson S, Cairney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurotrauma.* 2008; 26: 62-71. doi: 10.1089/neu.2007.0424.

УДК 617.51-001.4

ОЦІНКА ПЕРЕНОСИМОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ГІПОТЕРМІЇ В КОМПЛЕКСІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Царьов О. В.

Резюме. В роботі представлені результати вивчення переносимості та безпеки використання терапевтичної гіпотермії (2 група, n = 12) у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, в порівнянні з групою контролю (1 група, n = 12). Не було виявлено міжгрупових відмінностей частоти використання вазопресорної підтримки: 41,7% і 33,3% в 1-й та 2-й групах пацієнтів відповідно. Виявлено достовірне збільшення добового діурезу на етапі 24 годин в групі із застосуванням терапевтичної гіпотермії (1991,6 ± 160,5 мл/доб.) у порівнянні з контрольною групою (1738,3 ± 264,8 мл/доб.) ($p < 0,05$), що було обумовлено необхідністю проведення інфузії 4 ºС 0,9% розчину NaCl для індукції терапевтичної гіпотермії. Про це свідчив більший обсяг інфузійної терапії у 2 групі (2504,1 ± 110,7 мл/доб.) у порівнянні з 1 групою (1718,333 ± 205,0 мл/доб.) ($p < 0,05$). Аналогічне збільшення діурезу в 2 групі було зареєстровано і на етапі 48 годин: 1908,3 ± 125,5 мл/доб. в порівнянні з 1633,3 ± 228,5 мл/доб. у пацієнтів 1 групи, що пояснювалося виникненням холодового діурезу. У зв'язку з чим, для підтримки еуволемії, використовувався більший обсяг інфузійної терапії: 1708,3 ± 180,1 мл/доб. та 1479,167 ± 108,8 мл/доб. у 2-й та 1-й групі пацієнтів відповідно ($p < 0,05$). Ускладнень при застосуванні терапевтичної гіпотермії виявлено не було.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, терапевтична гіпотермія, інтенсивна терапія.

UDC 617.51-001.4

Evaluation of Therapeutic Hypothermia Tolerability in the Complex of Intensive Therapy of Severe Traumatic Brain Injury

Tsarev A. V.

Abstract. The article presents the results of studying neurological outcomes in 24 patients aged 20 to 66 with severe traumatic brain injury (TBI).

The purpose of the study was to research the tolerability and safety of therapeutic hypothermia in the intensive care of patients with severe TBI, in comparison with the control group.

Materials and methods. The patients were divided into 2 groups. Group 1 (n = 12) patients were examined with standard intensive care complex, according to the "Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition, 2016" in the treatment of the ICU. Group 2 (n = 12) patients were examined with the therapeutic hypothermia "Blanketrol II" (CSZ) with using non-invasive technology to achieve the target core body temperature of 34.5 ºC. Induction of therapeutic hypothermia was performed by intravenous drip as fast as possible infusion of 4 ºC with a saline at a dose of 30 ml/kg, followed by maintenance of therapeutic hypothermia with the hypotherm "Blanketrol-II" through blankets with circulating cold water.

In the induction phase, there was an analgesia and pharmacological prevention of cold shiver development. The body core temperature was continuously measured by means of an esophageal temperature sensor connected to the "Blanketrol-II" during induction, maintenance of therapeutic hypothermia, and warming of patients.

Criteria for the involving patients in the study: the first 24 hours from the moment of receiving severe TBI (both with the carrying out and without an operative neurosurgical intervention), the initial level of neurological deficit, which was assessed on the Glasgow Coma Scale (GCS), in the range of 5–7 points. Exclusion criteria were: age ≤18 years, neurological status on the GCS ≥8 and ≤4 points at the time of the study, pregnancy, refractory arterial hypotension using high doses of vasopressors. Patients of both groups were mechanically ventilated.

Results and discussion. As a result of the study, there were no significant intergroup differences in the frequency of vasopressor support: 41.7% and 33.3% in the Group 1 and Group 2, respectively. This indicated a good tolerability of therapeutic hypothermia, the use of which was not associated with the development of hemodynamic instability in patients.

A significant increase in the volume of diuresis at 24 hours was revealed in the Group 2 (1991.6 ± 160.5 ml/day) compared with the Group 1 (1738.3 ± 264.8 ml/day) ($p < 0.05$), which was due to the need to infuse 4 ºC with 0.9% NaCl solution to induce therapeutic hypothermia. This was evidenced by a significantly higher volume of infusion therapy in the group of patients with therapeutic hypothermia (2504.1 ± 110.7 ml/day) compared with the Group 1 (1718.333 ± 205.0 ml/day) ($p < 0,05$). A similar dynamics of diuresis increase in the Group 2 were registered and at the stage of 48 hours: 1908.3 ± 125.5 ml/day in comparison with 1633.3 ± 228.5 ml/day in patients of the Group 1. These changes were of a valid nature and were explained by the onset of cold diuresis. In connection with this, for the maintenance of euvolemia, a significantly higher volume of infusion therapy was used in Group 2 (1708.3 ± 180.1 ml/day), compared with Group 1 (1479.167 ± 108.8 ml/day) ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, therapeutic hypothermia in patients with severe TBI was characterized by good tolerability and safety. Complications in the group of patients using therapeutic hypothermia were not revealed.

Keywords: traumatic brain injury, therapeutic hypothermia, intensive care.

Стаття надійшла 18.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.139
УДК 618.14-002-08:615.849

Чубатий А. І.

ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ВЕДЕННЯ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

cai_oi@ukr.net

Апоплексія яєчника – один з найбільш частих патологічних станів, який зустрічається в сучасній гінекології, особливо в підлітковому віці, що в свою чергу, може впливати на подальші репродуктивні плани та якість життя жінки.

Під спостереженням було 67 пацієнток віком 14–18 років, в яких було діагностовано апоплексію яєчника. В залежності від об'єму гемоперитонеуму і клінічної картини проводився диференційний підхід до тактики ведення пацієнток. Всім хворим проводилось при поступленні і в динаміці ультразвукове дослідження, контроль артеріального тиску, пульсу, температури, рівня гемоглобіну і періодичне створення гіпотермії в нижніх відділах живота.

Клінічна картина, ультразвукове дослідження в поєднанні з даними анамнезу, і лабораторні методи діагностики дають можливість встановити точний діагноз і вибрати оптимальну тактику ведення хворих та вибрати метод лікування, що ґрунтується на клінічній картині, яка залежить також від об'єму внутрішньочеревної кровотечі.

Ключові слова: апоплексія яєчника, гемоперитонеум, хірургічне лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Визначити клінічні та молекулярно-генетичні предиктори реалізіції ускладнень вагітності (невиношування, синдрому затримки розвитку плода, прееклампсії) у жінок, які проживають в зонах підвищенного аерогенного ризику і мають порушення репродуктивного здоров'я», № держ. реєстрації О114U001356.

Вступ. Апоплексія яєчника – крововилив в яєчник, один з найбільш частих патологічних станів, який зустрічається в сучасній гінекології, особливо в підлітковому віці, і супроводжується порушенням цілісності тканин яєчника та кровотечею в черевну порожнину. Даний патологічний стан, як правило, наступає в період овуляції або в другу половину менструального циклу. Провокуючу роль в цьому відіграє фізичне навантаження, травма, статевий акт і т.інш. [1, 2]. Більшість жінок, які перенесли апоплексію яєчника, знаходяться в репродуктивному віці, і середній вік, за даними різних авторів, становить 24,3 ± 1,1 роки [3]. Однак останнім часом відмічається значне «помолодшання» даної патології, і вона все частіше зустрічається в підлітковому віці, а це, в свою чергу, може впливати на репродуктивну функцію і якість життя жінки в подальшому [3].

Враховуючи частоту апоплексії яєчника, в даний час її не можна віднести до нозологічних форм, що зустрічаються рідко [3]. Однак слід відмітити, що хірургічне лікування проводиться не всім хворим з подібним патологічним станом. На це впливає загальний стан хворої і, в деяких випадках, неясність клінічної картини захворювання. Клінічна картина при даному патологічному стані досить варіабельна, і може маскуватись за гострою нирковою колікою, гострим апендицитом, гострою вертеброгенною люмбоішалгією тощо. Гострий початок спостерігається, за даними літератури, в кожному п¢ятому випадку [3]. Больовий синдром зустрічається завжди, і його інтенсивність задежить від ступеню внутрішньочеревної кровотечі. У деяких пацієнток спостерігається виражений больовий синдром під час овуляції, що супроводжується мінімальним гемоперитонеумом. Внутрішньояєчникова кровотеча може самостійно зупинитись, але в деяких випадках, коли виникає значне порушення цілісності зовнішньої оболонки яєчника, виникає гемоперитонеум, який може сягати великих розмірів. З іншого боку, деякі хворі на фоні масивного гемоперитонеуму відзначають помірний больовий синдромом, що виходить за межі малого тазу. Симптоми подразнення очеревини і френікус-симптом спочатку відсутні, а потім розвиваються в міру наростання гемоперитонеуму і перевищенні ним об'єму більше 300–400 мл. В практиці, дуже часто внаслідок компенсації показники центральної гемодинаміки залишаються не зміненими навіть при масивних кровотечах.

В ургентній гінекології при виникненні больового синдрому практичне значення має виключення ектопічної вагітності. Використання ультразвукової

діагностики і лабораторне визначення ß-субодиниці хоріонічного гонадотропіну допомагає лікарю в даній ситуації, так як больові форми апоплексії яєчника супроводжуються стабільним гемостазом і незначним гемоперитонеумом, при яких можна проводити консервативне лікування. Ця ситуація стає досить актуальною при обстеженні дівчаток-підлітків, які не завжди в присутності батьків можуть надати правдиву інформацію про початок статевого життя.

Діагностувати апоплексію яєчника можна за допомогою аналізу даних анамнезу, клінічних симптомів, результатів додаткових методів обстеження. Одним із головних інструментальних методів діагностики, які застосовують у пацієнток з аполексією яєчників, є ультразвуковий метод. Сучасні ультразвукові апарати, укомплектовані високочастотними вагінальними (ректальними) датчиками, дозволяють не тільки визначити точні розміри і топічну локалізацію кістозного утворення, але й вказати на об'єм і характер інтраперитонеальної рідини. Точність даного методу, за даними різних авторів коливається від 75% до 98% [4, 5]. Можливість внутрішньочеревної кровотечі з яєчника полягає у фізіологічних змінах, які проходять протягом всього менструального циклу. Овуляція, підсилена васкуляризація, передменструальна гіперемія – все це може привести до порушення цілісності тканин і кровотечі. Перенесені запальні процеси, деякі ендокринні захворювання, що призводять до склеротичних змін в тканині яєчників, застійна гіперемія, варикозне розширення вен, захворювання крові, тривале застосування антикоагулянтів – ось основні фактори, що сприяються розриву яєчника [6–9]. З впровадженням нових технологій в діагностиці патологічних станів органів малого тазу за останні роки змінився підхід до діагностики і лікування апоплексії яєчника, особливо у дівчаток-підлідків з погляду на подальше їх репродуктивне здоров'я.

Мета дослідження. Пошук нових підходів до ведення хворих з апоплексією.

Матеріал і методи дослідження. Спостереження проведено у 67 пацієнток віком 14-18 років, які були госпіталізовані у відділення дитячої та підліткової гінекології Київського міського пологового будинку №6 з діагнозом апоплексія яєчника. Всі хворі, в залежності від величини внутрішньочеревної крововтрати, були розділені на дві групи: 1 групу становили 58 (86,6%) пацієнток, яким за даними допоміжних діагностичних методів було встановлено внутрішньочеревну крововтрату до 250 мл; 2 групу склали 9 (13,4%) пацієнток, у яких внутрішньочеревна крововтрата становила більше 250 мл. В подальшому, в залежності від величини крововтрати і стану пацієнтки, обиралась консервативна чи оперативна тактика.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Письмова інформована згода була отримана від батьків кожної учасниці дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. Суттєвої вікової різниці у пацієнток обох груп не відмічено. Проведений аналіз характеру скарг хворих при поступленні показав, що пацієнтки пред'являли різні скарги (**табл. 1**).

Вивчення анамнезу пацієнток показало, що серед обстежених дівчат обох груп у значної долі відмічались порушення менструальної функції: в 1 групі – 47 (81,0%), в 2 групі – 5 (83,3%). Порушення становлення менархе мали дівчата в 1-групі – 33 (56,9%), в 2-групі – 6 (66,7%). Функціональні пухлиноподібні утворення відмічені в анамнезі у 24 (41,4%) дівчат 1 групи, і 7 (77,8%) – 2 групи. Консервативне лікування даних патологічних станів отримували 21 (36,2%) пацієнток 1 групи, і 3 (33,3%) – 2 групи.

Для визначення важкості стану при поступленні в стаціонар і тактики ведення всім хворим проводилось: вимірювання артеріального тиску, пульсу, температури тіла, загальний аналіз крові з формулою і визначення гематокриту, ультразвукове дослідження з використанням трансвагінального доступу

Таблиця 1 – Скарги хворих 1 та 2 групи з апоплексією яєчника при поступлені в стаціонар (абс, %)

Скарги	1-група	2-група	Всього
Біль в нижніх відділах живота:	58 (86,6%)	9 (13,4%)	67
– ірадіація в пряму кишку	48 (77,4%)	12 (22,6%)	62
– ірадіація в поперекову ділянку	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4
– ірадіація в пупкову ділянку	2 (66,7%)	1 (3,3%)	3
Слабкість	47 (73,4%)	17 (26,6%)	64
Втрата свідомості	–	2 (100,0%)	2
Підвищення температури тіла до 37,5 °С і вище	34 (77,3%)	10 (22,7%)	44
Нудота	24 (82,8%)	5 (17,2%)	29
Одноразове блювання	18 (81,8%)	4 (18,2%)	22
Сухість в роті	31 (73,8%)	11 (26,2%)	42
Міжменструальні кров'янисті виділення	27 (65,9%)	14 (34,1%)	41

за допомогою апарату ALOKA SSD – 1700. При проведенні сонографії проводилось визначення об'єму рідини в черевній порожнині (внутрішньочеревної кровотечі) за методом Bruno. Всі перераховані обстеження проводились в динаміці через 2–6 годин в залежності від виду обстеження та клінічного стану хворих.

В останні роки від кульдоцентезу як діагностичної процедури гемоперитонеуму практично відмовляються, і використовують його лише в ургентній ситуації. За наявності спайкового процесу або при наявності згустків крові результат пункції може бути негативним навіть при значному об'ємі крововтрати. У багатьох наукових роботах доведено, що діагностична цінність кульдоцентезу щодо визначення гемоперитонеуму не перевищувала 70%, на відміну від сучасного трансвагінального (трансректального) чи абдомінального ультразвукового дослідження, при якому вона наближається майже до 100% [8, 9]. На сучасному етапі розвитку медицини кульдоцентез слід розглядати як метод резерву в діагностиці причин «гострого живота» у жінок в умовах, де немає можливості виконання ультразвукового дослідження і діагностичної лапароскопії.

У 26 (38,8%) пацієнток було проведено кульдоцентез. Три з них були прооперовані (лапаротомічним (1 хвора) або лапароскопічним (2 хворих) доступом). Іншим, 41 (61,2%) хворим, діагноз апоплексії був поставлений на основі клінічних симптомів без застосування інвазивних методів дослідження з використанням ехографії.

У більшості хворих при зборі анамнезу були виявлені фактори, які могли б спровокувати виникнення апоплексії: фізичне навантаження – в 37 хворих (55,2%), статевий акт – в 9 хворих (13,4%), а в 10 хворих (14,9%) апоплексія яєчника була спровокована порушеним актом дефекації (закреп).

При обстеженні пацієнток 1 групи було встановлено, що загальний стан при поступленні в стаціонар був задовільний. При огляді: блідість шкіри і видимих слизових оболонок відмічалась у 20 (34,5%) пацієнток, артеріальний тиск у всіх дівчат був в межах, рівень гемоглобіну при цьому не був нижчим 100 г/л. При пальпації і перкусії живота у 18 (31,0%) хворих відмічалась болючість в нижніх відділах різної інтенсивності, а у 15 (25,8%) – явища «перитонізму». У 2 (3,4%) пацієнток був виражений больовий синдром і позитивні симптоми подразнення очеревини. При вагінальному чи ректальному дослідженні у 49 (84,5%) пацієнток було виявлено збільшені і болючі придатки матки з однієї сторони за рахунок ретенційних кіст в яєчниках.

У хворих 2-ї групи – загальний стан був середнього ступеню важкості. Шкіра і видимі слизові були блідого кольору у 7 (77,8%) пацієнток. Відмічалось незначне порушення гемодинаміки: зниження систолічного артеріального тиску більше ніж на 15-20 мм рт.ст. (від так званого «робочого») у 6 хворих (66,7%), збільшення частоти пульсу (але не більше 100 уд/хв) – у 2 (22,2%), зниження рівня гемоглобіну до 95 г/л – у 3 (33,3%) хворих. У 4 (44,4%) пацієнток були позитивні симптоми подразнення очеревини. При вагінальному дослідженні у 7 (77,8%) пацієнток було виявлено збільшені і болючі придатки матки з однієї сторони, а також болючі зміщення шийки матки та «чутливе» заднє склепіння піхви.

Було також встановлено, що 23 (34,3%) пацієтнки в минулому вже проходили лікування запальних процесів придатків матки, у 48 хворих (71,6%) був встановлений регулярний менструальний цикл, а 9 (13,4%) пацієнток перенесли оперативне втручання з приводу гострого апендициту. Одна пацієнтка (1,5%) в минулому вже була прооперована з приводу апоплексії яєчника.

Як було зазначено вище, всім хворим проводилось при поступленні і в динаміці ультразвукове дослідження для підтвердження діагнозу і встановлення об'єму рідини в черевній порожнині, а також визначення тактики подальшого ведення.

Крім цього, обов'язково всім хворим через кожні 2 години проводився контроль артеріального тиску, пульсу, температури, рівня гемоглобіну і періодичне створення гіпотермії в нижніх відділах живота. При погіршенні показників загального стану і гемодинаміки проводилась пункція черевної порожнини через заднє склепіння. Тривалість відтермінованого оперативного втручання склав в середньому 4–8 годин. В інших пацієнток після проведених заходів відмічалось зменшення вираженості симптомів подразнення очеревини і нормалізація загального стану.

Середня тривалість спостереження за хворими 1 групи становила 3,5 ± 1,2 дні, а за пацієнтками 2 групи, яких не було прооперовано, склала 5,4 ± 1,2 дні.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Клінічна картина, ультразвукове дослідження в поєднанні з даними анамнезу і лабораторні методи діагностики дають можливість встановити точний діагноз і вибрати оптимальний метод ведення хворих з погляду на покращення якості життя жіночого населення.

Тактика ведення хворих і вибір методу лікування повинні ґрунтуватись на виразності клінічної картини даної патології і залежати від від об'єму внутрішньочеревної кровотечі. Визначення факторів ризику виникнення даної патології серед різних вікових груп жіночого населення дозволить своєчасно проводити лікувально-профілактичні заходи щодо попередження даного патологічного стану, а в разі його розвитку обрати оптимальну тактику ведення з погляду на покращення якості життя жіночого населення.

Дівчата-підлітки з дизгармональними порушеннями становлять групу ризику по розвитку апоплексії яєчника.

References

1. Ajlamazjan JeK, Rjabceva IT. *Neotlozhnaja pomoshh pri jekstrennyh sostojanijah v ginekologii.* 2-e izdanie, dop. M: Medicinskaja kniga, 2003. 183 s. [Russian].
2. Demidov VN. *Ul'trazvukovaja diagnostika v ginekologii*. M, 2012. 120 s. [Russian].
3. Zykin BI. *Ul'trazvukovaja diagnostika v ginekologii*. Atlas. M, 2014. 150 s. [Russian].
4. Strahoveckij VS. Klinicheskie aspekty apopleksii jaichnika. *Zb nauk prac spivrob NMAPO im PL Shupika*. 2007; 16 (5): 289–92. [Russian].
5. Strahoveckij VS. Obosnovanie neobhodimosti reabilitacii zhenshhin, perenesshih apopleksiju jaichnika. *Aktual'ni problemi akusherstva i ginekologiï, klinichnoï imunologiï ta medichnoï genetiki: zb nauk prac'*. Kiïv-Lugans'k. 2009; 16: 154 –60. [Russian].
6. Gladchuk IZ. Laparoskopicheskie ginekologicheskie operacii na sovremennom etape. *Prakticheskaja medicina*. 2012; 3: 21–9. [Russian].
7. Miele V, Andreoli C, Cortese A, De Cicco ML, Luzietti M, Stasolla A, David V. Hemoperitoneum following ovarian cyst rupture: CT usefulness in the diagnosis. *Radiol Med*. (Torino). 2009; 104 (4): 316-21. PMID: 12569312.
8. Pykova MI, ed. *Detskaja ul'trazvukovaja diagnostika: uchebnik*. Vol 4. Ginekologija. Moskva: Izdatel'skij dom Vidar; 2016. 472 s. [Russian].
9. Kozub NI, Vovk IB. Voprosy operativnogo i konservativnogo lechenija pacientok s patologiej jaichnikov. *Obzor konferencii. Medicinskie aspekty zdorov'ja zhenshhiny.* 2013; 5: 21−7. [Russian].

УДК 618.14-002-08: 615.849

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД ВЕДЕНИЯ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С АПОПЛЕКСИЕЙ ЯИЧНИКА

Чубатый А. И.

Резюме. Апоплексия яичника – один из наиболее частых патологических состояний, который встречается в современной гинекологии, особенно в подростковом возрасте, что в свою очередь может влиять на дальнейшие репродуктивные планы и качество жизни женщины.

Под наблюдением было 67 пациенток в возрасте 14–18 лет, у которых было диагностировано апоплексию яичника. В зависимости от объема гемоперитонеума и клинической картины проводился дифференцированный подход к тактике ведения пациенток. Всем больным проводилось при поступлении ультразвуковое исследование, контроль артериального давления, пульса, температуры, уровня гемоглобина и периодическое создание гипотермии в нижних отделах живота в динамике.

Клиническая картина, ультразвуковое исследование в сочетании с данными анамнеза и лабораторные методы диагностики дают возможность установить точный диагноз и выбрать оптимальную тактику ведения больных и выбрать метод лечения, основанный на клинической картине, зависит от объема внутреннего кровотечения.

Ключевые слова: апоплексия яичника, гемоперитонеум, хирургическое лечение.

UDC 618.14-002-08: 615.849

Differential Approach of Ovarian Apoplexy Treatment in Teenagers

Chubatiy A.

Abstract. Ovarian apoplexy is one of the most common pathological conditions in modern gynecology, especially in teenagers. Ovarian apoplexy can affect further reproductive plans and woman's life quality.

Materials and Methods. 67 patients 14–18 years old with ovarian apoplexy took part in study. Depending on a hemoperitoneum and a clinical picture, we conducted a differential approach of ovarian apoplexy treatment. All patients went through ultrasound examination, blood pressure, pulse, temperature, hemoglobin level control in dynamics. A periodic hypothermia was created in the lower abdomen.

Results and discussion. In the majority of patients we found factors that could provoke apoplexy in the collection of anamnesis. Among them are: physical activity – in 37 patients (55.2%), sexual intercourse – in 9 patients (13.4%), and in 10 patients (14, 9%), the ovarian apoplexy was provoked by the broken act of defecation (fastening).

In the examination of patients in group 1 it was established that the general condition at admission to the hospital was satisfactory. At examination: pale skin and visible mucous membranes were observed in 20 (34.5%) teenagers, the blood pressure in all girls was within the norm, the hemoglobin level was not lower than 100 g/l. At palpation and percussion of the abdomen, 18 (31.0%) patients noted pain in the lower parts of different intensities, and in 15 (25.8%) – the phenomenon of "peritonism". In 2 (3.4%) teenagers had severe pain

syndrome and positive symptoms of peritoneal irritation. In a vaginal or rectal study, 49 (84.5%) patients showed enlarged and painful appendages of the uterus on the one hand due to retinal cysts in the ovaries.

The 2nd group patients had the general condition of average severity. The skin and visible mucous membranes were pale in 7 (77.8%) women. There was a slight violation of hemodynamics: a decrease in systolic blood pressure of more than 15-20 mmHg (from the so-called "working") in 6 patients (66.7%), an increase in the pulse rate (but not more than 100 beats/min) in 2 (22.2%), a decrease in hemoglobin to 95 g/l – in 3 (33.3%) patients. In 4 (44.4%) women, there were positive symptoms of peritoneal irritation. In a vaginal study in 7 (77.8%) patients, enlarged and painful appendages of the uterus on one side, as well as painful displacements of the cervix and "sensitive" posterior vagina were found.

It was also found out that 23 (34.3%) women in the past had undergone treatment for inflammatory processes of the appendages of the uterus, 48 patients (71.6%) had a regular menstrual cycle, and 9 (13.4%) teenagers had undergone surgical intervention about acute appendicitis. One girl (1.5%) in the past has already been operated on ovarian apoplexy.

Conclusion. A clinical picture, an ultrasound examination in combination with anamnesis data and laboratory diagnostic methods provided an opportunity to establish an exact diagnosis and to choose an optimal tactics for patient's management. Methods of treatment were chosen based on the clinical picture, which is also related to an intrahepatic bleeding.

Keywords: ovarian apoplexy, hemoperitoneum, surgical treatment.

Стаття надійшла 11.01.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.144
УДК 616.988:578.828.6]-036.21/.22(477.42)"2009/2016":313.13:614.446:353.1.001.12

Варваровська О. П.[1], Галінський Ю. Я.[1], Масюк Л. А.[2], Сенкевич В. Г.[1]

СТАН ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІДУ В ЖИТОМИРСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2009-2016 РОКИ

[1]Обласний центр профілактики та боротьби із СНІДом Житомирської обласної ради, Житомир, Україна

[2]Проект «Метіда», МБФ «Альянс громадського здоров'я», Київ, Україна

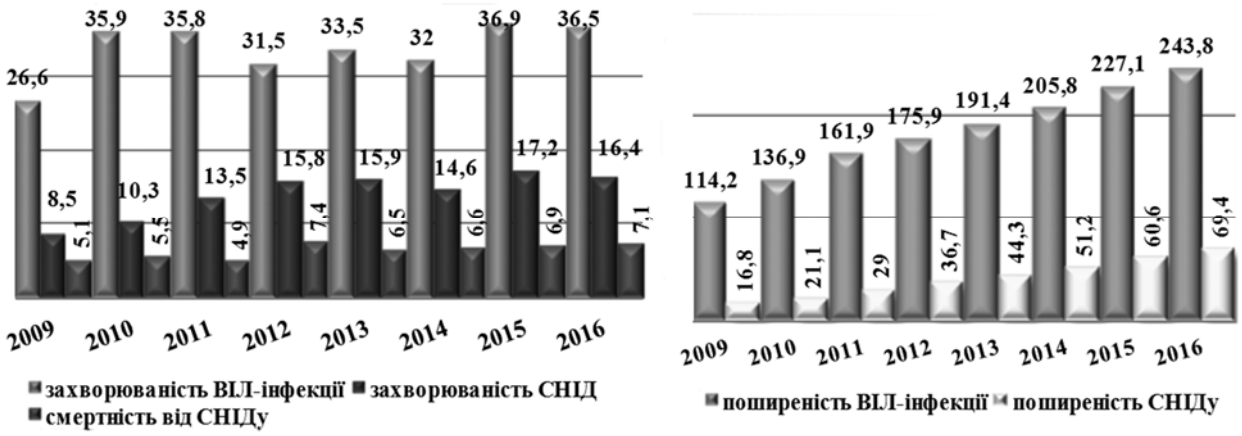
aids.zhytomir@gmail.com

У статті висвітлено аналіз епідемічної ситуації з ВІЛ/СНІД у Житомирській області за результатами оцінки регіональних програм з протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу за 2009–2016 роки. В області простежується залучення до епідемічного процесу з ВІЛ осіб, які належать до груп підвищеного ризику. Активізація статевого шляху передачі ВІЛ вказує на перехід епідемічного процесу із середовища людей, які вживають ін'єкційні наркотики, до загального населення. Збільшення випадків інфікування ВІЛ статевим шляхом серед жінок пов'язане з поширенням ВІЛ серед їхніх статевих партнерів – людей, які вживають ін'єкційні наркотики. Протягом 2013–2014 рр. відмічалось зниження темпу приросту захворюваності на ВІЛ, а у 2015–2016 рр. – зменшення рівня захворюваності.У віковій структурі ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається стала тенденція до збільшення частки осіб, старших 30 років. Охоплення ВІЛ-позитивних осіб медичним наглядом в області покращилось, але є недостатнім для втілення стратегії FastTrack. Епідемія ВІЛ-інфекції поступово поширюється у сільські населені пункти. Не знижується рівень поширеності ВІЛ серед вагітних та донорів. Результатом пізнього звернення ВІЛ-позитивних осіб до закладів охорони здоров'я є зростання показників захворюваності на СНІД та смертності від СНІДу в області.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД, поширеність, захворюваність, смертність, медичний нагляд.

Постановка проблеми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. З метою виявлення регіональних потреб для надання обґрунтованих рекомендацій для формування національної та регіональної програм, проведена оцінка впроваджених у Житомирській області програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу [2].

Вступ. Питання протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу є одним із пріоритетних напрямків державної політики у сфері охорони здоров'я [1, 3, 5]. На сьогодні епідемічна ситуація характеризується широким поширенням ВІЛ-інфекції серед представників різних груп населення, насамперед серед осіб, які належать до групи підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ; переважним ураженням осіб працездатного віку; зміною основного шляху передачі ВІЛ з парентерального на статевий. Епідемія ВІЛ-інфекції є вагомим чинником негативного впливу на трудоресурсний потенціал України, та призводить до негативних соціально-економічних наслідків. Незважаючи на істотний прогрес, кількість зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції щороку збільшується, при цьому рівень доступу до послуг з лікування, особливо серед представників груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ, є низьким, отже смертність від СНІДу залишається високою. У 2014 році ЮНЕЙДС оприлюднила нову стратегію щодо протидії ВІЛ/СНІД (Fast Track) та запропонувала нові показники які повинні бути досягнутими після 2015 року а саме: «90-90-90». Це означає, що 90% людей які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), повинні знати про свій ВІЛ-статус, 90% від них повинні отримувати антиретровірусну терапію і у 90% отримувачів антиретровірусної терапії (АРТ) повинен бути не визначальний рівень вірусного навантаження, що суттєво зменшить ймовірність передачі ВІЛ та



(на 100 тис. нас.), 2009–2016 рр.

Рис. 1. Поширеність, захворюваність та смертність від СНІДу

подальше поширення збудника. Для визначення специфіки епідемічного профілю області проведено оцінювання тенденцій епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Мета роботи – визначити основні тенденції епідеміологічної ситуації з ВІЛ/СНІД у Житомирській області за 2009–2016 роки.

Матеріали і методи дослідження. Підхід до оцінки регіональних програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу за 2009–2016 роки поєднав рекомендації ВООЗ, аналіз індикаторів впливу, каскадний аналіз та здійснювався у форматі кабінетного дослідження. Оцінка регіональних програм проведена у співпраці з державною установою «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» та МБФ «Альянс громадського здоров'я» за фінансової підтримки Центрів США з контролю та профілактики захворювань.

Проведений аналіз та синтез статистичних даних за 2009–2016 рр. сероепідмоніторингу (далі – СЕМ), рутинного епіднагляду (далі – РЕН) [2, 4].

Результати дослідження та їх обговорення. За період 1995–2016 рр. у Житомирській області зареєстровано 5323 випадки ВІЛ-інфекції (включаючи дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками), в тому числі 1822 особи із захворюванням на СНІД, з яких 865 осіб померло (**рис. 1**).

Починаючи з 1995 р. реєструється висхідний тренд показника захворюваності (1995 р. – 0,3, 2016 р. – 36,4 на 100 тис. нас.). Спостерігається позитивна динаміка показника охоплення медичним наглядом людей, які живуть з ВІЛ (далі – ЛЖВ). Так, у 2016 р. у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) взято під медичний нагляд 71,0% ВІЛ-інфікованих (2009 р. – 52,0%). За даними РЕН, лише у 50,0%, взятих під медичне спостереження у 2016 р., ВІЛ-інфекція виявлена протягом цього ж року (2009 р. – 33,2%).

За даними СЕМ в період 2009–2016 рр. показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію практично залишався на одному рівні (2009 р. – 44,3, 2016 р. – 42,8 на 100 тис.нас.). Щорічно кількість виявлених нових випадків коливається у межах 500 - 600 осіб, при тому що загальна кількість осіб, що обстежується на ВІЛ, зменшується (2009 р. – 73106 осіб, 2016 р. – 61391 особа). Показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію за даними РЕН демонструє тенденцію до росту (2009 р. – 26,6, 2016 р. – 36,5 на 100 тис. нас.).

Епідемія ВІЛ-інфекції/СНІДу на території області поширена нерівномірно. Висока поширеність ВІЛ-інфекції у м. Бердичів (353,8 на 100 тис. нас.), м. Коростень (291,7 на 100 тис. нас.), м. Житомир (364,9 на 100 тис. нас.), Коростишівському (568,1 на 100 тис. нас.), Новоград-Волинському (243,6 на 100 тис. нас.) районах. Епідемія ВІЛ-інфекції поступово поширюється у сільську місцевість (2009 р. – 22,0%, 2016 р. – 33,0%).

Серед кумулятивної кількості зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб усіх вікових груп за період 2009–2016 рр. переважають чоловіки (60,0%). У зв'язку з активізацією в області статевого шляху інфікування ВІЛ з 2009 р. частка жінок серед осіб з уперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція віком 15–24 років збільшилася (2009 р. – 60,0%, 2016 р. – 74,0%).

У віковій структурі ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається стала тенденція до збільшення частки осіб, старших 30 років з 46,8% (2009 р.) до 60,2,0% (2016 р.) і, відповідно, зменшення вікової групи до 30 років з 53,2% (2009 р.) до 39,8% (2016 р.). Серед уперше зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб віком до 30 років частка жінок (21,0%) перевищувала частку чоловіків (19,0%), а після 30 років – навпаки (чоловіки 41,0%, жінки 19,0%). Тобто, епідемія вражає жінок у більш ранньому віці, ніж чоловіків.

Рис. 2. Шляхи інфікування ВІЛ-інфекцією 2009–2016 рр.,%

До 2009 р. епідемія в області розгорталась серед людей з досвідом вживання ін'єкційних наркотиків (далі – ЛВІН). Проте, темпи цього процесу поступово уповільнювалися, і статистично у структурі шляхів інфікування відбувся перехрест шляхів інфікування, коли зареєстровані випадки ВІЛ-інфекції зі статевим шляхом інфікування перевищили рівень 50% (2012 р.) (**рис. 2**).

У 2016 р. високого рівня інфікування зазнали особи, які мали статеві контакти з ВІЛ-інфікованими особами (18,2%), особи, обстежені анонімно (4,9%), які перебували в місцях позбавлення волі (40,6%), ЛВІН (1,5%), з клінічними ознаками захворювань (2,7%).

Частка ЛВІН у структурі офіційно зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб поступово зменшується (2009 р. – 41,5%, 2016 р. – 19,1%). Рівень виявлення ВІЛ-інфекції серед ЛВІН протягом 2014-2016 р. зменшується, як за даними СЕМ (4,5%–1,5%) так і за даними неурядових організацій (НУО) (10,5%–3,6)%.

Станом на 01.01.2017 під медичним наглядом в області перебуває 866 хворих на СНІД, показник поширеності становить 69,4 на 100 тис. нас.

Протягом 2009–2016 рр. зріс показник захворюваності на СНІД (2009 р.–8,5; 2016 р. –16,4 на 100 тис. нас.). Висока частка осіб, яких було взято на облік у III–IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (2009 р. – 59,4%, 2016 р.–45,2%). У 7,0% хворих, зареєстрованих у 2016 р., позитивний результат на ВІЛ був виявлений більш, ніж 5 років тому.

За даними РЕН з 2009 р. в області зареєстровано 921 випадок смерті серед ЛЖВ, у т.ч. 633 – від хвороб, обумовлених СНІДом. Серед усіх 516 померлих осіб (2013–2016 рр.) в 66,0% випадків причиною смерті стали стани, безпосередньо пов'язані з ВІЛ, з яких 99,7% (340 осіб) померли від СНІДу. У кожному другому випадку помирали хворі на поєднану патологію ВІЛ/ТБ (153 випадки; 44-,8%). Серед померлих ЛЖВ 11 дітей віком до 14 років та 223 ЛВІН (53,6%).

Рівень смертності від СНІДу залишається високим. Протягом 2009 –2016 р. 633 особи померло від хвороб, зумовлених ВІЛ, а показник смертності збільшився з 7,5 (2009 р.) до 10,3 тис. нас. (2016 р.). Серед померлих переважають чоловіки (2016 р. – 65,0%). Збільшується частка осіб, померлих від СНІДу у віці старше 50 років (2013 р.– 7,5%, 2016 р.– 10,6%).

З числа померлих ЛЖВ у 2016 р. 22,1% осіб були поставлені на диспансерний протягом першого року від моменту виявлення антитіл на ВІЛ; 35,2% – 1–3 роки; 16,7% – 3–5 років; 26,0% – через 5 і більше років. Уникають контактів з медичними працівниками і у пізні терміни стають на диспансерний облік переважно ЛВІН (24,0% за даними реєстраційних карт). Четверта частина померлих ВІЛ-інфікованих осіб знаходились під медичним наглядом менше року.

Відмічається зменшення поширеності ВІЛ-інфекції серед осіб у віці до 25 років, та серед ЛВІН у віковій групі 15–24 роки. У 2009 р. особи віком 15–24 роки становили 27,7% від диспансерної групи, а в 2016 р.– 11,9%. Загальний рівень інфікованості населення на ВІЛ не перевищує 1,0 %.

Рівень інфікованості ВІЛ серед вагітних за результатами первинного тестування незначно збільшився (2009 р. – 0,28%, 2016 р. – 0,36%). Рівень інфікованості ВІЛ серед вагітних у віці 15-24 роки у 2016 р. склав 0,34% (2013р. – 0,21%). Показник частоти передачі ВІЛ від матері до дитини в 2014 р. становив 1,0%, та є найнижчим, починаючи з 2010 р. (у 2009 р. – 6,9%). Рівень інфікованості серед донорів у 2016р. залишається високим і становить 0,19% (2009р. – 0,11%).

Висновки. В області простежується залучення до епідемічного процесу з ВІЛ осіб, які належать до груп підвищеного ризику. Активізація статевого шляху передачі ВІЛ вказує на перехід епідемічного процесу із середовища ЛВІН до загального населення. Збільшення випадків інфікування ВІЛ статевим шляхом серед жінок пов'язане з поширенням ВІЛ серед їхніх статевих партнерів – ЛВІН. Протягом 2013–2014 рр. відмічалось зниження темпу приросту захворюваності на ВІЛ, а у 2015–2016 рр. – зменшення рівня захворюваності.У віковій структурі ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається стала тенденція до збільшення частки осіб, старших 30 років. Охоплення ВІЛ-позитивних осіб медичним наглядом в області покращилось, але є недостатнім для втілення стратегії Fast Track. Епідемія ВІЛ-інфекції поступово поширюється у сільські населені пункти. Не знижується рівень поширеності ВІЛ серед вагітних та донорів. Результатом пізнього звернення ВІЛ-позитивних осіб до

закладів охорони здоров'я є зростання показників захворюваності на СНІД та смертності від СНІДу в області.

Перспективи подальших досліджень вбачаються у використанні отриманих результатів для планування національних та регіональних заходів з протидії ВІЛ/СНІДу з метою зниження рівня захворюваності і смертності від ВІЛ-інфекції/СНІДу, запобігання поширеності ВІЛ-інфекції/СНІДу серед ключових груп населення шляхом впровадження якісних послуг з профілактики, діагностики та лікування ВІЛ-інфекції, догляду та підтримки ЛЖВ.

References

1. Harmonizovanyi zvit Ukrainy pro dosyahnutyi prohres u zdiysnenni natsionalnykh zakhodiv u vidpovid na epidemiyu SNIDu. GARPR Ukraine, 2014. Available from: http://phc.org.ua/uploads/documents/ ab1ccb/3c54bc491a41b37b8bb8625d29037e1d.pdf. [Ukrainian].
2. Zakon Ukrainy «Pro zatverdzhennya Zahalnoderzhavnoi tsilovoi sotsialnoi prohramy protydiyi VIL-infektsiyi/SNIDu na 2014-2018 roky». Available from: http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/1708-18. [Ukrainian].
3. «Natsionalna otsinka sytuatsiyi z VIL/SNIDu v Ukraini stanom na pochatok 2013 roku», DU «Ukrainskyi tsentr kontrolyu za sotsialno nebezpechnymy khvorobamy Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy»; DU «Instytut epidemiolohiyi ta infektsiynykh khvorob im LV Hromashevskoho Natsionalnoi akademiyi medychnykh nauk Ukrainy»; MBF «Mizhnarodnyi Alyans z VIL/SNID v Ukraini»; Ob'yednana prohrama OON z VIL/SNID (YuNEYDS); Byuro Vsesvitnoi orhanizatsiyi okhorony zdorov'ya (VOOZ) v Ukraini; Tsentr kontrolyu ta profilaktyky zakhvoryuvan, 2013. Available from: http://phc.org.ua/uploads/documents/ab1ccb/895a59b9fed91c9bc3d2c67afb8a3bd8.pdf . [Ukrainian].
4. «Epidnahlyad za VIL-infektsiyeyu», Ukrainskyi tsentr profilaktyky ta borotby zi SNID MOZ Ukrainy. Available from: http://phc.org.ua/uploads/documents/ab1ccb/d797c59b66e7aa57f430aaf4e1bbe157.pdf. [Ukrainian].
5. Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector May, 2015. Publications of the World Health Organization are available on the WHO website (www.who.int), 2015. Available from: http://phc.org.ua/uploads/documents/ab1ccb/c9b466fcc5d79a46cc38ba9d03cc2dab.pdf.

УДК 616.988:578.828.6]-036.21/.22(477.42)"2009/2016":313.13:614.446:353.1.001.12

СОСТОЯНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ /СПИДОМ В ЖИТОМИРСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2009–2016 гг.

Варваровская Е. П., Галинский Ю. Я., Масюк Л. А., Сенкевич В. Г.

Резюме. Статья посвящена анализу эпидемической ситуации с ВИЧ/СПИД в Житомирской области по результатам оценки региональных программ противодействия ВИЧ-инфекции/СПИДу за 2009–2016 годы. В области прослеживается тенденция к вовлечению в эпидемический процесс с ВИЧ лиц, принадлежащих к группам высокого риска инфицирования. Активизация полового пути передачи ВИЧ указывает на переход эпидемического процесса из среды потребителей наркотических веществ на общее население. Увеличение случаев инфицирования ВИЧ половым путем среди женщин связано с распространением ВИЧ-инфекции среди их половых партнеров – потребителей инъекционных наркотиков. В течение 2013–2014 годов отмечалось снижение темпов прироста заболеваемости на ВИЧ, а в 2015–2016 годах – уменьшение уровня заболеваемости. В возрастной структуре ВИЧ-инфицированных наблюдается устоявшаяся тенденция к увеличению числа лиц, старше 30 лет. Охват ВИЧ-инфицированных лиц медицинским наблюдением в области улучшился, но является недостаточным для реализации стратегии Fast Track. Эпидемия ВИЧ-инфекции постепенно распространяется на сельское население. Не прослеживается снижение уровня распространенности ВИЧ среди беременных и доноров. Результатом поздних обращений ВИЧ-позитивных лиц в медицинские учреждения есть рост показателей заболеваемости на СПИД и смертности от СПИДа в области.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, распространенность, заболеваемость, смертность, медицинское наблюдение.

UDC 616.988:578.828.6]-036.21/.22(477.42)"2009/2016":313.13:614.446:353.1.001.12

State of the Epidemiological Situation on HIV/AIDS in Zhytomyr Region during 2009–2016

Varvarovskaia E. P., Galinsky Yu. Ya., Masiuk L. A., Senkevich V. G.

Abstract. The article analyzes HIV/AIDS epidemic situation in Zhytomyr region based on the results of regional HIV/AIDS prevention programs during 2009-2016. The issue of counteracting HIV/AIDS is one of the priority directions of the state policy in the field of health care in Ukraine. In order to identify the regional needs for providing substantiated recommendations for the formation of national and regional programs, there were some

HIV/AIDS prevention programs implemented in Zhytomyr region. The approach to assessing regional HIV/AIDS prevention programs during 2009–2016 combines recommendations of UNAIDS, analysis of impact indicators, cascading analysis and conducted in desk research, the analysis and synthesis of statistical data for five years from 2009 to 2016, epidemiological monitoring and routine surveillance.

We traced people belonging to high-risk groups being involved in the HIV epidemic of Zhytomyr region. The activation of HIV transmission via sex indicates the transition of the epidemic process from infected drug users to common people. The increase in the HIV infection incidence among women is due to the spread of HIV among their sexual partners – infected addicts. There was a decrease in growth rate of HIV incidence during 2013-2014, while in 2015-2016 there was a decrease in the incidence rate.

In the age structure of HIV infected people there has been a tendency towards increasing the proportion of people over 30. The coverage of HIV positive people by health surveillance in the region has improved, but it is not sufficient to implement the Fast Track strategy. The HIV epidemic is gradually spreading to rural areas. The prevalence of HIV among pregnant women and donors has not reduced. The result of HIV positive people addressing the health care institutions has increased in AIDS incidence and AIDS mortality in the region.

The prospect of further research is seen in using the obtained results for planning national and regional HIV/AIDS programs to reduce the incidence and mortality rate because of HIV/AIDS, preventing the prevalence of HIV/AIDS among key groups of population through the introduction of quality preventive services, diagnosis and treatment of HIV infection, care and support for HIV positive people.

Keywords: HIV infection, AIDS, prevalence, morbidity, mortality, medical supervision.

Стаття надійшла 09.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.149
УДК 616.988:578.828.6]-084-085.281.8:614.446:353.1.001.12(477.42)

Галінський Ю. Я.[1], Масюк Л. А.[2],
Сенкевич В. Г.[1], Варваровська О. П.[1]

АНТИРЕТРОВІРУСНА ТЕРАПІЯ В КОНТЕКСТІ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАЛІЗАЦІЇ ЗАХОДІВ ПРОТИДІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІДУ В ЖИТОМИРСЬКІЙ ОБЛАСТІ

[1]Обласний центр профілактики та боротьби із СНІДом Житомирської обласної ради, Житомир, Україна

[2]Проект «Метіда», МБФ «Альянс громадського здоров'я», Київ, Україна

aids.zhytomir@gmail.com

У статті представлено аналіз доступності та ефективності запровадження антиретровірусної терапії для пацієнтів з ВІЛ/СНІДом у Житомирській області за 2009–2016 роки. Впровадження антиретровірусної терапії в регіоні сприяло зменшенню смертності серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики, та серед людей, які живуть з ВІЛ з коінфекцію ТБ/ВІЛ, але не приводить до бажаних змін, оскільки в цілому смертність від хвороб, зумовлених ВІЛ, продовжує залишатися на високому рівні. Питома вага осіб, які знаходились на медичному обліку та отримували антиретровірусну терапію зросла, але не наближається до цільового показника, що не дозволяє вплинути на епідемію належним чином. Виявлення та взяття під медичний нагляд хворих у пізніх стадіях ВІЛ-інфекції, недостатній рівень прихильності до антиретровірусної терапії є причинами високої смертності в регіоні. Досягнуто охоплення високоякісними заходами профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини. Недостатнім залишається охоплення антиретровірусною терапією ключових групи населення. Люди, які живуть з ВІЛ, отримують послуги з догляду та підтримки лише на базі неурядових ороганізацій, що не відповідає цільовому значенню, і вимагає подальшої практичної уваги. На даний момент область не наблизилась до досягнення жодного з критеріїв стратегії Fast Track, оскільки третя частина від оціночної кількості людей, які живуть з ВІЛ, не знають про свій позитивний ВІЛ-статус, лише 39% всіх ВІЛ-позитивних ЛЖВ отримують антиретровірусну терапію, і лише 34% - мають невизначувані рівні вірусного навантаження.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД, медичний нагляд, антиретровірусна терапія, догляд та підтримка, крос-секційний каскад послуг.

Постановка проблеми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. З метою виявлення регіональних потреб щодо послуг антиретровірусної терапії (далі – АРТ) для надання обґрунтованих рекомендацій до формування національної та регіональної програм, проведена оцінка впроваджених у Житомирській області програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Вона є важливим кроком у розробці національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2019–2023 роки, які повинні відповідати стратегії ЮНЕЙДС щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД [3].

Вступ. Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні продовжує поширюватися серед загального населення за рахунок збільшення епідемічної значимості статевого шляху передачі ВІЛ та провідної ролі у поширенні збудника представників груп підвищеного ризику, зокрема споживачів ін'єкційних наркотиків; осіб, які надають сексуальні послуги за винагороду; чоловіків, які мають секс із чоловіками та їх статевих партнерів. Прогнозування подальшого розвитку епідемії в масштабах країни набуває все більшої складності через кризові соціально-економічні явища і ускладнення ситуації в східних регіонах України. Слід відмітити, що активність епідемічного процесу ВІЛ-інфекції продовжує підтримуватись переважно за рахунок прихованого компоненту. Майже половина оціночної кількості людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), не знає про свій ВІЛ-позитивний статус, близько третини ВІЛ-позитивних осіб залишаються поза медичним обліком. До того ж, кожного року п'ята частина ВІЛ-інфікованих, які перебувають на обліку, залишається поза медичним наглядом з різних причин, а більше половини осіб віком 15 років і старше виявляються вперше на термінальних клінічних стадіях ВІЛ-інфекції. Запропонована ЮНЕЙДС національна стратегія щодо протидії ВІЛ/СНІД (Fast Track) визначає нові показники, які повинні бути досягнутими в Україні після 2015 року а саме: 90% ЛЖВ

повинні знати про свій ВІЛ-статус, 90% від них повинні отримувати антиретровірусну терапію і 90% отримувачів АРТ повинні мати невизначальний рівень вірусного навантаження [1, 2].

Таким чином, основним завданням яке ставиться сьогодні перед системою охорони здоров'я України і Житомирської області зокрема, є надання якісних і доступних послуг з профілактики та діагностики ВІЛ-інфекції, насамперед серед представників груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ, а також розширення доступу населення до лікування ВІЛ/СНІД, щоб знизити рівень захворюваності і смертності від ВІЛ-інфекції/СНІДу. Розширення обсягів антиретровірусної терапії дозволяє ЛЖВ отримати шанс на якісне і продуктивне життя та розширює можливості попередження подальшої передачі ВІЛ [4, 5].

Мета роботи. Оцінка результативності запроваджених послуг АРТ для пацієнтів з ВІЛ/СНІДом у Житомирській області за 2009–2016 роки.

Матеріали і методи дослідження. Оцінка регіональних програм проведена у співпраці з державною установою «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» та МБФ «Альянс громадського здоров'я» за фінансової підтримки Центрів США з контролю та профілактики захворювань.

Підхід до оцінки регіональних програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу поєднав рекомендації ВООЗ, аналіз індикаторів впливу, каскадний аналіз, та здійснювався у форматі кабінетного дослідження. Для визначення тенденцій епідеміологічних показників проведений аналіз та синтез даних рутинного епідеміологічного нагляду, прогнозування епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу у програмі SPECTRUM за 2009-2016 роки.

Результати дослідження та їх обговорення. Крос-секційний каскад послуг для ЛЖВ відображає виконання профілактичних та лікувальних програм, враховує оціночні дані та ґрунтується на рутинних показниках моніторингу тестування, лікування, лабораторного супроводу ЛЖВ (**рис. 1**).

Співвідношення між оціночними та фактичними даними щодо кількості ЛЖВ складає 1,4:1, тобто кожні 7 осіб із 10 ЛЖВ в області звернулися за медичною допомогою та перебувають під медичним наглядом (МН). 70% ЛЖВ від оціночної кількості ЛЖВ знають про свій ВІЛ-статус та перебувають під МН з ВІЛ/СНІД. 39% від оціночної кількості та 56% від диспансерної групи отримують АРТ. 1119 ЛЖВ отримували АРТ більше 6 місяців, та досягли невизначуваного рівня вірусного навантаження ВІЛ, що становить 34% від розрахункової кількості тих, хто повинен отримувати АРТ.

Обсяг послуг з надання АРТ людям, які живуть з ВІЛ (далі – ЛЖВ) залишається недостатнім, оскільки 70% серед померлих ЛЖВ не отримували АРТ. Регіональний показник смертності пацієнтів на АРТ є незначним, і переважно стосується чоловіків (60% від загалу померлих ЛЖВ) та пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ (48% від загалу померлих ЛЖВ). Серед померлих на АРТ зростає частка пацієнтів, які отримували специфічне лікування більше 12 місяців і, переважно, за рахунок випадків коінфекції ТБ/ВІЛ (63% від загалу смертей на АРТ). П'ята частина ЛЖВ, які перебувають під МН, не отримують АРТ (2016 р. – 1030 осіб, 39,8%).

Щорічно половини з числа померлих ВІЛ-інфікованих осіб становили особи, які інфікувалися ВІЛ внаслідок ін'єкційного споживання наркотиків (далі – ЛВІН) (2013 р. – 50,7%, 2016 р. – 50%). Частка ЛВІН, які отримують АРТ, в структурі пацієнтів на АРТ становить в 2016 р. 10%. Додатковий аналіз доступності АРТ в розрізі ЛЖВ показує, що розширення доступу АРТ вплинуло на зниження показника смертності у цій ключовій групі (2009 р. –

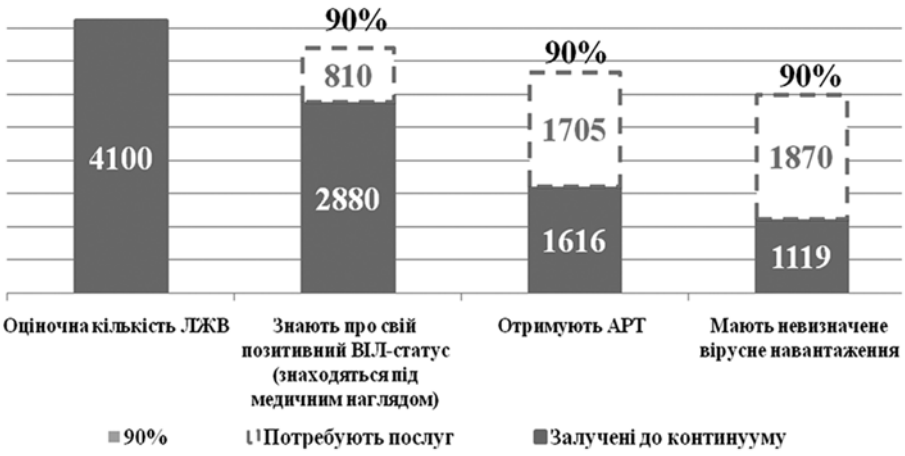


Рис. 1. Крос-секційний каскад послуг ЛЖВ станом на 01.01.2017

70%, 2016 р. – 13%), а серед всіх зареєстрованих ЛЖВ – з 62% (2012 р.) до 35% (2016 р.).

Відсоток ВІЛ-інфікованих осіб, яких було взято під МН у III–IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, серед загального числа осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, впродовж 2013–2016 рр. залишався доволі високим (2013 р. – 40,6%, 2016 р. – 36,3%).

Показник смертності від туберкульозу (далі – ТБ) серед хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ за останній рік серед нововиявлених зі СНІДом зменшився майже в 2 рази (2009 р. – 56,3%, 2016 р. – 34,8%). Протягом 2016 року від ко-інфекції ВІЛ/ТБ померло 39 осіб, що становить 44% від усіх випадків смерті від СНІДу (2009 р. – 48,4%, 2015 р. – 36,7%).

Забезпечено високий показник охоплення АРТ серед ВІЛ-інфікованих дітей (2016 р. – 98,2%). Рівень передачі ВІЛ від матері до дитини в області за останні роки зменшився майже у 1,5 рази, і у 2014 р. він становив 1% (Україна – 4,48%).

85% (1588 осіб) ЛЖВ отримують АРТ через 12 місяців після її початку. У когортах з тривалістю АРТ 24 місяці на АРТ залишається 79% пацієнтів (або 1283 особи). Показник утримання на АРТ через 36 місяців складає 78% (1009 осіб). Найвища смертність та показники переривання АРТ властиві пацієнтам у когортах з тривалістю АРТ від 3 до 5 років.

Зафіксовано 51 випадок ускладнень/побічної дії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, пов'язаних з отриманням АРТ (2014 р. – 10 випадків, 19,6% від загалу, 2016 р. – 20 випадків) 39%. Внаслідок побічної дії пацієнтам у 100% випадків було замінено поточні схеми АРТ та продовжено лікування. Серед чинників неотримання або відмови від АРТ серед пацієнтів диспансерної групи є складнощі доїзду за препаратами до найближчого сайту АРТ, супутні захворювання, активне вживання ін'єкційних наркотиків, зловживання алкоголем, приховування ВІЛ-статусу від статевого партнера або членів родини, зміна соціального статусу, переїзди в інші населенні пункти на тривалий термін.

Послуги з догляду та підтримки в області реалізуються виключно неурядовими організаціями (далі – НУО) за рахунок зовнішніх донорів 69,4% (2016 р.). Для багатьох ЛЖВ програми формування прихильності до АРТ та програми догляду і підтримки в 2016 р. ще залишались недоступними. Переважно це стосується пацієнтів у віддалених районах та містах Житомирської області. Більшість послуг з догляду та підтримки на базі НУО припадає на долю ЛВІН (75% від загалу охоплених послугами); ув'язнених (20%); працівників комерційного сексу; та чоловіків, які мають досвід статевих стосунків з чоловіками (2%).

Висновки. Впровадження АРТ в регіоні сприяло зменшенню смертності серед ЛВІН та серед ЛЖВ з ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, але не приводить до бажаних змін, оскільки в цілому смертність від хвороб, зумовлених ВІЛ, продовжує залишатися на високому рівні. Питома вага осіб, які знаходились на медичному обліку та отримували АРТ зросла, але не наближається до цільового показника, що не дозволяє вплинути на епідемію належним чином. Виявлення та взяття під медичний нагляд хворих у пізніх стадіях ВІЛ-інфекції, недостатній рівень прихильності до АРТ є причинами високої смертності в ргіоні. Досягнуто охоплення високоякісними заходами профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини. Недостатнім залишається охоплення антиретровірусною терапією ключових групи населення. ЛЖВ отримують послуги з догляду та підтримки лише на базі НУО, що не відповідає цільовому значенню, і вимагає подальшої практичної уваги. На даний момент область не наблизилась до досягнення жодного з критеріїв стратегії Fast Track, оскільки третя частина від оціночної кількості ЛЖВ не знають про свій позитивний ВІЛ-статус, лише 39% всіх ВІЛ-позитивних ЛЖВ отримують АРТ і лише 34% – мають невизначувані рівні вірусного навантаження.

Перспективи подальших досліджень вбачаються у формуванні рекомендацій щодо послуг АРТ для розробки національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІД на 2019–2023 роки на основі отриманих даних.

References

1. HIV-infektsiya v Ukraine: *Inform byul. MOZ Ukrainy*. DU «Ukr tsentr kontrolyu za sotsialno nebezpechnymy khvorobamy», DU «In-t epidemiolohiyi ta infekts khvorob im LV Hromashevskoho NAMN Ukrainy». 2016; 43: 24 s. [Ukrainian].
2. Harmonizovanyi zvit Ukrainy pro dosyahnutyi prohres u zdiysnenni natsionalnykh zakhodiv u vidpovid na epidemiyu AIDS. GARPR Ukraine, 2014. Available from: http://phc.org.ua/uploads/documents/ab1ccb/3c54bc491a41b37 b8bb8-625d29037e1d.pdf. [Ukrainian].
3. Zakon Ukraine «Pro zatverdzhennya Zahalnoderzhavnoi tsilovoi sotsialnoi prohramy protydiyi HIV-infektsiyi/AIDS na 2014-2018». Available from: http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/1708-18 [Ukrainian].
4. *Nakaz № 92 MOZ Ukraine vid 24.02.2015*. Unifikovanyi Klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy dityam ta doroslym, khvorym na HIV-infektsiyu. Available from: http://phc.org.ua/pages/diseases/hiv_aids/treatment-and-prevention/art. [Ukrainian].
5. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, World Health Organization, 2010.

УДК 616.988:578.828.6]-084-085.281.8:614.446:353.1.001.12(477.42)

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ В КОНТЕКСТЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОТИВОДЕЙСТВИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ/СПИД В ЖИТОМИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Галинский Ю. Я., Масюк Л. А., Сенкевич В. Г., Варваровская О. П.

Резюме. В статье предоставлен анализ доступности и эффективности внедрения АРТ для пациентов с ВИЧ/СПИД в Житомирской области за 2009–2016 гг. Внедрение антиретровирусной терапии в регионе способствовало уменьшению смертности среди потребителей инъекционных наркотиков, и среди ВИЧ-инфицированных пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, но не приводит к ожидаемым изменениям, поскольку в целом смертность от заболеваний, обусловленных ВИЧ, продолжает оставаться на высоком уровне. Удельный вес лиц, которые находились на медицинском учете и получали антиретровирусную терапию, вырос, но не приближается к целевому показателю, что не позволяет повлиять на эпидемию должным образом. Выявление и взятие под медицинское наблюдение пациентов в поздних стадиях ВИЧ-инфекции, ограниченный доступ к антиретровирусной терапии, являются причинами высокой смертности от ВИЧ/СПИД в регионе. Достигнут необходимый охват высококачественными мероприятиями по профилактике передачи ВИЧ от матери к ребенку. Среди представителей ключевых групп населения недостаточным остается доступ к антиретровирусной терапии. Охват людей, живущих с ВИЧ, услугами по уходу и поддержке на базе неправительственных организаций, не соответствует целевому значению и требует дальнейшего практического внимания. На данный момент область не приблизилась к достижению ни одного из критериев стратегии Fast Track, поскольку третья часть от оценочного числа людей, живущих с ВИЧ, не знают о своем ВИЧ-позитивном статусе, только 39% от всех ВИЧ-позитивных получают антиретровирусную терапию, и только 31% – имеют неопределяемый уровень вирусной нагрузки.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, медицинское наблюдение, АРТ, уход и поддержка, кроссекционный каскад услуг.

UDC 616.988:578.828.6]-084-085.281.8:614.446:353.1.001.12(477.42)

Antiretroviral Therapy in the Context of Effectiveness Realization of HIV/AIDS Prevention in Zhytomyr Region

Galinskii Yu. Ya, Masiuk L. A., Senkevich V. G., Varvarovskaia E. P.

Abstract. The article presents analysis of the availability and effectiveness of ART realization for HIV/AIDS patients in Zhytomyr region during 2009–2016. In order to identify regional needs for antiretroviral therapy and provide substantiated recommendations for the formulation of national and regional programs we conducted the evaluation of HIV/AIDS programs implemented in Zhytomyr region. It is an important step in developing the national and regional HIV/AIDS prevention program for 2019–2023, which should be in line with UNAIDS strategy to accelerate prevention of HIV/AIDS.

The approach to assessing regional HIV/AIDS prevention programs combined WHO recommendations, analysis of impact indicators, cascading analysis and conducted in this research. We carried out the analysis and synthesis of routine epidemiological surveillance data, HIV/AIDS epidemic forecasting in the SPECTRUM program for 2009–2016 to identify trends in epidemiological indicators. The cross-sectional service cascade for PLWH reflects the implementation of preventive and therapeutic programs taking into account evaluation data and is based on routine monitoring indicators for testing, treatment and laboratory support for PLHIV.

The introduction of ART in the region contributed to reduction in mortality among IDUs and among PLHIV with co-infection TB/HIV, but does not lead to desirable changes, since overall mortality from HIV-infection continues to remain high. The proportion of people, who were on medical records and received ART, has risen but not close to the target and does not allow to be properly influenced to the epidemic. Detection and taking for medical observation of patients in the late stages of HIV and limited access to ART are the main causes of high mortality in the region.

The coverage of high-quality measures to prevent mother-to-child transmission of HIV has been achieved. There is not enough access to ART for key population groups. The coverage of PLHIV in care and support services on the basis of NGO does not correspond to the target value and requires further practical attention.

At the moment, the region has not come close to reaching any of the criteria of the strategy Fast-track. Only a third of the estimated number of PLHIV is not aware of their positive HIV status. Only 39% of all HIV-positive people receive ART and only 31% of them have uncertain viral load levels.

The prospect of further research is seen in formulating recommendations for ART services for developing the national and regional HIV/AIDS programs for 2019–2023 on the basis of the obtained data.

Keywords: HIV infection, AIDS, medical supervision, ART, care and support, cross-sectional service cascade.

Стаття надійшла 10.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.153
УДК 616.988:578.828.6]-084-085.281.8-036.8-036.21/.22(477.52)"2009/2016":614.446:353.1.001.12

Грабовий С. Л.[1], Дьяченко А. Г.[2], Панасенко Л. М.[1], Масюк Л. А.[3], Бутенко В. М.[1]

ПРО ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕАЛІЗАЦІЇ ЗАХОДІВ З АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ОЦІНКИ РЕГІОНАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ З ПРОТИДІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІД ЗА 2009–2016 РОКИ У СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ

[1]ОКЗ ОЗ Сумський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом, Україна
[2]Сумський державний університет, Україна
[3]МБФ «Альянс громадського здоров'я», проект «МЕТІДА», Київ, Україна
gsl@ukr.net

Послуги антиретровірусної терапії мають найбільший вклад у каскад лікування людей, які живуть з ВІЛ. Мета роботи – оцінити результативність впровадження послуг антиретровірусної терапії у Сумській області та сформувати рекомендації до розробки Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІД на 2019–2023 роки.

В області з кожним роком зростає кількість людей, які живуть з ВІЛ, які залучаються до антиретровірусної терапії, але при цьому більше ніж половина людей, які живуть з ВІЛ, не знають про свій ВІЛ-статус. Майже 1300 людей, які живуть з ВІЛ, не мають доступу до антиретровірусної терапії. Спостерігається погіршення показників смертності серед людей, які живуть з ВІЛ, в тому числі і серед тих, які отримували антиретровірусну терапію. Діти, вагітні, пацієнти з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ, які перебувають під медичним наглядом, охоплені антиретровірусною терапією. Щороку зростає частка людей, які вживають ін'єкційні наркотики, які отримують антиретровірусну терапію. Проте зростає також і частка осіб, які потребують, але не отримують антиретровірусну терапію, які знаходились на регулярному моніторингу стану здоров'я, потребували та не отримували антиретровірусну терапію. Погіршується показник утримання на антиретровірусній терапії. Підходи до надання послуг антиретровірусної терапії в області в цілому відповідають епідемічному контексту. Існуюча система планування та централізованого постачання антиретровірусної терапії та витратних матеріалів для лабораторного моніторингу недосконала. Зменшуються обсяги надання послуг з догляду та підтримки для людей, які живуть з ВІЛ, які проживають за межами обласного центру. Послуги з догляду та підтримки недоступні для чоловіків, які мають секс з чоловіками, та працівників комерційного сексу.

Для забезпечення відповідності підходів з надання послугу антиретровірусної терапії та належного впливу на епідемічну ситуації на національному рівні пропонується забезпечити фінансове планування у довгостроковій перспективі заходів протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу; впровадити інструменти оцінки індивідуальної прихильності людей, які живуть з ВІЛ, до послуг антиретровірусної терапії та порядок моніторингу достовірності даних; розширення послуг з догляду та підтримки людей, які живуть з ВІЛ, за допомогою механізму соціального замовлення.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД, антиретровірусна терапія, антиретровірусні препарати**,** ключові групи населення, замісна підтримувальна терапія**.**

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. З метою виявлення регіональних особливостей епідеміологічного процесу для надання обґрунтованих рекомендацій до формування національної та регіональної програм, проведена оцінка впроваджених у Сумській області програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Оцінка здійснювалась у співпраці з ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» та МБФ «Альянс громадського здоров'я» за фінансової підтримки центрів США з контролю та профілактики захворювань. Робота пов'язана з науково-дослідною роботою ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб НАМН України ім. Л. В. Громашевського» «Порівняльна епідеміологічна характеристика соціально значимих інфекцій в Україні та особливості їх профілактики (на прикладі ВІЛ-інфекції, парентеральних вірусних гепатитів та

інфекцій, що передаються статевим шляхом)», № державної реєстрації 0116U001302.

Вступ. Основні сучасні глобальні тенденції розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу – це збільшення виявлення кількості людей, що живуть з ВІЛ, на фоні зниження числа нових випадків інфікування ВІЛ та смертності від СНІДу. За даними ЮНЕЙДС, смертність від СНІДу на світовому рівні знизилася з 2,3 млн осіб у 2005 р. до 1,6 млн осіб у 2012 р. [5]. Ці досягнення стали можливими завдяки стійкій політичної прихильності і значним інвестиціям на національному та глобальному рівнях, ефективної мобілізації місцевих спільнот, інновацій в сфері науки, технологій та практичної реалізації, а також застосуванню міжсекторальних підходів [1]. Він обумовлений діяльністю глобального партнерства і зобов'язаннями урядів, зусиллями груп громадянського суспільства, працівників охорони здоров'я, місцевих та міжнародних організацій [2]. Регіональні особливості розвитку епідемії суттєво різняться. У 2000–2013 рр. число людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) у Східній Європі та Центральній Азії практично потроїлося. Близько 90% тягаря захворювань, обумовлених СНІДом, у даному регіоні припадає на Російську Федерацію та Україну [6]. Україна посідає одне з перших місць серед країн Європи за кількістю ВІЛ- позитивних осіб.

За часів незалежності в Україні було затверджено 7 програм з протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Їх розробка здійснювалася на національному рівні, і не в повній мірі враховувала епідеміологічну специфіку кожного регіону. Такий підхід, вірогідно, не міг забезпечити належного впливу на масштаби та силу відповіді країни на епідемію ВІЛ-інфекції. Для активізації роботи по досягненню прогресу і глобальних цілей, передбачених прийнятою Організацією Об'єднаних Націй в 2016 році Політичною декларацією з припинення СНІДу, всім партнерам необхідно виконувати стратегію щодо прискореного досягнення поставлених цілей на національному рівні в повному обсязі. Припинення епідемії СНІДу вимагає міцного політичного лідерства, прихильності до дії і підзвітності, що дозволить забезпечити спільну відповідальність, і в черговий раз підтвердити глобальну солідарність. Підвищення ефективності та дієвості інвестицій є істотним чинником успіху, і буде залишатися таким і далі [7].

У Сумській області здійснене комплексна оцінка результативності заходів регіональних програм (далі – РП) та їх впливу на епідемію ВІЛ-інфекції [3]. Вона є важливим кроком у законодавчому унормуванні державного управління програмами у сфері ВІЛ-інфекції/СНІДу відповідно до стратегії ЮНЕЙДС [4] при розробці РП та національної програми (далі – НП) на 2019–2023 роки, щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД. Для визначення потреб у послугах антиретровірусної терапії (АРТ) для ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на СНІД Сумської області проведено оцінювання результативності впроваджених послуг.

Мета і завдання роботи. Оцінити результативність впровадження послуг АРТ у Сумській області для формування рекомендацій до розробки НП протидії ВІЛ-інфекції/СНІД на 2019–2023 роки.

Матеріали та методи дослідження. Підхід до оцінки регіональних програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу за 2009–2016 роки поєднав рекомендації ВООЗ, аналіз індикаторів впливу, каскадний аналіз та здійснений у форматі кабінетного дослідження. Для визначення тенденцій епідеміологічних показників проведений аналіз та синтез даних рутинного епідеміологічного нагляду за 2009–2016 роки, прогнозування епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу у програмі SPECTRUM.

Оцінка здійснювалась у співпраці з ДУ «Центр громадського здоров'я» та МБФ «Альянс громадського здоров'я» за фінансової підтримки центрів США з контролю та профілактики захворювань.

Результати дослідження та їх обговорення.

Чи приводять заходи, які виконуються, до змін?

Впродовж 2009-2016 р. з 2,7% до 1,8% зменшилась частка випадків смерті від причин, пов'язаних з ВІЛ серед ЛЖВ, які знаходяться на медичному обліку. Проте, впродовж 2014–2016 р. сформувалась тенденція до зростання цього показника з 1,2% до 1,8%. Більш вираженою є дана тенденція серед чоловіків. Серед хворих на ТБ/ВІЛ частка померлих зменшилась з 15,4% (2013 р.) до 6,8% (2015 р.), проте за підсумками 2016 р. показник зріс до 19,3%. Зростає частка померлих серед активної диспансерної групи. За результатами моделювання у Spectrum частка осіб, померлих від хвороби зумовленої ВІЛ серед ЛЖВ представників ключових груп населення (далі – КГН) протягом 2012-2016 років зменшується (люди, які вживають наркотичні засоби ін'єкційними шляхом (далі – ЛВІН) – з 7,2 до 5,4%, працівники комерційного сексу (далі – ПКС) – з 6,5 до 5,5%, чоловіки, які практикують секс з чоловіками (далі – ЧСЧ) – з 7,9 до 5,6%).

Смертність від СНІДу серед ЛЖВ з 2012 по 2016 роки зросла з 1,0 до 2,3 на 100 тис. населення (**рис. 1**). При більш ретельному аналізі смертності від СНІДу можна зазначити наступне.

Показник частки випадків смерті серед зареєстрованих ЛЖВ у звітному році протягом 2009–2016 років залишився на рівні 4%. За період 2009–2016 р. зросла частка випадків смерті серед ЛЖВ, які отримували АРТ. Виражена тенденція росту даного показника була з 2012 по 2016 р. (зростання з 1,4 до

3,4%), однакова серед чоловіків та жінок. Частка випадків смерті серед ЛВІН, які отримували АРТ, зменшилась з 50% (2009 р.) до 19,6% (2016 р.), а серед хворих на ТБ/ВІЛ – з 100% (2009 р.) до 58,8% (2016 р.).

Впродовж 2009-2016 р. з 9,3% до 23,3% зросла частка померлих, які отримували АРТ, серед осіб, у яких ВІЛ-інфекція та смерть зареєстровані у звітному році з максимальним значенням у 2014 р. (32,6%).

До 2013 р. в області не було зареєстровано випадків смерті серед осіб, які отримували АРТ 12 і більше місяців з числа померлих у звітному році ЛЖВ. Динаміка цього показника впродовж 2014–2016 р. є негативною (ріст з 7,1% до 16%). Зростає частка померлих чоловіків (з 11,1% до 16,6%) та хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (з 16,7% до 28,6%), зменшується серед ЛВІН. Ідентичною є ситуація з часткою померлих у звітному році, які отримували АРТ 12 і більше місяців з числа всіх ЛЖВ, які отримували АРТ 12 і більше місяців на кінець звітного року.

Відсоток випадків смерті ЛЖВ, які не отримували АРТ серед усіх випадків смерті у звітному році, знизився з 88,5% (2009 р.) до 58,3% (2016 р.). Подібна ситуація спостерігається серед жіночого та чоловічого населення, ЛВІН та хворих на ТБ/ВІЛ.

Відсоток випадків смерті серед ЛЖВ, які отримували АРТ з 2010 по 2016 роки, зменшується (7,3% та 5,2% відповідно). Проте серед жінок і серед хворих на ТБ/ВІЛ значення показника зростають з 1,9% (2012 р.) до 4,1% (2016 р.) та з 15,6% (2013 р.) до 20,4% (2016 р.) відповідно.

За період 2009–2016 років найпоширенішою причиною смерті ЛЖВ, які приймали АРТ, був ТБ (49%) та злоякісні новоутворення (10% всіх смертей).

Чи охоплені потрібні люди?

З 2009 по 2016 роки охоплення АРТ зросло з 4,7% до 29,2% від оціночної кількості ЛЖВ, а доступ до АРТ серед ВІЛ-інфікованих ЛВІН (від оціночної кількості ВІЛ-позитивних ЛВІН) – з 5% до 10,8%.

Частка осіб, які перебувають під медичним наглядом на кінець року та отримують АРТ, зросла з 14,9% (2009 р.) до 51,9% (2016 р.). У 2016 р. показник охоплення ЛВІН зменшився з 32,4% (2015 р.) до 22,5% (2016 р.) від тих, хто перебував під медичним наглядом (МН). Незначна частка ЛВІН охоплена послугами інтегрованої допомоги АРТ та замісної підтримуючої терапії (далі – ЗПТ) (2009 р. – 6%, 2013 р. – 15,2%, 2016 р. – 11,7%.).

Результати аналізу каскаду послуг для ЛЖВ в області (**рис. 2**) показали, що половина від оціночної кількості ЛЖВ не знають про свій позитивний ВІЛ-статус. Лише третина всіх ЛЖВ отримують АРТ, і лише п'ята частина – мають невизначувані рівні вірусного навантаження.

Активна диспансерна група не у повній мірі залучається до послуг з АРТ. Частка ЛЖВ, які знаходились на регулярному моніторингу стану здоров'я, потребували та не отримували АРТ, зросла з 1,9% (2013 р.) до 7,1% (2016 р.). Певною мірою це може бути пов'язано зі зміною критеріїв для призначення АРТ, яка відбулась у 2015 р.

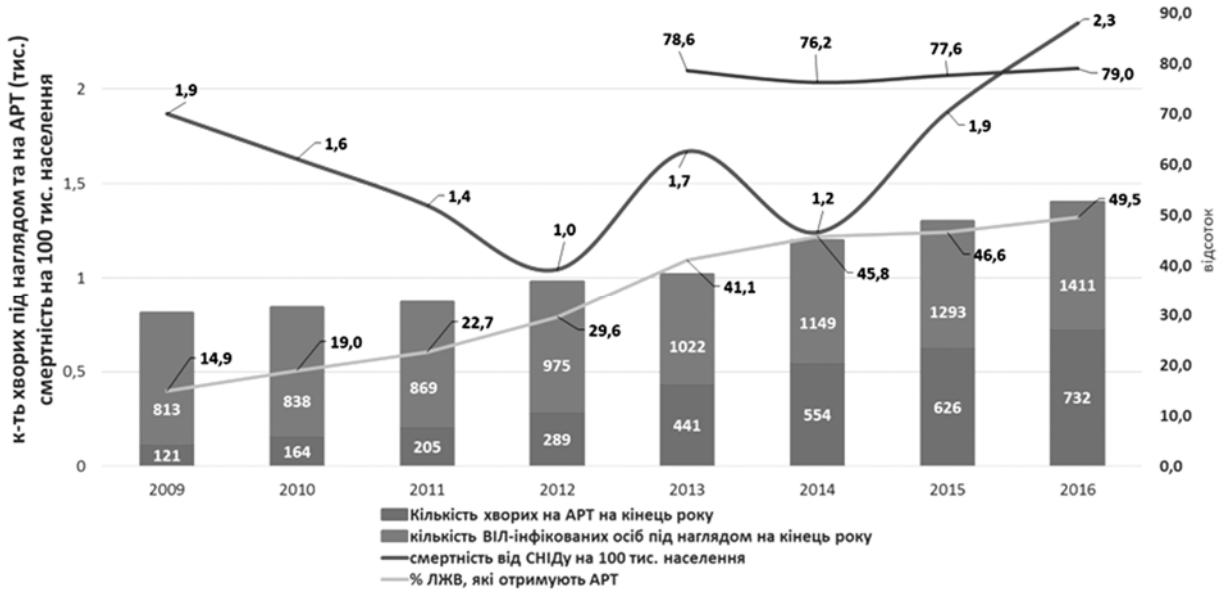


Рис. 1. Кількість та частка ЛЖВ, які отримують АРТ, від загального числа ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які перебувають під медичним наглядом станом на кінець року в Сумській області за період 2009–2016 рр.

Протягом 2009–2016 р. у Сумській області було зареєстровано 91 випадок побічних дій та ускладнень від АРТ, проте лише 1 хворому відмінений прийом АРТ за медичними показами. Щороку 2–18 хворих відмовляються від терапії, проте частка таких осіб серед загальної кількості тих, хто отримує АРТ, зменшилась з 4,1 до 2,7%. Одним із чинників, які негативно впливають на рішення хворих щодо продовження терапії, є перебої централізованого постачання препаратів, внаслідок чого видається АРТ лише на 1 місяць в обласному закладі. Це спричиняє зростання витрат хворими з віддалених районів на проїзд до місця отримання препаратів, що є фактором відмови від АРТ.

Кількість хворих, знятих з АРТ по причині смерті, коливалась від 2 (2010 р.) до 12 (2013 р.). Близько третини з них приймали препарати 12 місяців і більше часу.

В 2016 р. 70% осіб з активної диспансерної групи були охоплені АРТ. Послуга доступна для мешканців всіх адміністративних територій області. Проте мешканці віддалених регіонів, де відсутні сайти АРТ, витрачають більше коштів, щоб доїхати до обласного закладу для отримання препаратів. Тому актуальним є питання створення сайтів АРТ в усіх центральних районних лікарнях області та на сайтах ЗПТ.

Чи виконуються ці заходи у достатньому обсязі (масштабі)?

Розпочинаючи з 2009 р., призначення АРТ здійснюється лише в обласному центрі СНІДу, а отримання – на сайтах АРТ (Конотопській, Кролевецькій, Роменській, Шосткінській ЦРЛ та обласному центрі СНІДу). Послуги з догляду та підтримки надаються в Сумському обласному відділенні Всеукраїнської благодійної організації «Всеукраїнська мережа ЛЖВ» та обласному центрі СНІДу. В 2016 р. інтегрована медична допомога хворим на ТБ/ВІЛ з 2016 р. надається в міських поліклініках обласного центру, ЦРЛ, обласному протитуберкульозному диспансері та центрі СНІДу; хворим ЛЖВ ЛВІН – у 8 сайтах ЗПТ.

Чи правильно виконуються ці заходи?

Відсоток охоплення дослідженням на визначення вірусного навантаження (далі – ВН) становить 68% (2016 р.) з найкращим показником у 2012 р. (89,3%) та найнижчим – у 2014 р. (33,6%.). Заходи з моніторингу лікування здійснюються в залежності від обсягів державного забезпечення реактивами для визначення рівня ВН.

88% ЛЖВ, які приймають АРТ, мають невизначувані рівні ВН (2016 р.).

Утримання на АРТ протягом 12 місяців від її початку залишається на рівні 82,9%, 24 місяців – 75,5%, 36 місяців – 76,4%.

Послуги з догляду та підтримки для пацієнтів з усіх регіонів області надаються на базі обласного центру СНІДу. Лише половина ЛЖВ охоплена послугами з догляду та підтримки (2013 р. – 69,2%, 2016 р. – 53,2%), а в групі ВІЛ-інфікованих ЛВІН ця частка ще менша (2013 р. – 51,8%, 2016 р. – 43%). Не охопленими залишаються ПКС та ЧСЧ. Така

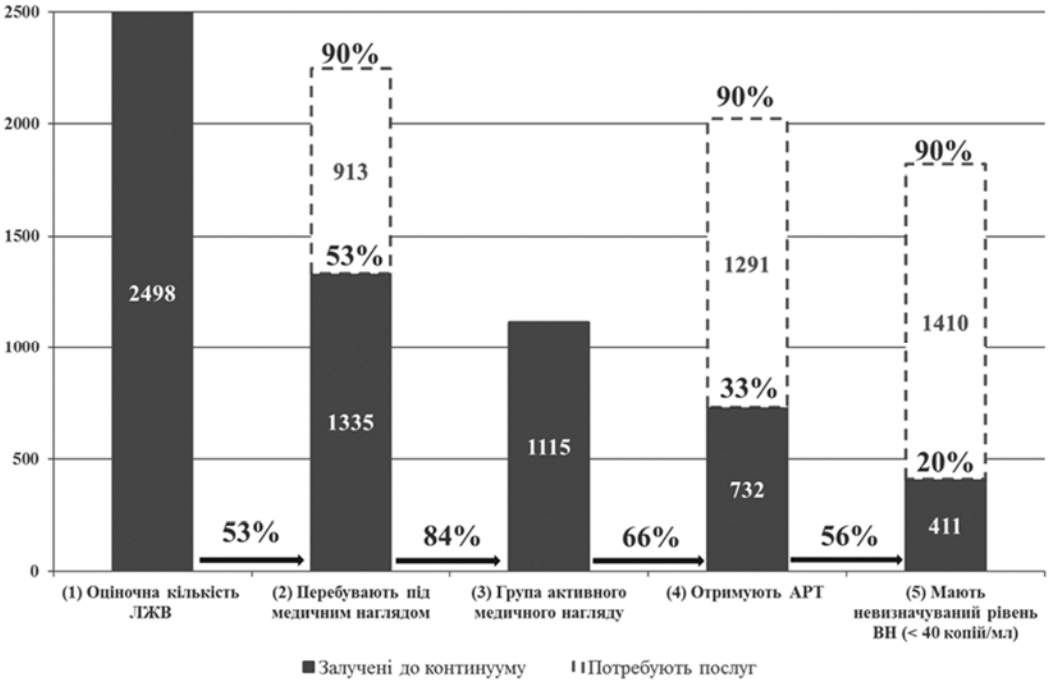


Рис. 2. Каскад послуг для ЛЖВ в Сумський області станом на 01.01.2017

ситуація склалась внаслідок відсутності в містах і районах області неурядових ороганізацій (НУО), що опікуються проблемами ЛЖВ та КГН (**рис. 3**).

Чи заходи, які виконуються, є релевантними?

Діти та вагітні в повному обсязі охоплені АРТ. Дорослому населенню терапія надається відповідно до показів та наявності препаратів в рамках встановленої квоти. Вирішено питання про призначення АРТ пацієнтам з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ. Щороку зростає частка ЛВІН, які отримують АРТ. 7 з 9 зареєстрованих ВІЛ-інфікованих ЧСЧ охоплені послугою АРТ.

Наразі кількість та розташування сайтів АРТ задовольняє більшість потреб пацієнтів. Для розширення функцій сайтів щодо призначення АРТ необхідна відповідна підготовка та мотивація лікарів. Середня кількість ЛЖВ, що обслуговуються одним інфекціоністом за рік зросла з 32 (2009 р.) до 56 (2016 р.). Найбільше навантаження на лікаря в обласному центрі СНІДу (400), найменше – у В. Писарівській ЦРЛ (4 пацієнта на рік). Лабораторний моніторинг АРТ доступний для всіх пацієнтів, проте необхідно вирішити питання повного централізованого забезпечення тест-системами та витратними матеріалами для обстеження на визначення ВН.

Призначення та видача АРТ в області здійснюється відповідно до національних клінічних протоколів та доведеної квоти фінансування АРТ. Проте затримки поставок антиретровірусних препаратів (далі – АРВП) по заявкам 2015 та 2016 років унеможливлюють якісне планування потреб, та можуть призвести до колапсу системи забезпечення препаратами.

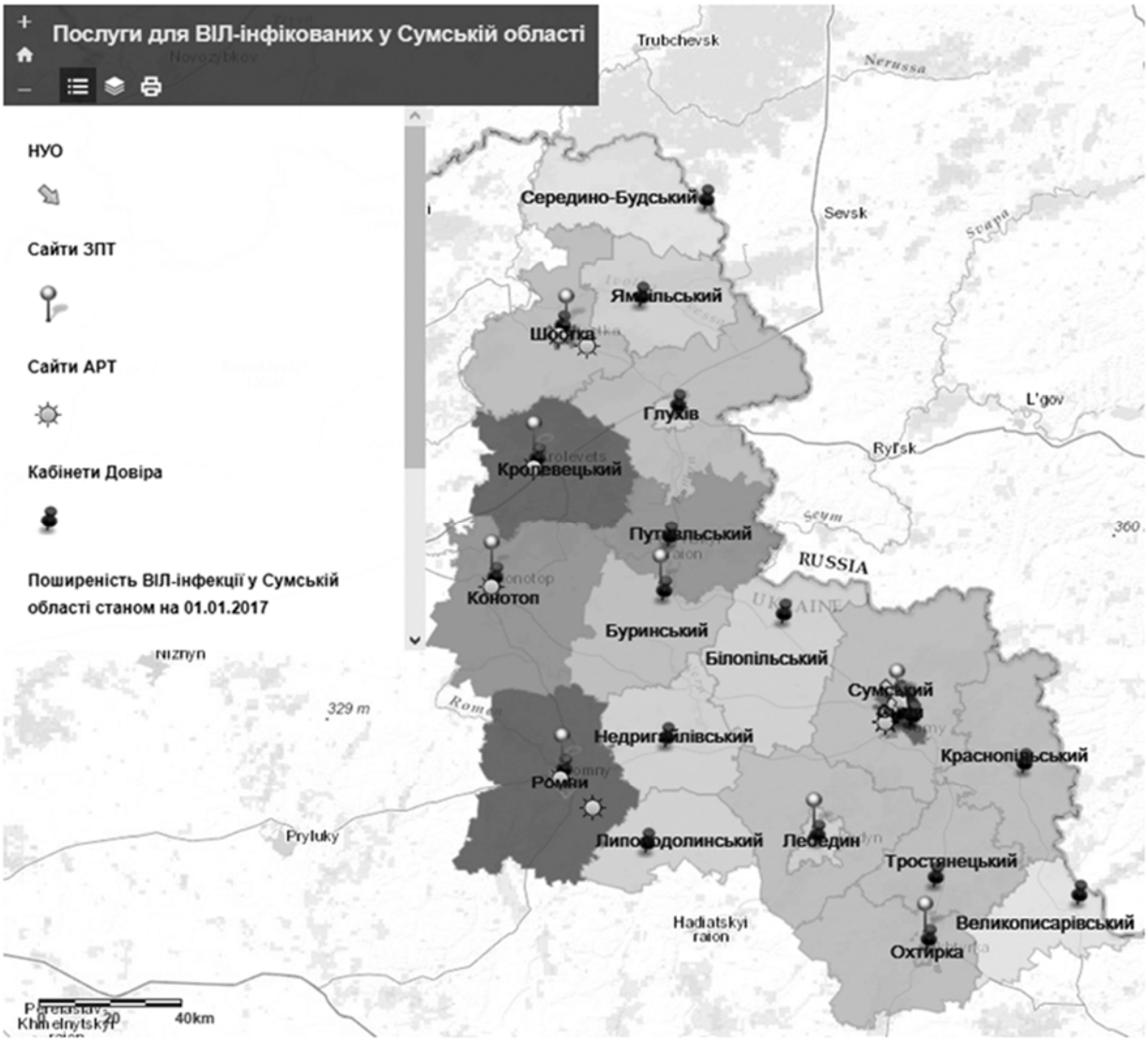


Рис.3. Карта розташування установ та організацій, які надають послуги ЛЖВ, 2016 р.

Для відстеження прогресу у сфері надання послуг з АРТ використовується система когортного аналізу, електронні інструменти моніторингу руху та використання АРВП, впроваджена медична інформаційна система «ВІЛ-інфекція в Україні» (крім установ пенітенціарного сектору).

Щомісячно на обласному рівні проводиться аналіз даних для прийняття управлінських рішень, тому протягом 2009–2016 років не було випадків відсутності АРВП.

Висновки та перспективи подальших досліджень. В області з кожним роком зростає кількість ЛЖВ, які залучаються до АРТ, але при цьому більше ніж половина людей, які живуть з ВІЛ, не знають про свій ВІЛ-статус, майже 1300 людей, які живуть з ВІЛ, і надалі не мають доступу до АРТ.

Спостерігається погіршення показників, що характеризують смертність серед ЛЖВ, в тому числі і серед тих, які отримували АРТ.

Діти, вагітні, пацієнти з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ, які перебувають під медичним наглядом, охоплені АРТ. Щороку зростає частка ЛВІН, які отримують АРТ. Проте зростає також і частка осіб, які потребують, але не отримують АРТ. Частка ЛЖВ, які знаходились на регулярному моніторингу стану здоров'я, потребували та не отримували АРТ, зросла. Погіршується показник утримання на терапії. Зменшуються обсяги надання послуг з догляду та підтримки для ЛЖВ, які проживають за межами обласного центру.

Досягнуто прогрес у реалізації програм зниження ризику і шкоди для здоров'я від вживання наркотиків, а також масштабів послуг АРТ та ЗПТ для ЛВІН, проте половина ВІЛ-інфікованих ЛВІН, які отримують препарати ЗПТ, не вживають АРВП.

Підходи до надання послуг АРТ в області в цілому відповідають епідемічному контексту. Процедура передачі препаратів на сайти АРТ наказами управління охорони здоров'я потребує спрощення для прискорення передачі АРВП. Мережа сайтів АРТ потребує розширення з одночасними розширенням послуг призначення АРТ. Наявних кадрових ресурсів достатньо для надання послуг АРТ належної якості.

Існуюча система планування та централізованого постачання АРТ недосконала. Не забезпечується вчасність поставок АРВП, внаслідок чого створюються ризики перерв терапії та змін їх схем. Налагоджена робота по відстеженню прогресу у сфері надання послуг АРТ.

Темпи впровадження та обсяги надання послуг з АРТ у 2009–2016 р. не були достатніми для здійснення позитивного впливу на епідемічну ситуацію з ВІЛ-інфекції. Модель надання послуг з АРТ в області не відповідає стратегії щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД. 67% від оціночної кількості ЛЖВ, які повинні бути охоплені послугою АРТ, не отримують терапію. 80% від оціночної кількості ЛЖВ на АРТ не досягли невизначуваного рівня ВН.

Знизилась частка осіб, які відмовляються від терапії. Основною причиною відмов від АРТ є великі витрати на проїзд до обласного центру СНІДу в періоди, коли існують перебої у постачанні АРВП. Мережа сайтів АРТ в області потребує розширення. Послугами з догляду та підтримки охоплені лише ЛЖВ на території обласного центру, оскільки тільки одна НУО надає ці послуги. Хворі на ТБ/ВІЛ у всіх районах області мають можливість отримати інтегровану медичну допомогу з ко-інфекції. Кількість сайтів ЗПТ зросла з 3-х до 8-ми.

Заходи з АРТ в області не завжди виконуються правильно. Існують проблеми у забезпеченні адекватного моніторингу ефективності лікування, зокрема через недостатнє фінансування. Визначення рівня ВН доступне не для всіх ЛЖВ. Зменшуються обсяги надання послуг з догляду та підтримки для ЛЖВ, які проживають за межами обласного центру, послуги з догляду та підтримки не доступні для ЧСЧ та ПКС.

На основі проведеної оцінки у забезпеченні ЛЖВ області послугами з АРТ на національному рівні пропонується:

- забезпечити передбачуване фінансове планування у довгостроковій перспективі заходів протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу;
- приділяти пріоритетну увагу налагодженню безперебійності поставок АРВП ЛЖВ шляхом покращення існуючих практик закупівлі ЛЗ;
- надавати регіонам достатні терміни для формування та погодження заявок на придбання медикаментів та виробів медичного призначення;
- розробити та затвердити на національному рівні порядок, який визначає механізм здійснення верифікації та моніторингу достовірності інформації з питань ВІЛ/СНІДу між установами незалежно від форм власності та відомчого підпорядкування, які здійснюють діагностику ВІЛ, надають лікувально-профілактичну допомогу ВІЛ-інфікованим та хворим на СНІД;
- впровадити в установах пенітенціарного сектору медичну інформаційну систему «ВІЛ - інфекція в Україні»;
- розробити та впровадити в практику інструменти та алгоритми оцінки індивідуальної прихильності ЛЖВ до послуг АРТ.
- передбачити фінансування послуг АРТ для всіх ЛЖВ, які її потребують;
- удосконалити систему забезпечення регіонів АРВП відповідно до потреби та з урахуванням необхідного запасу препаратів;
- внести зміни до Порядку встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, надавши право встанов-

лювати діагноз інфекціоністам та іншим фахівцям, які пройшли відповідне навчання;
- створити в закладах пенітенціарної системи сайти АРТ з відповідним штатним складом та забезпечити їх функціонування;
- забезпечити фінансування послуг з догляду та підтримки ЛЖВ, охопивши мешканців сіл та віддалених районів області, за допомогою механізму соціального замовлення;
- забезпечити стале державне фінансування потреб у лабораторному обладнанні та виробів медичного призначення, необхідних для здійснення лабораторних досліджень на ВІЛ.

References

1. HIV programme: achieving our goals: operational plan 2014-2015, WHO, 2014, c.-7. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112666/5/9789244507117_rus.pdf. [Russian].
2. Otchet o rezultatakh. Globalnyy fond, 2017. 11 s. Available from: https://www.theglobalfund.org/media/6914/corporate_2017resultsreport_report_ru.pdf . [Russian].
3. Pro rezultati otsinki regionalnoyi tsilovoyi sotsialnoyi programi z protidiyi VIL-infektsiyi/SNIDu za 2009–2016 roki u Sumskiy oblasti. Sumi, 2017. Available from: http://uozsumy.com.ua/golovna/novini/1303-pro-rezultati-ocnki-regonalnoyi-clovoyi-socalnoyi-programi-z-protidyi-vl-nfekcyi-sndu-za-2009-2016-roki-u-sumsky-oblast.html [Ukrainian].
4. *Informatsiyniy byuleten «VIL-infektsiya v Ukrayini».* Kyiv, 2017; 47. 12 s. [Ukrainian].
5. Globalnyy doklad: doklad YuNEYDS o globalnoy epidemii SPIDa, 2012. *YuNEYDS Katalog publikatsiy VOZ*: JC2417R, 2013. 212 s. [Russian].
6. *Globalnaya statistika VICh/SPIDa: inform byulleten*. YuNEYDS, 2014. 7 s. [Russian].
7. YuNEYDS prizyvaet uskorit prinyatie mer, napravlennykh na prekrashchenie epidemii SPIDa. Zheneva/N-Y, 2017 September 21. Available from: http://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/pressreleaseandstateme ntarchive/2017/september/20170921_PR_FastTrack_UNGA [Russian].

УДК 616.988:578.828.6]-084-085.281.8-036.8-036.21/.22(477.52)"2009/2016":614.446:353.1.001.12

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОЦЕНКИ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ / СПИД ЗА 2009–2016 ГОДЫ В СУМСКОЙ ОБЛАСТИ

Грабовый С. Л., Дьяченко А. Г., Панасенко Л. М., Масюк Л. А., Бутенко В. М.

Резюме. Услуги антиретровирусной терапии имеют наибольший вклад в каскад лечения людей, живущих с ВИЧ.

Цель работы – оценить результативность внедрения услуг антиретровирусной терапии в Сумской области и сформировать рекомендации по разработке программы противодействия ВИЧ-инфекции / СПИД на 2019-2023 годы.

В области с каждым годом растет количество людей, живущих с ВИЧ, которые привлекаются к антиретровирусной терапии, но при этом более половины людей, живущих с ВИЧ, не знают о своем ВИЧ-статусе, почти 1300 людей, живущих с ВИЧ, не имеют доступа к антиретровирусной терапии. Наблюдается ухудшение показателей смертности среди людей, живущих с ВИЧ, в том числе и среди тех, которые получали антиретровирусную терапию. Дети, беременные, пациенты с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, которые находятся под медицинским наблюдением, охвачены антиретровирусной терапией. Ежегодно растет доля людей, употребляющих иньекционные наркотики, которые получают антиретровирусную терапию. Однако растет также и доля лиц, которые нуждаются, но не получают антиретровирусную терапию, лиц, которые находились на регулярном мониторинге состояния здоровья, требовали и не получали антиретровирусную терапию. Ухудшается показатель удержания на антиретровирусной терапии. Подходы к предоставлению услуг антиретровирусной терапии в области в целом соответствуют эпидемическому контексту.

Существующая система планирования и централизованного снабжения антиретровирусной терапии и расходных материалов для лабораторного мониторинга несовершенна. Уменьшаются объемы предоставления услуг по уходу и поддержке для людей, живущих с ВИЧ, проживающих за пределами областного центра. Услуги по уходу и поддержке не доступны для мужчин, имеющих секс с мужчинами, и работников коммерческого секса.

Для обеспечения соответствия подходов по предоставлению услуг антиретровирусной терапии и должного влияния на эпидемическую ситуацию на национальном уровне предлагается обеспечить финансовое планирование в долгосрочной перспективе мер противодействия ВИЧ-инфекции/СПИДа; внедрить инструменты оценки индивидуальной приверженности людей, живущих с ВИЧ, к услугам антиретровирусной терапии и порядок мониторинга достоверности данных; расширение услуг по уходу и поддержке ЛЖВ с помощью механизма социального заказа.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, антиретровирусная терапия, антиретровирусные препараты**,** ключевые группы населения, заместительная поддерживающая терапия**.**

UDC 616.988:578.828.6]-084-085.281.8-036.8-036.21/.22(477.52)”2009/2016”:614.446:353.1.001.12

The Efficiency of ART Implementation among HIV-Infected People Based on Assessment of Regional HIV/AIDS Prevention Program during 2009–2016 in Sumy Region

Grabovyi S. L., Diachenko A. G., Panasenko L. M., Masiuk L. A., Butenko V. M.

Abstract. ART services have the greatest contribution to the people living with HIV (PLHIV) treatment cascade.

The purpose of the article was to assess the efficiency of ART services implementation in Sumy region for making recommendations for the development of National social program of HIV/AIDS prevention in 2019–2023.

The number of PLHIV who are attracted to ART is growing annually in Sumy region, but at the same time, more than half of PLHIV are not aware of their HIV status, and almost 1300 PLHIV have no access to ART. The mortality ratio increased among PLHIV, including those who received ART. Children, pregnant women, TB/HIV co-infected patients who are under medical surveillance are covered with ART. The number of IDUs who receive ART is growing annually. However, the number of people under medical surveillance requiring ART but not receiving it also increased. The retention on ART decreased.

Appointment and issuance of ART in the region are carried out in accordance with national clinical protocols and a proven ART funding quota. However, late delivery of antiretroviral drugs (ARVs) for applications in 2015 and 2016 will make it difficult to plan for quality needs and may lead to drug delivery system collapse.

To monitor progress in the provision of ART services, a system of cohort analysis, electronic instruments for monitoring the movement and using ARVs is used via implementation of the medical information system "HIV-infection in Ukraine" (except for penitentiary institutions).

Approaches to ART services provision correspond to the epidemiological context in region. The existing system of planning and centralized supply of ARV drugs and consumables for laboratory monitoring is ineffective. The volumes of provided care and support services for PLHIV living outside regional center have reduced. Care and support services are not available for MSM and CSW.

The proportion of people who refused therapy has decreased. The main reason for ART refusal is the high cost of travel to the regional AIDS center during periods when there are interruptions in the supply of ARVs. The network of ART sites in the region needs to be expanded. Care and support services are only covered by PLHIV in regional center, since only one NGO provides these services. TB / HIV patients in all areas of the region have the opportunity to get integrated co-infection care. The number of SMT sites increased from 3 to 8.

ART programs in the area are not always performed correctly. There are problems in ensuring adequate monitoring of the effectiveness of treatment, in particular, because of insufficient funding; the HV level is not available to all PLHIV. Care and support services for PLHIV living outside the regional center are reduced, and are not available for MSM and PPPs.

In order to ensure compliance of approaches for providing ART services and regulation of epidemic situation at the national level, it is proposed to implement financial planning in the long-term perspective of events to prevent HIV/AIDS; to introduce tools for assessing of individual adherence of PLHIV to ART services and monitoring the data validation; to extend care and support services for PLHIV through the mechanism of social order.

Keywords: HIV infection, AIDS, ART, ARV drugs, key groups of the population, OST.

Стаття надійшла 08.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.161
УДК 616.24-002.5-085.33.015.8.035

Шевченко О. С., Говардовська О. О.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА СТАНДАРТНИХ РЕЖИМІВ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ РЕЗИСТЕНТНОГО ДО ІЗОНІАЗИДУ

Харківський національний медичний університет, Україна

olgasencheva98@gmail.com

У статті представлено дослідження фармакоекономічних аспектів лікування туберкульозу стійкого до ізоніазиду. Був проведений огляд літератури з цієї теми, ретроспективно вивчені результати лікування пацієнтів при використанні стандартних режимів лікування ізоніазид-стійкого туберкульозу у Харківській області (Україна), проведено аналіз «вартість-ефективність» та моделювання за системою «дерево рішень». За результатами встановлено, що короткотривалий режим переважає за коефіцієнтом «вартість-ефективність», проте кількість невдачі лікування за цим режимом, що потребують продовження терапії, або переведення у 4 категорію за розширення спектру резистентності МБТ, нівелюють такі переваги.

Ключові слова: туберкульоз, монорезистентний туберкульоз, полірезистентний туберкульоз, ізоніазид-резистентний туберкульоз, фармакоекономічне моделювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ «Прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легенів шляхом вивчення ефективності різних схем хіміотерапії.», № державної реєстрації 0116U004974.

Вступ. Проблема хіміорезистентного туберкульозу (ХР ТБ) за останні роки набирає глобальної актуальності. Причинами того є не тільки високий рівень розповсюдженості таких форм, але й значний економічний збиток що туберкульоз (ТБ) завдає державі. Нещодавно, був опублікований систематичний аналіз, щодо оцінки прямих та непрямих витрат на ТБ у країнах Європейського союзу, які мають відносно задовільну епідемічну ситуацію з ТБ. Відповідно до результатів, середні витрати на 1 випадок ТБ, в залежності від профілю резистентності, склали -10282 євро для чутливого до протитуберкульозних препаратів (ПТП) ТБ, 57213 євро для мультирезистентного (МР) ТБ та 170744 євро для розширено резистентного (РР) ТБ [12].

В Україні повноцінне забезпечення ПТП пацієнтів фтизіатричної служби є обов′язком держави, затвердженим законом про протидію захворюванню на ТБ (від 05.07.2001року № 2586-III). Соціальна підтримка хворого на ТБ є необхідним складником лікування та лягає на державні служби та громадські організації. А отже стабільний позитивний ефект від лікування, у найкоротші строки, має важливе не лише медичне, а й соціально-економічне значення [7, 8].

Одним з найбільш ефективних ПТП вибору для протитуберкульозної терапії (ПТТ) є ізоніазид (Н). Н – чистий гідразид ізонікотинової кислоти, основною властивістю є його бактерицидний ефект на мікобактерію туберкульозу (МБТ). Н впливає на МБТ, що знаходяться внутрішньоклітинно або позаклітинно, на МБТ на різних етапах розвитку [3, 4]. Резистентність до Н є фактором ризику невдачі лікування (НЛ) та подальшого розширення резистентності МБТ, порівняно з результатами лікування чутливого до ПТП ТБ, ці показники є у 4,5 разів та у 6 разів вищими, відповідно [14]. Враховуючи епідемічну розповсюдженість стійкості до стрептоміцину (S) та виключення його з режимів лікування ТБ, пацієнтів з Н та HS резистентністю можна утотожити.

У світі існує декілька режимів лікування хворих з Н (HS)-стійкістю. Так ВООЗ у 2014 році надавало рекомендації для застосування короткотривалих схем (6–9 місяців), з обов'язковим використанням препаратів І ряду та можливістю посиленням схеми фторхінолонами (Q) [19]. В Україні хворих на моно та полі резистентний ТБ лікують за І або ІІ категорією, в залежності від випадку захворювання, однак з використанням індивідуальних схем ПТТ [5, 6]. За останні роки режими ПТТ змінювалися: за наказом МОЗ від 21.12.2012 року № 1091 регламентовано короткотривале лікування (6–9 міс.) препаратами І ряду – рифампіцин (R), піразинамід (Z), етамбутол (E) [6]; за наказом МОЗ від 04.09.2014 року «Туберкульоз» №620 таким пацієнтам призначається довготривале лікування, загальним терміном 12 місяців – 2 місяці інтенсивна фаза (ІФ), 10 місяців підтримуюча фаза (ПФ), в ІФ до R та Z додатково використовуються ПТП з груп аміноглікозидів, частіше канаміцин (Km) та Q, частіше левофлоксацин (Lfx), у ПФ Km відміняється та хворий отримує 3 препарати R Z Lfx [5].

Отже, режим лікування за наказом МОЗ № 620 відрізняється за декількома ознаками: більш довготривалий, включає ін'єкційний препарат (Km), у зв'язку з чим, потребує обов'язкової організації стаціонарного лікування, або лікування в умовах денного стаціонару, а отже є більш вартісним. Якщо препарати з групи Q переносяться дуже добре, то ін'єкційні препарати мають завідомо часті побічні дії, що можуть бути причиною розвитку стабільних порушень у організмі. При використанні аміноглікозидів вторинна резистентність розвивається достатньо швидко, а також відомо про неповну перехресну резистентність між стрептоміцином та канаміцином [3].

Різноманіття схем та рекомендацій, щодо лікування пацієнтів з стійким до H (HS) потребує фармакоекономічної оцінки. Визначення об´єму витрат на вказані режими дасть можливість обґрунтування рекомендацій з урахування економічного становища держави.

Фармакоекономічне моделювання у сфері охорони здоров'я – це сучасний метод дослідження, що використовується для оцінки технологій у медицині, який дозволяє на компьютерній моделі оцінити ефективність та витрати аналізуємих медичних технологій чи лікарських засобів без клінічних даних прямого порівняння [1, 2].

Мета дослідження. Проведення фармакоекономічної оцінки короткотривалих та довготривалих схем хіміотерапії туберкульозу стійкого до H, шляхом порівняння співвідношення між їх ефективністю та об'ємом витрат при їх використанні.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилося у 5 етапів:

– *Першим етапом* фармакоекономічного дослідження став аналіз ефективності лікування ТБ стійкого до H, в процесі проведеного інформаційного пошуку виявлені публікації, що відображають різноманітні результати, з ефективністю лікування від 56% до 95%.

– На *другому етапі* дослідження ретроспективно вивчені історії хвороби 91 пацієнта, з діагнозом ТБ легень, що отримували лікування відповідно до протоколу діючому на момент реєстрації випадку за 1 або 2 категорією. Пацієнти були зареєстровані у Харківській області в період з 2013 року по 2016 рік. Всі пацієнти мали стійкий ТБ до H або HS, згідно результатам тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ). ТМЧ проводився бактеріологічними методами на рідких та щільних середовищах, матеріалом дослідження було мокротиння. 1 група включала 46 пацієнтів, що лікувалися за короткотривалим режимом, 2 група – 45 пацієнтів, що отримували лікування за довготривалим режимом. Середній вік в 1 групі становив 41,6 (від 19 до 60 років) ± 10,9, у 2 групі 42,4 (від 24 до 60 років) ± 10,2; чоловіків було 79,1% і 85,4%. Співвідношення нових і повторних випадків в 1 групі було 50% і 50%, тоді як у 2 – 70% і 30%. Групи подібні за віком, статтю, ВІЛ-статусом. По закінченню основного курсу хіміотерапії оцінювалися результати лікування за стандартною класифікацією: вилікуваний, завершив лікування, помер, перерване лікування, невдача лікування (НЛ) [6]. Результати дослідження оброблені статистично з використанням програми Windows Exell 2007.

– На *третьому етапі* розрахована вартість кожної зі схем, що вивчаються, на 1 пацієнта, враховуючи добову дозу ПТП та стандартну тривалість ПТТ, ціни постачання ПТП МОЗ України на 01.2017 р.;

– На *четвертому етапі*, з метою фармакоекономічного обґрунтування використання режиму (ІФ:2RZKmLfx ПФ:10RZLfx) з ПТП II ряду та подовження ПТТ для лікування пацієнтів з H/HS-стійким ТБ, був проведений аналіз «витрати-ефективність». За одиницю ефективності був прийнятий відсоток хворих, що отримали весь обсяг терапії, випадок ТБ був закритий як «Вилікуваний» (пацієнт з позитивними результатами мікроскопії мазка мокротиння або культуральних тестів, які були позитивними на початку лікування та стали негативними наприкінці та мінімум, в одному з попередніх досліджень) або «Завершив лікування» (пацієнт, який мав негативні результати мікроскопії мазка мокротиння або культуральних тестів в процесі лікування та на його початку) [6]. Після завершення лікування пацієнти були переведені у категорію спостереження 5.1. Для кожної схеми фармакотерапії було визначено кількість ефективних хворих та ефективність кожної схеми у відсотках, коефіцієнт «витрати -ефективність» у гривнях;

– На *п'ятому етапі*, враховуючи результати лікування у групах, було проведено фармакоекономічне моделювання способом «дерево рішень». Таке моделювання дозволяє врахувати різноманітні фактори, що впливають на результат лікування. «Дерево рішень» – спосіб моделювання, при якому процес лікування представляється у вигляді діаграми, що ілюструє імовірність того або іншого результату, а також його вартість у конкретній ситуації при цьому не враховується фактор часу. Побудова моделі «дерево рішень» можлива за умов аналізу внутрішнього змісту елементів системи [1].

Усі досліди проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої

медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження. ***Перший етап:*** При огляді літератури у вітчизняних джерелах не знайдено фармакоекономічних досліджень щодо моно-полірезистентного ТБ, основний обсяг подібних публікацій аналізує режими лікування при МР ТБ, чи при РР ТБ. У 2017 році були опубліковані данні мета-аналізу, щодо лікування Н-стійкого ТБ ПТП І ряду, згідно до яких імовірність НЛ ТБ та/або рецидиву у пацієнтів з Н-стійким ТБ є вищою у 4,5 разів, а розширення профілю резистентності у 6 разів вищою, порівняно з результатами лікування чутливого до ПТП ТБ [14]. Низькі показники представило дослідження з Індії, що було проведено на пацієнтах з повторними випадками ТБ, ефективне лікування отримали лише 56% пацієнтів [18]. Також невисокі показники мали у Великобританіїї, а саме у Лондоні – 65% [13]. Такі ж результати – 65% вилікуваних, мали у Південно-Африканській Республіці. У даній публікації вчені звертають увагу, що пацієнти зі стійкістю до Н потребують суворого моніторингу, оскільки є у групі ризику до розвитку МР ТБ, а також до невдачі лікування [16]. Показника ефективності лікування у 71% досягли у Грузії, країні з високою захворюваністю на ТБ та резистентного до ПТП ТБ [15]. Вищими були показники ефективності у Данії (країні з низьким рівнем ТБ та поширеності резистентності МБТ) – 80%, всі пацієнти, що брали участь у дослідженні були обстежені швидкими генотиповими методами та отримували лікування ПТП І ряду [9]. Про високі результати повідомляють вчені з Південної Кореї, де 92% пацієнта отримали ефективне лікування, проте у висновках зазначено, що для цих пацієнтів існує велика вірогідність невдачі лікування та розширення профілю резистентності до МР ТБ [17]. Найвищі показники лікування ТБ зі стійкістю до Н мали у Сполучених Штатах Америки (Сан-Франциско) – 95%, проте авторами зазначається, що необхідно розробити нову ефективну схему, оскільки стандартне лікування часто було продовжено, а також супроводжувалося непереносимістю або побічними реакціями на Z [10].

Таблиця 1 – Результати лікування

Результат	1 група		2 група	
	кількість	%	кількість	%
Ефективне лікування	30	65,9 ± 7,02	36	77,7 ± 6,08
Невдача лікування	12	27,3 ± 6,59	2	5,7 ± 3,0
Перерване лікування	3	6,5 ± 3,71	5	14,2 ± 4,53
Помер	1	2,3 ± 2,19	2	5,7 ± 3,0

Другий етап: Проаналізувавши історії хвороб та звітну документацію, було встановлено, що по закінченню основного курсу хіміотерапії ефективне лікування, тобто результат «вилікуваний» та «завершив лікування» отримали 65,9% (30 пацієнтів) у 1 групі та 77,7% (36 пацієнтів) у 2 групі. Результати «помер», «перерване лікування», «невдача лікування» об'єднані у категорію «неефективне лікування», що отримали 34,1% у 1 групі та 22,3% у 2 групі (**табл. 1**).

Третій етап: Вартість лікування складає 1567 грн. та 3539 грн. відповідно до 1 та 2 режимів

Таблиця 2 – Вартість режимів ПТТ (ціни постачання ПТП МОЗ України на 01.2017 р.)

№ наказу МОЗ України	ПТ Режим	ПТП (доза в 1 таб.)	К-ть таб. на добу (Km – фл.)	Вартість 1 таб. (грн, коп)	Вартість на добу (грн, коп)	Вартість на 30 доз (грн, коп)	Загальна вартість режиму (грн, коп)
1091	6-9RZE	R	2	0,753	1,506	174,15	1567,35
		Z	4	0,525	2,10		
		E	3	0,733	2,199		
620	ІФ- 2RZKmLfx	R	2	0,753	1,506	491,46	3539,52
		Z	4	0,525	2,10		
		Km	1	7,86	7,86		
		Lfx (500)	1	2,992	4,916		
		Lfx (250)	1	1,924			
	ПФ- 10RZLfx	R	2	0,753	1,506	255,66	
		Z	4	0,525	2,10		
		Lfx (500)	1	2,992	4,916		
		Lfx (250)	1	1,924			

Примітки: R – рифампіцин, Z – піразинамід, E – етамбутол, Lfx – левофлоксацин (фторхінолон), Km – канаміцин (аміноглікозид). Цифра на початку схеми позначає термін лікування у місяцях. ІФ – інтенсивна фаза, ПФ – підтримуюча фаза.

(**табл. 2**). За НЛ ТБ, яка звичайно встановлюється на 120 дозах протитуберкульозної терапії витрати складають 2263 грн. за 1 режиму та 5505 грн. за другого режиму. За розширення резистентності до мультирезистентного ТБ або ТБ з розширеною резистентністю після становлення НЛ ТБ пацієнти перереєструються у 4 категорію та потребують нової схеми лікування, тривалістю 20 місяців з використанням ПТП II ряду. Вартість лікування включає лише кошти на ПТП, не включає симптоматичну та патогенетичну терапію, діагностику випадку ТБ, моніторинг лікування, добові витрати на стаціонарну, чи амбулаторну форми лікування та ін.

Четвертий етап: Був розрахований коефіцієнт витрати-ефективність (CER – cost-effectiveness ratio) при розрахунку на ціни постачання ПТП МОЗ України на 01.2017 р. для кожного режиму фармакотерапії за формулою:

$$CER = DC / Ef$$

де CER – коефіцієнт витрати - ефективність; DC – прямі витрати (витрати на фармакотерапію); Ef – показник ефективності лікування.

Встановлено, що значення коефіцієнта витрати-ефективність CER для короткотривалого режиму 6-9RZE становить 23,78 грн., а для довготривалого режиму 2RZKmLfx10RZLfx – 45,55 грн.

У результаті проведеного аналізу «витрати-ефективність» встановлено, що серед схем хіміотерапії вартісно-ефективні переваги має схема наказу МОЗ України №1091. Проте кількість невдач лікування за цією схемою (27,3%), що потребують продовження призначеної терапії ще на 9 міс., або переведення у 4 категорію на більш коштовне 20-тимісячне лікування, згідно з результатами тесту медиментозної чутливості нівелюють такі переваги.

П'ятий етап: На **рис.** представлена модель лікування туберкульозу стійкого до H (HS), де 1 режим, лікування проводили згідно наказу № 1091, 2 режим лікування за наказом № 620.

При побудові «дерева рішень» показники ефективності були округлені, тобто у 1 групі 65,9% до 0,7, 34,1% до 0,3, у 2 групі 77,7% до 0,8, 22,3% до 0,2, відповідно до норм математичного модулювання [1].

Витратами на режим лікування вважається показник ефективного лікування, помножений на його вартість, з подальшим додаванням до показника неефективного лікування, помноженного на суму вартостей ефективного та нефективного лікування. Отже за 1 режиму лікування витрати будуть становити 0,7 × 1567 + 0,3 × (1567 + 2263) = 1096 + 1149 = 2245 грн. Витрати за 2 режиму лікування: 0,8 × 3539 + 0,2 × (3539 + 5505)= 2831+ + 1808 = 4639 грн. У грошовому еквіваленті різниця витрат на режими становить 2394 грн., у відсотковому режим 2 є дорожчим за режим 1 на 51,6%.

Обговорення результатів. Представлені результати дослідження ефективності лікування ТБ стійкого до H, що склала 65,9% та 77,7% за різними режимами, згідно огляду літератури відповідає результатам, які представляли регіони з високими показниками захворюваності на ТБ та поширеності резистентного ТБ та є нижчою за ефективність

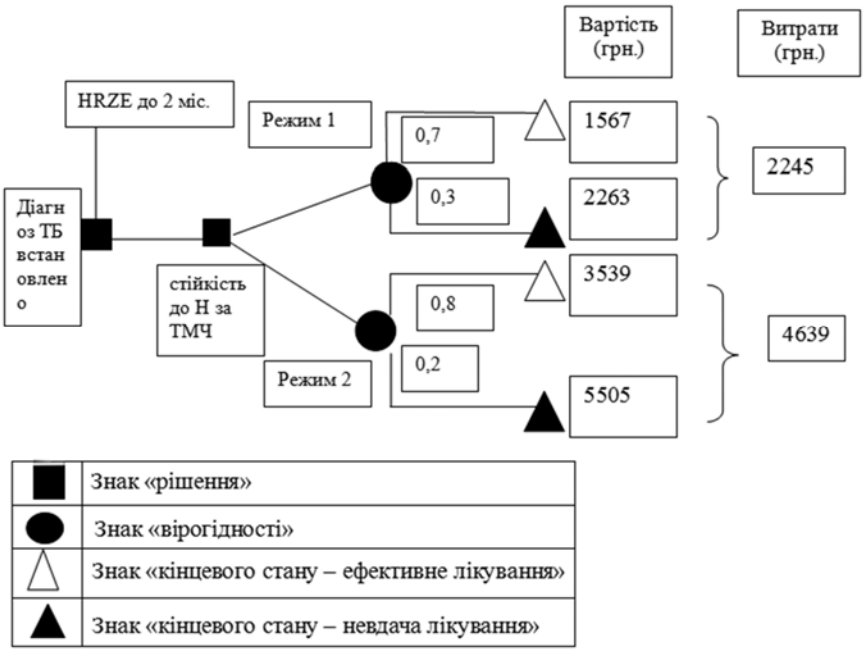


Рис. Модель лікування туберкульозу стійкого до H (HS)

лікування таких випадків у країнах з більш благополучною ситуацією з ТБ. Враховуючи те, що пацієнти з Н-стійким ТБ предстаставлені у літературних джерелах, як група ризику, щодо розвитку МР ТБ, ми вивчили подальшу історію пацієнтів і виявили, що у 1 групі у 17,7% (8 пацієнтів) наступний випадок ТБ був пов'язаний з мультирезистентністю МБТ; у 2 групі МР ТБ був визначений лише у 2,17%. Враховуючи, високу вартість лікування за 4 категорію такі результати нівелюють економічну вигоду короткотривалого режиму лікування.

Висновки. У результаті проведеного фармакоекономічного аналізу встановлено, що серед схем хіміотерапії переваги має схема наказу МОЗ України № 1091. Проте кількість невдач лікування за цією схемою, що потребують продовження призначеної терапії ще на 9 міс., або переведення у 4 категорію на більш коштовне 20-тимісячне лікування, згідно з результатами тесту медикаментозної чутливості нівелюють такі переваги.

Перспективи подальших досліджень. Режими протитуберкульозного лікування з урахуванням їх ефективності, переносимості, а також економічної доцільності мають стати основою сучасної фтизіатричної практики. Перспективним є подальше вивчення прямих та непрямих витрат на лікування туберкульозу, викликаного різними профілями резистентності МБТ, для формування адекватних рекомендацій.

References

1. Vorobev PA, Avksenteva MV, Borisenko OV, Vorobev AI, Vialkov DV, Lukiantceva DV, Sura MV, Iurev AS. *Klinikoekonomicheskii analiz.* Izdanie 3-e, dopolnennoe s prilozheniiami. M: Niudiamed, 2008. 778 s. [Russian].
2. Kulikov AIu, Nguen TT, Tikhomirova AE. Metodologiia modelirovaniia v farmakoekonomike. *Farmakoekonomika*. 2011; 4 (4): 8-16. [Russian].
3. Perelman MI, Bogadelnikova IV. *Antibakterialnaia terapiia tuberkuleza legkikh*. Uchebnoe posobie dlia studentov starshikh kursov, internov, klinicheskikh ordinatorov, vrachei. M.: Universum Pablishing, 1997. 80 s. [Russian].
4. Petrenko VI, Todoriko LD, Hryshchuk LA, ta in. *Ftyziatriya*: nats pidruchnyk. Za red VI Petrenka. K: VSV «Medytsyna», 2015. 472 s. [Ukrainian].
5. *Nakaz MOZ Ukraine №620* vid 04.09.2014. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy doroslym. [Ukrainian].
6. *Nakaz MOZ Ukraine №1091* vid 21.12.2012. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry tuberkul'ozi. [Ukrainian].
7. Feshchenko YuI, Mel'nyk VM, Turchenko LV. Pohlyad na problemu borot'by z tuberkul'ozom v Ukraine. *Ukrayins'kyy pul'monolohichnyy zhurnal*. 2016; 3: 5-10. [Ukrainian].
8. Feshchenko YuI, ta in. Osoblyvosti suchasnoyi sytuatsiyi z tuberkul'ozu v Ukraine. *Ukrayins'kyy pul'monolohichnyy zhurnal*. 2016; 1: 5-9. [Ukrainian].
9. Bang D, Andersen PH, Andersen AB, Thomsen VØ. Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: mutations, transmission, and treatment outcome. *J Infect*. 2010 Jun; 60 (6): 452-7. PMID: 20347869. doi: 10.1016/j.jinf.2010.03.017.
10. Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, Jarlsberg LG, Grinsdale J, Kawamura LM, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 179–85. PMID: 19086909. PMCID: PMC2756509. DOI: 10.1086/595689.
11. Conde MB, Efron A, Loredo C, De Souza GR, Graça NP, Cezar MC, Ram M, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet.* 2009; 373: 1183-9. PMID: 19345831. PMCID: PMC2866651. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60333-0.
12. Diel R, Vandeputte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin M, Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *European Respiratory Journal*. 2014; 43: 554-65. PMID: 23949960. DOI: 10.1183/09031936.00079413.
13. Dorai Deepa, Shanta Achanta, Jyoti Jaju. The Impact of Isoniazid Resistance on the Treatment Outcomes of Smear Positive Re-Treatment Tuberculosis Patients in the State of Andhra Pradesh, India. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e76189. PMCID: PMC3795751. doi: 10.1371/journal.pone.0076189.
14. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb; 17 (2): 223-34. PMID: 27865891. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30407-8.
15. Gegia M, Cohen T, Kalandadze I, Vashakidze L, Furin J. Outcomes among tuberculosis patients with isoniazid resistance in Georgia, 2007–2009. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Jun; 16 (6): 812–6. PMID: 22507372. PMCID: PMC3786434. doi: 10.5588/ijtld.11.0637.
16. Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis.* 2011 Aug; 53 (4): 369-72. PMID: 21810750. PMCID: PMC3202325. doi: 10.1093/cid/cir406.
17. Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Seong YL, et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*. 2008; 8: 6. https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-6.
18. Maguire H, Brailsford S, Carless J, Yates M, Altass L, Yates S, et al. Large outbreak of isoniazid-monoresistant tuberculosis in London, 1995 to 2006: Case-control study and recommendations. *Euro Surveill*. 2011; 16: pii 19830. PMID: 21489373.
19. WHO *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. World Health Organization. Geneva, 2014. 447 p.

УДК 616.24-002.5-085.33.015.8.035

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТАНДАРТНЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА РЕЗИСТЕНТНОГО К ИЗОНИАЗИДУ

Шевченко О. С., Говардовская О. А.

В статье представлено исследование фармакоэномических аспектов лечения туберкулеза устойчивого к изониазиду. Был проведен обзор литературы по этой теме, ретроспективно изучены результаты лечения пациентов при использовании стандартных режимов лечения изониазид-устойчивого туберкулеза в Харьковской области (Украина), проведен анализ «стоимость-эффективность» и моделирование по системе «дерево решений». По результатам установлено, что краткосрочный режим преобладает по коэффициенту «стоимость-эффективность», однако количество неудачи лечения с этим режимом, требующих продолжения терапии, или перевод в 4 категорию в связи с расширением спектра резистентности МБТ, нивелируют такие преимущества.

Ключевые слова: туберкулез, монорезистентний туберкулез, полирезистентный туберкулез, изониазид-резистентный туберкулез, фармакоэкономическое моделирование.

UDC 616.24-002.5-085.33.015.8.035

Pharmacoeconomic Evaluation of Standard Treatment Regimes of Tuberculosis Resistant to Isoniazid

Schevchenko O. S., Hovardovska O. O.

Abstract. The article presents the study of pharmacoeconomic aspects of isoniazid-resistant tuberculosis. The literature review was conducted on this topic; the treatment results of patients that were registered in the Kharkiv region (Ukraine) with diagnosis of isoniazid-resistant tuberculosis, according to the results drug-sensitive test and treated by standard regimens were retrospectively studied. Cost-effectiveness analysis and modeling in the system "tree of solutions" were done.

Materials and Methods. The retrospective study showed that in group treated by short-term regimen 65,9% were cured and in group treated by long-term regimen 77,7% got effective treatment. The cost of treatment is 1567 UAH and 3539 UAH, according to short-term and long-term regimens. The cost of treatment includes only funds for anti-tuberculosis drugs, does not include symptomatic and pathogenetic therapy, diagnostic methods, monitoring of treatment, etc. Indicator CER (cost-effectiveness ratio) for the short-term regimen is 23.78 UAH, and for the long-term regimen – 45.55 UAH. According to the pharmacoeconomic modeling, the difference in the cost is 2394 UAH, in the percentage long-term regime is more expensive than short-term by 51.6%.

The results show that the short-term regimen prevails over the "cost-effectiveness" indicator, but the number of treatment failure after this regimen, which requires an extension of therapy, or the re-registration to the 4th category for the expansion of the Mycobacteria tuberculosis resistance spectrum, offset such benefits.

Conclusions. As a result of the conducted pharmacoeconomic analysis it was set that among the charts of chemotherapy of advantage the chart of the Ministry of Health Care of Ukraine order № 1091. However, the amount of failures treatments on this chart in need for continuation of the appointed therapy for 9 more months, or translations in 4 categories on more valuable 20 months treatment, according to the results of drug sensitiveness test level such advantages.

Modes of anti TB treatment taking into account their efficiency and financial viability must become the basis of modern phthisiatric practice.

Perspectives for further research are direct and indirect charges on treatment of the tuberculosis caused by the different profiles of resistance to TB, for forming of adequate recommendations.

Keywords: tuberculosis, monoresistant tuberculosis, polyresistant tuberculosis, isoniazid-resistant tuberculosis, pharmacoeconomic modeling.

Стаття надійшла 05.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СТОМАТОЛОГІЯ

DOI: 10.26693/jmbs03.02.167
УДК 616.314.18-002.5.-038.84

Кардашевська О. І.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РОТОВОЇ РІДИНИ У ПРАЦІВНИКІВ ПТАХОФАБРИК

Львівський національний університет імені Данила Галицького

olenka.vynogradova@gmail.com

У процесі інтенсивного розвитку сучасного сільського господарства вивчення впливу шкідливих та пов'язаних з ризиком для здоров'я факторів агропромислового виробництва є своєчасним та дуже важливим. Специфічні умови праці сприяють формуванню різних патологічних процесів в організмі людини. Однією з галузей сільського господарства, що активно розвивається останнім часом, є птахівництво. Шкідливі фактори птахівництва, такі як бактеріальна і грибкова забрудненість повітря робочої зони, виробничий шум, висока вологість призводять до виникнення професійних захворювань у працівників птахофабрик, зокрема захворюванням пародонта. Ротова рідина відіграє важливу роль у повноцінному функціонуванні та підтриманні гомеостазу всього комплексу тканин пародонта, є посередником поєднання його структур з навколишнім середовищем і важливим поживним субстратом для мікрофлори порожнини рота Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що пародонтопатогенний вплив комплексу шкідливих виробничих чинників птахівництва реалізується значною мірою через зміну властивостей ротової рідини та впливає на гігієнічний стан порожнини рота працюючих. Простежується пряма залежність між збільшенням стажу роботи та погіршенням основних структурних показників ротової рідини, як одного з елементів гомеостазу комплексу тканин пародонта.

Ключові слова: захворювання пародонта, працівники птахофабрик, фізико-хімічні властивості ротової рідини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункція скронево-нижньощелепового суглобу», № державної реєстрації 0114U000112.

Вступ. У структурі стоматологічних захворювань хвороби пародонта займають одне з основних місць і по соціально-економічній значущості належать до найбільш актуальних проблем стоматології. За даними світової літератури, поширеність патології тканин пародонта становить 85–100%, а їх наявність зумовлює низку біохімічних, імунологічних і функціональних порушень, мікроциркуляторних та метаболічних розладів, розвиваються порушення практично всіх видів обміну речовин: білкового, ліпідного, мінерального, вуглеводного, що призводить до прогресуючої деструкції тканин ротової порожнини [2, 4, 6, 10, 11, 12].

У процесі інтенсивного розвитку сучасного сільського господарства вивчення впливу шкідливих та пов'язаних з ризиком для здоров'я факторів виробничого середовища є своєчасним та дуже важливим. Специфічні умови праці сприяють формуванню різних патологічних процесів в організмі людини. Однією з галузей сільського господарства, що активно розвивається останнім часом, є птахівництво. Висока концентрація поголів'я птахів та утримання їх без вигулу, запиленість, загазованість (аміак, сірководень, високі концентрації вуглекислоти, формальдегід), бактеріальна і грибкова забрудненість повітря робочої зони, виробничий шум, висока вологість призводять до виникнення професійних захворювань у працівників птахофабрик, зокрема захворюванням пародонта [1, 7, 8, 9].

Ротова рідина відіграє важливу роль у повноцінному функціонуванні та підтриманні гомеостазу

всього комплексу тканин пародонта, є посередником поєднання його структур з навколишнім середовищем і важливим поживним субстратом для мікрофлори порожнини рота [3, 5].

Мета дослідження. Вивчення структурних елементів ротової рідини у працівників птахофабрик з метою розробки індивідуальних схем профілактики та лікування захворювань пародонта у даної категорії населення, спрямованих на зменшення впливу патогенетичних чинників формування захворювання.

Матеріали та методи дослідження. З метою вивчення впливу профпатогенів на кількісні та якісні зміни ротової рідини досліджували швидкість секреції змішаної слини, її в'язкість та кислотність (pH). У дослідженні прийняли участь 70 працівників птахофабрики, які склали основну групу та 20 працівників адміністративно-допоміжного персоналу, що увійшли до групи порівняння. Для визначення швидкості слиновиділення нестимульовану змішану слину збирали ранком натще шляхом сплювування протягом 20 хв у мірні пробірки. Швидкість слиновиділення вимірювали в мл/хв. В'язкість ротової рідини визначали з допомогою віскозиметра Освальда з капіляром довжиною 10,0 см і діаметром 0,4 мм. Результати дослідження вира-жали в мПас. Для дослідження брали 5,0 мл щойно зібраної ротової рідини. Вимірювання pH щойно зібраної ротової рідини проводили за допомогою pH-метра мілівольтметра pH-150M з цифровим дисплеєм і здійснювали у цифровій формі за допомогою вимірювального перетворювача та набору скляних комбінованих електродів ЕСК-1, ЕСК-10301, ЕСК-10302. Точність вимірювання pH середовища складала ± 0,01 [5].

Усі досліди проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження швидкості слиновиділення, в'язкості та кислотності ротової рідини у 70 осіб основної та 20 осіб порівняльної групи дозволило встановити у останніх такі зміни параметрів: швидкість слиновиділення становила у середньому 0,46 ± 0,03 мл/хв, що нижче відносно групи порівняння (0,60 ± 0,03 мл/хв) у 1,3 рази ($p < 0,01$). Середнє значення в'язкості ротової рідини (1,91 ± 0,03 мПа*с) також достовірно перевищувало аналогічне у порівняльній групі (1,48 ± 0,03 мПа*с) у 1,3 рази ($p < 0,01$). При визначенні концентрації іонів водню у ротовій рідині досліджуваних основної групи встановлено середнє значення pH – 5,55 ± 0,03, що нижче порівняно зі значенням 6,34 ± 0,02 групи порівняння у 1,1 рази ($p < 0,01$).

При стажі роботи 1-5 років швидкість секреції змішаної слини в основній групі знижувалась до 0,47 ± 0,04 мл/хв, що нижче у 1,3 рази по відношенню до групи порівняння ($p < 0,05$). При стажі роботи 6–10 років швидкість слиновиділення в основній групі незначно зростала до 0,52 ± 0,02 мл/хв, залишаючись достовірно нижчою стосовно даних групи порівняння ($p < 0,05$). Найнижча швидкість слиновиділення, 0,39 ± 0,02 мл/хв, зафіксована у працівників зі стажем 11–15 років, що нижче у 1,5 рази порівняно з контролем ($p < 0,01$).

Із зростанням стажу роботи у основній групі зафіксовано прогресуюче підвищення в'язкості ротової рідини, максимальне значення якої – 2,19 ± ± 0,03 мПА*с, встановлено у осіб зі стажем роботи 11–15 років, що є у 1,3 рази вищим від значення групи порівняння ($p < 0,01$).

Зі збільшенням професійного маршруту у обстежених основної групи зафіксовано зниження pH ротової рідини від 5,63 ± 0,02 при стажі від 1 до 5 років до 5,59 ± 0,03 при стажі 11-15 років. Показники pH ротової рідини у обстежених зі стажем вище одного року були достовірно нижчими стосовно даних групи порівняння (в усіх випадках $p < 0,01$).

Висновок. Таким чином, аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що пародонтопатогенний вплив комплексу шкідливих виробничих чинників птахівництва реалізується значною мірою через зміну властивостей ротової рідини та впливає на гігієнічний стан порожнини рота працюючих. Простежується пряма залежність між збільшенням стажу роботи та погіршенням основних структурних показників ротової рідини.

Перспективи подальших досліджень. Висока поширеність захворювань тканин пародонта у працездатного населення загалом, вимагає особливої уваги до умов і характеру трудової діяльності працівників птахофабрик та їх впливу на стан здоров'я. Для розробки ефективних схем профілактики та лікування захворювань пародонта у працівників птахофабрик плануються подальші дослідження імунологічного та мікробіологічного стану порожнини рота у даного контингенту хворих, зазнаючих тривалого впливу профпатогенів.

References

1. Basanets AV, Krasnyuk OP, Lubyanova IP. Problemy professionalnoy patolohii v Ukraine i puti ikh resheniya na sovremennom etape. *Hihiyenichna nauka ta profilaktika na rubezhi stolit: materiali XIV z'yizdu hihiyenistiv Ukraini*. Dnipropetrovsk, 2003. s 38-40. [Russian].
2. Beloklitskaya HF. Sovremennyi vzhlyad na klassifikatsiyu bolezney parodonta. *Sovremennaya stomatolohiya*. 2007; 3 (39): 59−64. [Russian]
3. Borisenko AV. *Terapevtichna stomatolohiya*. K: Meditsina, 2008. 490 s. [Ukrainian].

4. Vinohradova OM. Vikoristannya suchasnikh antimikrobnikh i protizapalnikh preparativ mistsevoi diyi v likuvanni zapalnikh zakhvoryuvan parodonta. *Zdobutki klinichnoi ta eksperimentalnoi meditsini*. 2013; 2: 47-50. [Ukrainian].
5. Stalnaya ID, Harshivili TH. *Sovremennye metody v biokhimii*. M: Meditsina, 1977. 68 s. [Russian].
6. Bandrivsky Y, Vynogradova O, Minko L. Modern aspects of etiopathogenesis of periodontal disease. European *International Journal of Science and Technology.* 2017; 6 (1): 44-50.
7. Duchnowicz P, Koter M, Duda W. Damage of erythrocyte by phenoxyacetic herbicides and their metabolities. *Pest Biochem Physiol*. 2002; 74: 1–7. https://doi.org/10.1016/S0048-3575(02)00139-6.
8. Taxvig C, Hass U, Axelstad M, Dalgaard M, Boberg J, Andeasen HR, Vinggaard AM. Endocrine-disrupting activities in vivo of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole. *Toxicological Sci*. 2007; 100 (2): 464–73. PMID: 17785682. DOI: 10.1093/toxsci/kfm227.
9. Bhalla A, Suri V, Sharma N**,** Mahi S**,** Singh S. Ethyl ester poisoning: experience at a tertiary care centre in northern India. *Emerg Med J*. 2008; 25 (1): 30–2. https://doi.org/10.1136/emj.2007.050047.
10. Gadhia K, Karir N. Management of periodontal disease in general dental practice. *Dent Update*. 2010; 37 (5): 310−20. https://doi.org/10.12968/denu.2010.37.5.310.
11. Artese L, Simon MJ, Piattelli A, Ferrari DS, Cardoso LA, Faveri M, Onuma T, Piccirilli M, Perrotti V, Shibli JA. Immunohistochemical analysis of inflammatory infiltrate in aggressive and chronic periodontitis: a comparative study. *Clinical Oral Investigation*. 2011; 15: 233–40. https://doi.org/10.1007/s00784-009-0374-1.
12. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *J Aust Dent*. 2009; 54: 2−10. PMID: 19737265. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2009.01139.x.

УДК 616.314.18-002.5.-038.84

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У РАБОТНИКОВ ПТИЦЕФАБРИК

Кардашевская О. И.

Резюме. В процессе интенсивного развития современного сельского хозяйства изучение влияния вредных и связанных с риском для здоровья факторов производственной среды является своевременным и очень важным. Специфические условия труда способствуют формированию различных патологических процессов в организме человека. Одной из активно развивающихся в последнее время отраслей сельского хозяйства является птицеводство. Вредные факторы птицеводства, такие как бактериальная и грибковая загрязненность воздуха рабочей зоны, производственный шум, высокая влажность приводят к возникновению профессиональных заболеваний у работников птицефабрик, в частности заболеваниям пародонта. Ротовая жидкость играет важную роль в полноценном функционировании и поддержании гомеостаза всего комплекса тканей пародонта, является посредником сочетания его структур с окружающей средой и важным питательным субстратом для микрофлоры полости рта. Анализ полученных данных позволяет предположить, что пародонтопатогенное влияние комплекса вредных производственных факторов птицеводства реализуется в значительной мере из-за изменения свойств ротовой жидкости и влияет на гигиеническое состояние полости рта работников птицефабрик. Прослеживается прямая зависимость между увеличением стажа работы на птицефабрике и ухудшением основных структурных показателей ротовой жидкости, как одного из элементов гомеостаза комплекса тканей пародонта.

Ключевые слова: заболевания пародонта, работники птицефабрик, физико-химические свойства ротовой жидкости.

UDC 616.314.18-002.5.-038.84

Investigation of Indicators of Saliva Physical and Chemical Properties in Poultry Workers

Kardashevska O. I.

Abstract. In the process of intensive development of modern agriculture, the studyof hazardous and health-related factors impact on the environment is timely and very important. Specific labor conditions contribute to the formation of various pathological processes in the human body. One of the most actively developing agricultural sectors is poultry farming.

Materials and methods. High concentration of bird's population and their maintenance without walking, dustiness, gas pollution (ammonia, hydrogen sulfide, high concentrations of carbon dioxide, formaldehyde), bacterial and fungal air pollution of the working zone, production noise, high humidity lead to the emergence of occupational diseases among poultry workers, in particular periodontal disease. The dust of production environment of inorganic, organic and biological nature is potentially harmful to the health of poultry workers. This increases the likelihood of disease development, its progression and unfavorable prognosis. Intensive development of modern poultry farming dictates changes in standards: the introduction into meals concentrated

vitamins, hormones, antioxidants, antibiotics and other biologically active substances, in this connection, in the conditions of industrial poultry farming, the significance of the negative effect of biological dust has changed dramatically.

Results and discussion. In the structure of dental diseases periodontal disease occupies one of the main places. Socio-economic significance belongs to the most pressing problems of dentistry. Their presence predetermines a number of biochemical, immunological and functional disorders, microcirculatory and metabolic disorders. One of the leading factors in the pathogenesis of periodontal diseases is the disruption of blood supply to periodontal tissues and metabolism with a violation of the processes of protein synthesis, which leads to an imbalance of trophic periodontal tissues. The oral liquid plays an important role in the full functioning and maintenance of homeostasis of the whole complex of periodontal tissues, mediates the combination of its structures with the environment and an important nutrient substrate for the microflora of the oral cavity.

In order to study the influence of occupational pathogens on quantitative and qualitative changes in oral fluid, the rate of secretion of mixed saliva, its viscosity and acidity (pH) was investigated. The research was attended by 70 poultry workers who comprised the main group and 20 employees of the administrative and support staff included in the comparison group

Conclusions. Data analysis shows that the periodontal pathogenic effect of the complex of harmful production factors of poultry farming is largely realized due to changes in the saliva properties and affects the hygienic state of the cavity of the workers. There is a direct relationship between the increase in work experience and the deterioration of the saliva basic structural parameters, as one of the elements of the homeostasis of the periodontal tissue complex.

Keywords: periodontal diseases, poultry workers, physical and chemical properties of the saliva.

Стаття надійшла 16.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.171
УДК 616.314–74:541.64

Удод О. А., Бекузарова Х. І.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ІНТЕНСИВНОСТІ СВІТЛОВОГО ПОТОКУ ФОТОПОЛІМЕРИЗАТОРА У ВІДНОВЛЮВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛАХ

Донецький національний медичний університет, Краматорськ, Україна

Kristina.bekuzarova@gmail.com

У статті наведені результати дослідження динаміки інтенсивності світлового потоку світлодіодного фотополімеризатора у рідкотекучих фотокомпозиційних матеріалах та нанофотокомпозиційному матеріалі, зразки якого виготовляли, застосовуючи одночасний вплив світлового потоку на матеріал та адгезивну систему. Максимальні показники інтенсивності світлового потоку, який пройшов крізь зразки емалевих відтінків товщиною 1,0 мм і 2,0 мм, були зареєстровані щодо зміцненого рідкотекучого фотокомпозита та нанофотокомпозиційного матеріалу, зразки якого полімерізували одночасно з адгезивною системою. Мінімальний показник інтенсивності за таких самих параметрів зразків опакових відтінків був встановлений щодо рідкотекучого фотокомпозиційного матеріалу.

Ключові слова: світлодіодний фотополімеризатор, світловий потік, інтенсивність, рідкотекучі фотокомпозиційні матеріали.

Зв'язок роботи з науковими программами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри стоматології №1 Донецького національного медичного університету МОЗ України «Оптимізація сучасних підходів до діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з захворюваннями органів порожнини рота та щелепно-лицевої області», № держ. реєстрації 0116U004055.

Вступ. Відновлювальні матеріали світлового твердіння та пов'язані з ними технології відновлення анатомо-функціональної та естетичної цілісності зубів широко увійшли у повсякденну практику стоматологічних лікувальних закладів, внаслідок чого користуються значним попитом на сучасному стоматологічному ринку [1, 2, 9]. В результаті постійної роботи фірм-виробників над удосконаленням складу з'являються інноваційні відновлювальні матеріали з оптимізованими властивостями, які мають універсальне або достатньо обмежене спрямування для застосування [3, 4, 10]. До останніх слід віднести, наприклад, рідкотекучі фотокомпозити, які останнім часом нерідко використовують для створення так званого «суперадаптивного» шару у разі відновлення фронтальних та бічних зубів з великими за обсягами каріозними ураженнями, а також для герметизації фісур з метою профілактики карієсу, пломбування невеликих каріозних порожнин на жувальних поверхнях та у пришийкових ділянках, у випадку застосування «тунельного» препарування для відновлення контактних поверхонь тощо. Такі матеріали застосовують також і для пломбування некаріозних уражень зубів, розповсюдженість яких останніми роками зростає [2]. У той же час, рекомендації з використання пропонованих виробниками відновлювальних матеріалів світлового твердіння іноді носять достатньо загальний характер, тому певну цікавість представляють лабораторні дослідження, які уточнюють та доповнюють фізико-механічні та оптичні характеристики і певні технологічні алгоритми щодо цих матеріалів, розширюючи тим самим можливості та перспективи їх практичного застосування. Зокрема, це стосується деяких параметрів світлового впливу на рідкотекучі фотокомпозиційні матеріали для досягнення їх твердіння.

Добре відомо, що світловий потік фотополімеризатора з будь-яким джерелом світла втрачає свою інтенсивність, проходячи крізь емаль, дентин або шар відновлювальних матеріалів, які твердіють під впливом світла. Але якщо закономірності втрат світлового потоку галогенових та світлодіодних фотополімеризаторів у твердих тканинах зубів, у певних фотокомпозиційних матеріалах, склоіономерних цементах і компомерах досить добре вивчені [5, 6, 7], то щодо рідкотекучих фотокомпозитів та деяких інших нових матеріалів за умови використання світлодіодних фотополімеризаторів з різною інтенсивністю цього сказати не можна.

Метою даної **роботи** було дослідження динаміки інтенсивності світлового потоку світлодіодного фотополімеризатора у зразках рідкотекучих фотокомпозиційних матеріалів різної товщини.

Матеріали і методи дослідження. У ході лабораторного дослідження за допомогою роз'ємної

форми було виготовлено 80 зразків рідкотекучих фотокомпозиційних матеріалів Filtek Ultimate Flowable, 3M ESPE (емалевий відтінок A2, опаковий відтінок A3), Filtek Bulk Fill Flowable, 3M ESPE (емалевий відтінок A2), Revolution Flowable, Kerr (емалевий відтінок A2, опаковий відтінок універсальний B4), SDR, Dentsply (універсальний відтінок), а також нанофотокомпозиційного матеріалу Filtek Ultimate, 3M ESPE (емалевий відтінок A2, опаковий відтінок Body A3). Лабораторні зразки останнього матеріалу виготовляли, застосовуючи одночасний вплив світлового потоку світлодіодного фотополімеризатора на шар матеріалу та адгезивну систему.

Зразки фотокомпозиційних матеріалів для лабораторного дослідження виготовляли за допомогою спеціального пристрою, зокрема, роз'ємної форми, яка складається з двох пластин органічного скла розміром 100,0 мм х 60,0 мм х 3,0 мм. Перша пластина мала 10 перфорованих отворів діаметром 4,0 мм, на стінки цих отворів за периметром було нанесено розмітку за висотою з кроком 1,0 мм, у другій пластині отворів не було, вона з'єднувалася з першою за допомогою вертикально розташованих гвинтів. Таким чином, було отримано 10 комірок, в які вміщували порції досліджуваних фотокомпозиційних матеріалів, після чого їх полімеризували світловим потоком світлодіодного фотополімеризатора певної інтенсивності. Після світлового впливу розкручували гвинти, які фіксували пластини, витягували з комірок зразки матеріалів, що затверділи. Для отримання різної товщини зразки матеріалів шліфували за допомогою дисків різного ступеня абразивності, при цьому постійно контролювали їх товщину, використовуючи штангенциркуль. Потім ці зразки полірували за допомогою полірувальної системи з водяним охолодженням. Всього було виготовлено по 10 зразків кожного з відтінків досліджуваних матеріалів товщиною 2,0 мм. Вивчали зразки спочатку саме такої товщини, потім зразки шліфували та досліджували зразки товщиною 1,0 мм.

Втрати інтенсивності світлового потоку світлодіодного фотополімеризатора з вихідною інтенсивністю 1000 мВт/см^2 у зразках фотокомпозиційних матеріалів вивчали за допомогою експериментальної лабораторної установки [6, 7]. Вона складається з оптичної лави, на якій розташований випромінюючий вузол, скловолоконного світловода, стабілізованого джерела живлення, вимірювальної комірки, фотоприймача, вимірювача середньої потужності та енергії випромінювання. Сфокусований пучок світла від світловода надходив у вимірювальну комірку з отвором вхідної діафрагми діаметром 1,5 мм. Вимірювальну комірку закріплювали у вхідному отворі фотоприймача вимірювача. При цьому отвір вимірювальної комірки, в яку вміщували досліджуваний зразок, був розташований перпендикулярно до поздовжньої осі цієї комірки. Для тарування вимірювальної системи використовували набір нейтральних світлофільтрів, який можливо застосовувати для поступової зміни інтенсивності світлового потоку від будь-якого джерела без зміни його спектрального складу.

За відсутності зразка у вимірювальній комірці реєстрували вихідний рівень інтенсивності світлового потоку фотополімеризатора. Потім у комірку по черзі вміщували досліджувані зразки матеріалів і вимірювали інтенсивність світлового потоку, що пройшов крізь них. Результати представляли у відносних величинах, зокрема, у відсотках від вихідних показників.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті дослідження встановлено, що крізь зразки рідкотекучого нанофотокомпозиційного матеріалу Filtek Ultimate Flowable, 3M ESPE, емалевого відтінку A2, за їх товщини 1,0 мм пройшло 73,40 ± 1,87% від вихідної інтенсивності світлового потоку світлодіодного фотополімеризатора, яка дорівнювала 1000 мВт/см^2. Крізь зразки цього матеріалу, але зміцненого його аналога, Filtek bul kfill Flowable, 3M ESPE, емалевого відтінку A2, пройшов майже такий самий світловий потік – 75,20 ± ± 1,25% ($p > 0,05$). Ці показники не відрізнялися від зареєстрованого у зразках рідкотекучого фотокомпозиційного матеріалу Revolution Flowable, Kerr, такого ж емалевого відтінку A2 згаданої товщини, – 76,30 ± 1,32% ($p > 0,05$). Щодо зразків інших досліджуваних матеріалів, а саме, SDR, Dentsply, універсального відтінку, та нанофотокомпозиційного матеріалу Filtek Ultimate, 3M ESPE, емалевого відтінку A2, то за їх товщини 1,0 мм интенсивність світлового потоку, який пройшов крізь них, була статистично значуще вищою – 82,50 ± 1,15% та 81,80 ± 0,97%, відповідно ($p<0,05$), при цьому між собою останні наведені показники практично не відрізнялися ($p>0,05$).

Вивчення динаміки інтенсивності світлового потоку світлодіодного фотополімеризатора у зразках товщиною 1,0 мм трьох із загальної кількості досліджуваних фотокомпозиційних матеріалів, що були обрані та які мали опакові відтінки, показало, що у зразках матеріалів Filtek Ultimate Flowable, 3M ESPE, та Revolution Flowable, Kerr, опакових відтінків, відповідно, A3 та B4, інтенсивність світлового потоку, який пройшов крізь них, була майже однаковою та дорівнювала 62,60 ± 0,95% та 61,15 ± ± 1,55% від вихідної ($p > 0,05$). Показник інтенсивності світлового потоку після проходження крізь зразки нанофотокомпозиційного матеріалу Filtek Ultimate, 3M ESPE, опакового відтінку A3, був статистично значуще вищим – 71,80 ± 1,20% ($p < 0,05$).

У ході подальшого дослідження інтенсивності світлового потоку у зразках матеріалів товщиною 2,0 мм встановлено, що серед зразків емалевих відтінків A2 показники інтенсивності щодо матеріалів Filtek Ultimate, 3M ESPE, та Revolution Flowable, Kerr, знов майже не відрізнялися один від одного,

складаючи, відповідно, 60,95 ± 1,10% та 61,70 ± 0,98% (p > 0,05). Від них, як і у попередньому фрагменті, статистично значуще не відрізнявся показник інтенсивності світлового потоку, який пройшов крізь зразки зазначеної товщини матеріалу Filtek Bulk Fill Flowable, 3M ESPE, такого ж емалевого відтінку A2, – 63,40 ± 1,34% (p>0,05). Статистично значуще (p < 0,05) вищою інтенсивність світлового потоку була у дослідженні динаміки світла щодо зразків матеріалів SDR, Dentsply, універсального відтінку, та Filtek Ultimate, 3M ESPE, емалевого відтінку A2, показники якої складали, відповідно, 70,10 ± 0,95% та 72,90 ± 0,82%, між собою згадані показники інтенсивності відрізнялися також статистично значуще (p < 0,05).

Щодо дослідження зразків відновлювальних матеріалів опакових відтінків, то за тієї ж товщини крізь зразки матеріалів Filtek Ultimate Flowable, 3M ESPE, опакового відтінку A3, та Revolution Flowable, Kerr, опакового відтінку B4, пройшов світловий потік мінімальної, загалом, у дослідженні інтенсивності, показники якої складали, відповідно, 50,80 ± 1,35% та 52,10 ± 0,98%, між собою показники майже не відрізнялися (p>0,05). Статистично значуще (p < 0,05) найвищим у дослідженні опакових відтінків був показник інтенсивності світлового потоку, що пройшов крізь зразки нанофотокомпозиційного матеріалу Filtek Ultimate, 3M ESPE, опакового відтінку A3, – 58,60 ± 0,92%.

Таким чином, за вихідної інтенсивності світлового потоку світлодіодного фотополімеризатора 1000 мВт/см^2 максимальні показники інтенсивності світлового потоку, який пройшов крізь зразки досліджуваних відновлювальних матеріалів емалевих відтінків товщиною як 1,0 мм, так і 2,0 мм, був зареєстрований щодо зміцненого рідкотекучого фотокомпозиційного матеріалу SDR, Dentsply, та нанофотокомпозиційного матеріалу Filtek Ultimate, 3M ESPE, зразки якого полімерізували одночасно з адгезивною системою. Мінімальний показник інтенсивності світлового потоку за таких самих параметрів товщини був встановлений у зразках рідкотекучого фотокомпозиційного матеріалу Filtek Ultimate Flowable, 3M ESPE, емалевого відтінку, до якого дуже близькими були і показники інтенсивності щодо зразків двох інших рідкотекучих фотокомпозиційних матеріалів, зокрема, Filtek bulkfill Flowable, 3M ESPE, та Revolution Flowable, Kerr. Також найнижчі показники інтенсивності світлового потоку після проходження крізь зразки, але вже опакового відтінку, були визначені у зразках обох параметрів товщини знов того ж рідкотекучого фотокомпозиційного матеріалу Filtek Ultimate Flowable, 3M ESPE. Найвищою інтенсивність світлового потоку була у разі дослідження зразків нанофотокомпозиційного матеріалу Filtek Ultimate, 3M ESPE, опакового відтінку, твердіння яких під впливом світлового потоку проводили одночасно з адгезивною системою.

Висновки. Отже, на підставі результатів дослідження можна вважати, що на динаміку інтенсивності світлового потоку світлодіодного фотополімеризатора у зразках рідкотекучих фотокомпозиційних матеріалів різних відтінків впливають, перш за все, чінники опаковості та ступеня наповненості, а також розмір часток наповнювача у складі фотокомпозиційного матеріалу. З результатів дослідження випливає також, що за умови товщини шару рідкотекучого фотокомпозиційного матеріалу емалевого відтінку не більше 2,0 мм цілком можливе використання для його твердіння світлового потоку світлодіодного фотополімеризатора інтенсивністю 1000 мВт/см^2, але у разі застосування матеріалу опакового відтінку слід обирати фотополімеризатор з більш високою інтенсивністю світлового потоку або ж надати перевагу пошаровому внесенню матеріалу з товщиною кожного шару до 1,0 мм.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому плануються лабораторні дослідження, у ході яких буде визначено технологічні умови застосування рідкотекучих фотокомпозиційних матеріалів для забезпечення досягнення їх оптимальних фізико-механічних характеристик, а також режими світлового впливу на них з метою повноцінного твердіння у разі самостійного використання цих матеріалів або у сполученні з іншими відновлювальними матеріалами.

References

1. Borisenko AV, Nespryadko VP, Borisenko DA. *Kompozitsionnye plombirovochnye i oblitsovochnye materialy*. K: VSI «Meditsina», 2015. 320 s. [Russian].
2. Nikolaev AI, Tsepov LM. *Prakticheskaya terapevticheskaya stomatologiya: ucheb posobie*. 9-e izd. M: MEDpress-inform, 2017. 928 s. [Russian].
3. Plyatt Kh. Kompozity – vchera i segodnya. Ch. 2: Nanotekhnologiya – innovatsiya v konkretnom prilozhenii. *Novoe v stomatologii*. 2008; 6: 20-2. [Russian].
4. Sokolova II, German SI, Biryukova MM. Klinichna efektivnist vidnovlennya bichnikh zubiv vitchiznyanim kompozitnim materialom za umov vikoristannya riznikh tekhnik plombuvannya. *Svit meditsini ta biologiyi.* 2016; 2 (56): 82-5. [Ukrainian].
5. Udod AA, Moroz AB. Izmerenie intensivnosti svetovogo potoka pri prokhozhdenii ego cherez obrazets tverdykh tkaney zuba*. Visnik stomatologiyi*. 2000; 4: 14-7. [Russian].
6. Udod OA, Dramaretska SI. Vtrati intensivnosti svitlovogo potoku svitlodiodnogo fotopolimerizatora v sklovolokonnikh armuyuchikh elementakh. *Visnik problem biologiyi i meditsini.* 2017; 1 (135): 376-9. [Ukrainian].
7. Udod OA, Gadzhiyeva IM, Moroz GB. Laboratorne doslidzhennya vtrat intensivnosti svitlovogo potoku svitlodiodnikh fotopolimerizatoriv u kompomeri ta skloionomernomu tsementi. *Visnik problem biologiyi i meditsini*. 2015; 1 (117): 315-8. [Ukrainian].

8. Sharova TN. Opyt ispolzovaniya Filtek Bulk Fill (3M ESPE) - preimushchestva nizkomodulnykh kompozitov, vnosimykh bolshoy portsiey. *Stomatologiya*. 2014; 93 (3): 21-2. [Russian].
9. Strydom C. Dental curing lights maintenance of visible light curing units. *SADJ*. 2002; 57 (6): 227-33. PMID: 12229078.
10. Rosin M, Urban AD, Gärtner C, Bernhardt O, Splieth C, Meyer G. Polymerization shrinkage-strain and microleakage in dentin-bordered cavities of chemically and light-cured restorative materials. *Dent Mater*. 2002; 18 (7): 521-8. PMID: 12191665. https://doi.org/10.1016/S0109-5641(01)00078-1.

УДК 616.314 – 74:541.64

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ИНТЕНСИВНОСТИ СВЕТОВОГО ПОТОКА ФОТОПОЛИМЕРИЗАТОРА В ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛАХ

Удод А. А., Бекузарова К. И.

Резюме. В статье приведены результаты исследования динамики интенсивности светового потока светодиодного фотополимеризатора в жидкотекучих фотокомпозиционных материалах и нанофотокомпозиционном материале, образцы которого изготавливали, используя одновременное воздействие светового потока на материал и адгезивную систему. Максимальные показатели интенсивности светового потока, прошедшего через образцы эмалевых оттенков толщиной 1,0 мм и 2,0 мм, были зарегистрированы в упрочненном жидкотекучем фотокомпозите и нанофотокомпозиционном материале, образцы которого полимеризовали одновременно с адгезивной системой. Минимальный показатель интенсивности при таких же параметрах образцов опаковых оттенков были установлены в образцах жидкотекучего фотокомпозиционного материала.

Ключевые слова: светодиодный фотополимеризатор, световой поток, интенсивность, жидкотекучие фотокомпозиционные материалы.

UDC 616.314 - 74: 541.64

Investigating the Intensity Dynamics of the Photopolymerizer Light Flux in Restorative Materials

Udod O. A., Bekuzarova H. I.

Abstract. On the modern dental market, innovative restorative materials with optimized properties that have universal or limited application are constantly appearing. The latter should include fluid photocomposit, which are often used to create a "super adaptive" layer in restorations, for sealing fissures, sealing small carious cavities, in cases of a "tunnel" preparation for the restoration of contact surfaces, and the like. But the peculiarities of light influence for solidification of these materials in terms of regime or intensity of light flow are not sufficiently studied.

The purpose of this work was to study the intensity dynamics of the light flux of the LED photopolymerizer in samples of fluid photocomposit materials of different thicknesses.

Materials and methods. In the course of laboratory research, we made up samples of fluid photocomposit materials using a split-shaped form. We also used nanophotocomposit material, which solidified at the expense of the simultaneous influence of the light flux on the material and the adhesive system, were made by means of a split-shaped form. A total of 160 samples of enamel and opaque shades with thickness of 1.0 mm and 2.0 mm were investigated. The loss in the intensity of the light flux of the LED photopolymerizer with the initial intensity of 1000 mW /cm^2 in the samples were studied using an experimental setup. The results were presented as a percentage of the initial level.

Results and discussion. The maximum intensity of the light flux passing through samples of materials of 1.0 mm and 2.0 mm thickness enamel shades was recorded for the strengthened SDR, Dentsply, and the filtrate composit material Filtek Ultimate, 3M ESPE. The samples of these materials were polymerized simultaneously with the adhesive system. The minimum intensity indices for the same parameters were set in samples of Filtek Ultimate Flowable, 3M ESPE enamel shade.

As for opaque shades, the lowest indicators of the light flux intensity were determined in samples of both thickness parameters of the same liquid material. The significantly higher intensity of the light flux, compared with the previous one, was in studying the samples of nanotech composit material Filtek Ultimate, 3M ESPE, opaque shade, hardening of which was carried out simultaneously with the adhesive system.

Conclusions. The dynamics of the light flux intensity of the LED photopolymerizer in samples of fluid photocomposit materials were influenced by opacity, degree of filling, and the filler particles size in the material. If the thickness of a liquid-cooled photocomposition material layer of enamel shades was no more than 2.0 mm, it was possible to use the light flux of LED photopolymerizer at intensity of 1000 mW /cm^2 for its hardening. However, in the case of opaque shade application, a photopolymerizer with a higher intensity of light flux should be chosen. We can also apply layer-laying material with each layer thickness up to 1.0 mm.

Keywords: LED photopolymerizer, light flux, intensity, fluid photocomposit materials.

Стаття надійшла 12.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПОГЛЯД НА ПРОБЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs03.02.175
УДК 616.381-072.1-08

Джамалов Ф. Г., Абдуллаев М. М., Набиева Э. В., Джамалова Т. П., Кафадар М. Т.

РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра хирургических болезней III, Баку, Азербайджан

nauchnayastatya@yandex.ru

В статье представлены возможности и опыт использования лапароскопических методов диагностики и лечения пациентов с генерализованным перитонитом. В первую очередь лапароскопия использовалась только в качестве диагностического метода для визуальной оценки состояния брюшной полости с минимальным повреждением тканей. Быстрое развитие лапароскопии связано с появлением нового оборудования видеоэндоскопии. При лапароскопии брюшной полости можно уменьшить ненужное количество лапаротомий при острых хирургических заболеваниях. В настоящее время многие авторы рассматривают лапароскопию как альтернативный метод для запрограммированных изменений и санации брюшной полости. Опыт, накопленный на сегодняшний день, продемонстрировал довольно широкие возможности лапароскопии в лечении перитонита. Результатом оперативного использования эндохирургических технологий стало значительное снижение продолжительности пребывания пациентов в больнице. Различные авторы отмечают сокращение осложнений раны, сокращение периода реабилитации пациентов, быстрое облегчение боли и хороший косметический эффект, связывая его с минимально инвазивным характером операции.

Ключевые слова: лапароскопическая техника, абдоминальная полость, лечение перитонита.

Введение. В настоящий момент перитонит является одной из актуальных проблем в общей хирургии. Летальность при перитоните по данным ведущих клиник составляет от 16,2% до 42,2% [1, 2]. Основную роль в этом играет несвоевременное хирургическое лечение, что обусловлено, как правило, поздним поступлением больных в стационар либо запоздалой диагностикой [3, 4].

Анализ литературы показывает, что положительный результат лечения больного с распространенным перитонитом на 80% зависит от оптимальной хирургической тактики, в первую очередь от адекватной санации брюшной полости, и лишь на 20% – от антибактериальной и интенсивной терапии [3, 5]. Следует признать, что в настоящий момент традиционные средства и методы комплексного лечения распространенного перитонита зачастую малоэффективны. Они не всегда предупреждают развитие различных, и в первую очередь – интраабдоминальных осложнений, в связи с чем не прекращается поиск новых и совершенствование имеющихся средств и методов с целью улучшения результатов лечения данной категории больных [6–9].

Видеолапароскопические операции в настоящий момент прочно вошли в арсенал хирургов. Количество таких вмешательств растет из года в год, и затрагивает практически все разделы хирургии, в том числе и в экстренной хирургии. Эндохирургические технологии привлекают хирургов минимизацией времени, затраченного как на формирование самого доступа к органу, так и на собственно оперативный прием. В эпоху развития видеолапароскопии распространенный перитонит являлся противопоказанием для данного вида вмешательств. Но в настоящее время имеются сообщения об использовании видеолапароскопической

техники при распространенных формах перитонита с благоприятным конечным исходом [10, 11, 12].

Продолжают развиваться методы выполнения операций лапароскопическим способом в неотложной абдоминальной хирургии [13, 14].

С целью изучения эффективности лапароскопической диагностики распространённости перитонита проведен анализ результатов оперативного лечения 437 больных, подвергнутых аппендэктомии с использованием эндохирургических технологий, как на основании визуального осмотра, так и по результатам микробиологического исследования экссудата брюшной полости [15]. Результатом этого исследования явилось то, что только лапароскопическая технология, используемая у больных острым аппендицитом, позволяет определить истинную распространенность воспалительного процесса по брюшине. В свою очередь объективизация степени распространенности воспаления брюшины позволяет определять как адекватную интраоперационную тактику, так и послеоперационную программу лечения таких больных [15].

По данным Г. Шубрато (2006) при перитоните, вызванном перфоративной язвой и деструктивным аппендицитом, в 96,8% случаев возможно устранить источник перитонита лапароскопически, а в 92,5% случаев лапароскопия позволяет произвести полноценную санацию брюшной полости, снижая микробную контаминацию брюшной полости в среднем на 2 порядка [16].

Лапароскопические операции и динамическая санационная лапароскопия выгодно отличаются от лапаротомии и релапаротомии менее тяжелым течением послеоперационного периода, сокращают сроки послеоперационного лечения на 38,5%, позволяют уменьшить количество раневых осложнений на 68,7%, а внутрибрюшных осложнений на 33,3% [16].

По данным Ф. Н. Назарова и соавт. (2013), использование видеолапароскопической техники значительно расширяет возможности малоинвазивных вмешательств, особенно эффективных при ранениях печени [17]. Так, к примеру, внедрение ургентной видеолапароскопии позволило избежать лапаротомии у 18,6% пострадавших с травмой живота, что имеет исключительно большое значение у пациентов с тяжёлой сочетанной травмой [18]. Диагностическая видеолапароскопия в 22,3% случаев за короткое время позволила установить топический диагноз и наметить оптимальный план последующего оперативного вмешательства путём лапаротомии [19, 20]. Smith R.S. и соавт. (2007) удалось выполнить лечебную лапароскопию в 40,8% случаев закрытой травмы живота, чем удалось снизить риск оперативного вмешательства и улучшить результаты лечения [21]. По данным А. П. Фаллера и соавт. (2007), сочетание современных методик – ультрасонографии и видеолапароскопии – позволяет эффективно контролировать течение инфекционного процесса в брюшной полости, осуществлять своевременную диагностику послеоперационного перитонита и внутрибрюшного абсцесса. Применение лапароскопии позволяет избежать релапаротомии у ряда пациентов с подозрением на послеоперационный перитонит. У трети больных (по опыту авторов – в 36 случаях из 100) возможно осуществление адекватной коррекции осложнений с использованием малотравматичных методов: лапароскопической санации брюшной полости или пункции под ультразвуковым контролем [22].

Анализ литературы позволяет утверждать, что единые подходы к лечению острого панкреатита отсутствуют, а необходимость применения тех или иных препаратов и лечебных технологий остается пока дискутабельной [23, 24]. Эндогенная интоксикация и окислительный стресс, сопровождающие острый панкреатит, часто прогрессируют даже после операции, что вынуждает искать дополнительные возможности предупреждения этих тяжелых последствий. Вследствие этого актуальным является поиск новых методов лечения острого деструктивного панкреатита, в том числе и малоинвазивных вмешательств [25, 26].

Лапарсокопия – один из наиболее ценных методов неотложной диагностики острого панкреатита. Она позволяет уточнить форму и вид данного заболевания, диагностировать панкреатогенный перитонит, парапанкреатический инфильтрат, сопутствующие заболевания (деструктивный холецистит), а также выполнить некоторые лечебные мероприятия и определить показания к холецистотомии и лапаротомии. По данным Л. В. Поташова и соавт. (2006) достоверными признаками деструктивного панкреатита служили: 1. наличие в брюшной полости мутного или окрашенного экссудата с высокой активностью ферментов поджелудочной железы; 2. выявление на брюшине, сальнике, внутренних органах очагов стеатонекроза белого цвета, что свидетельствовало о жировом панкреонекрозе. Обнаруженное в брюшной полости большое количество темного геморрагического выпота с высокой активностью ферментов, геморрагическая имбибиция желудочно-ободочной связки, большого сальника, круглой связки печени, брыжейки поперечно-ободочной и тонкой кишки, множественные петехиальные кровоизлияния на брюшине и внутренних органах свидетельствовали о геморрагическом панкреонекрозе. Диагностическая лапароскопия при остром панкреатите, как правило, переходит в лечебную процедуру. Выполнялась эвакуация экссудата из брюшной полости, санация и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости, оценивалось состояние желчного пузыря

и желчных протоков, при необходимости осуществлялась холецистостомия. Показаниями к лапароскопии служили: 1) атипичное течение клинической картины и необходимость проведения дифференциальной диагностики острого панкреатита с другими заболеваниями; 2) определение формы острого панкреатита, проведение лечебных манипуляций и выбор оптимальной тактики лечения; 3) необходимость проведения программных лечебных манипуляций [27].

Цель исследования – выявление роли лапароскопической технологии в диагностике и лечении острых хирургических патологий органов брюшной полости.

Материалы и методы исследования. Применение у 159 больных малоинвазивных методов лечения гнойно-септических осложнений панкреонекроза способствовало уменьшению количества лапаротомий и снижению летальности в данной группе больных [28].

На основании проведённого анализа лечения 174 пациентов с деструктивным панкреатитом с использованием малоинвазивных хирургических вмешательств (лапароскопические и пункционно-дренирующие операции) выявлено, что эффективность малоинвазивной хирургии при панкреонекрозе напрямую зависит от распространенности патологического процесса. Применение этапного подхода с использованием малоинвазивных технологий, в качестве стартового метода значительно улучшает результаты лечения больных деструктивным панкреатитом. Для ограниченных форм панкреонекроза малоинвазивная хирургия – метод выбора, и этому хирургическому направлению принадлежит одна из ведущих ролей в улучшении результатов лечения, в общей популяции больных с деструктивным панкреатитом [29].

Результаты исследования и их обсуждение**.** В последние годы активно используют методы лапароскопической панкреатооментобурсоскопии и санации сальниковой сумки [30, 31]. С помощью эндоскопической техники выполняют лапароскопию, декомпрессию поджелудочной железы (ПЖ), санацию и дренирование брюшной полости, и затем с использованием специально разработанного инструментария из минилапаротомного доступа осуществляют осмотр ПЖ, ее абдоминизацию, некр- и секвестрэктомию, и формируют панкреатооментобурсостому и/или люмбостому. В последующем выполняют этапные санации, а между операциями через дренажи проводят проточный или фракционный лаваж полости сальниковой сумки. Адекватная санация, дренирование патологических очагов в совокупности с низкой хирургической агрессией доступа при указанных вмешательствах обеспечивают преимущества по сравнению с лечением традиционными способами. Другим фактором, определяющим более благоприятное течение послеоперационного периода, являлось минимальное разрушение анатомо-физиологических барьеров вокруг патологических очагов, что влечет за собой меньшее усиление эндогенной интоксикации по сравнению с таковым при открытых операциях [32]. Малоинвазивные вмешательства, выполненные по строгим показаниям, позволяют не только снизить количество осложнений и летальность, но и уменьшить расход перевязочных средств в ближайшем послеоперационном периоде, сохранить активность больных, избежать повторных наркозов и образования послеоперационных грыж, получить лучший косметический эффект. При формировании инфицированного панкреонекроза в сочетании с абсцессом, когда область деструкции в забрюшинном пространстве соизмерима с жидкостным компонентом гнойно-некротического очага, на первом этапе хирургического лечения могут быть использованы малоинвазивные технологии в виде чрескожного дренирования гнойно-некротического очага под контролем УЗИ или РКТ. Подобная тактика позволяет выполнить лапаротомию в отсроченном порядке (на 2–3-й неделе заболевания и даже позже), когда создаются оптимальные условия для разграничения зон некроза, секвестрации и жизнеспособных тканей [33]. Чрескожное дренирование панкреатогенных абсцессов различной локализации в забрюшинном пространстве представляется оптимальным способом их хирургического лечения в тех ситуациях, когда объем некроза минимален или он отсутствует, полость абсцесса не содержит замазкообразного детрита, провоцирующего постоянную обтурацию дренажей. Методы малоинвазивных хирургических вмешательств имеют несомненные преимущества также в тех случаях, когда формируются ограниченные жидкостные образования в различные сроки после лапаротомных операций, особенно после неоднократных санационных вмешательств [34, 35, 36].

Заключение. Таким образом, накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует о достаточно широких возможностях лапароскопических технологий в диагностике и лечении больных с распространённым перитонитом. Актуальность проблемы лечения перитонита, противоречивость данных литературы, теоретическая и практическая значимость интра- и послеоперационной санации заставляют искать новые пути лечения с применением технологии непрерывной санации брюшной полости в послеоперационном периоде. В связи с этим важнейшим вопросом остаётся определение круга показаний и противопоказаний к использованию данного метода в этой сложной области неотложной хирургии.

References

1. Golovkova IG. *Rol laparoskopii v diagnostike i lechenii posleoperatsionnogo peritonita v neotlozhnoy abdominalnoy khirurgii:* avtoref. dis. … kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). Khabarovsk, 2006. 26 s. [Russian].
2. Ai X, Qian X, Pan W, Xu J, Hu W, Terai T, Sato N, Watanabe S. Ultrasound-guided percutaneous drainage may decrease the mortality of severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010; 45: 77-85. https://doi.org/10.1007/s00535-009-0129-4.
3. Faller AP, Shurkalin BK, Gorskiy VA. Khirurgicheskie aspekty lecheniya rasprostranennogo peritonita. *Khirurgiya*. 2007; 2: 24-8. [Russian].
4. Shapovalyants SG, Timofeev ME, Fedorov ED, i dr. Primenenie videolaparoskopicheskikh vmeshatelstv pri lechenii bolnykh s rasprostranennym peritonitom (metodika i rezultaty). *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2013; 2: 3-14. [Russian].
5. Savelev VS. *Peritonit*. Monografiya. Moskva, 2006. 191 s. [Russian].
6. Zubarev PN, Vrublevskiy NM, Danilin VI. Sposoby zaversheniya operatsiy pri peritonite. *Vestnik khirurgii*. 2008; 6: 110-3. [Russian].
7. Khatkov IE, Khodos IE, Pankratov AA, i dr. Metodologiya vnedreniya maloinvazivnykh tekhnologiy v ekstrennuyu khirurgiyu. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2009; 5: 57-9. [Russian].
8. Verdam FJ, Dolmans DE, Loos MJ, Raber MH, de Wit RJ, Charbon JA, Vroemen JP. Delayed primary closure of the septic open abdomen with a dynamic closure system. *World J Surg*. 2011; 35 (10): 2348-55. PMID: 21850603. PMCID: PMC3170463. DOI: 10.1007/s00268-011-1210-8.
9. Miyano G, Okazaki T, Kato Y, Marusasa T, Takahashi T, Lane GJ, Yamataka A. Open versus laparoscopic treatment for pan-peritonitis secondary to perforated appendicitis in children: a prospective analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2010; 20 (7): 655-7. PMID: 20822418. DOI: 10.1089/lap.2010.0079.
10. Kuznetsov NA, Rodoman GV, Shalaeva TI. Laparoskopicheskoe drenirovanie bryushnoy polosti pri sterilnom destruktivnom pankreatite. *Khirurgiya*. 2009; 8: 29-31. [Russian].
11. Sobolev VE. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie rannikh posleoperatsionnykh oslozhneniy. *Vestnik khirurgii*. 2007; 2: 110-3. [Russian].
12. Sedov VM, Izbasarov RZh, Strizheletskiy VVb i dr. Programmirovannaya sanatsionnaya laparoskopiya v lechenii peritonita. *Vestnik khirurgii*. 2008; 1: 88-91. [Russian].
13. Malkov IS, Shaymardanov RSh, Zaynutdinov AM, i dr. Laparoskopicheskie sanatsii bryushnoy polosti v kompleksnom lechenii peritonita. *Khirurgiya*. 2002; 6: 30-3. [Russian].
14. Guseynov AG, Zakirov UZ, Sultanov ShA. Programmirovannaya relaparotomiya pri peritonite. *Khirurgiya*. 2000; 8: 20-3. [Russian].
15. Abdulkhakimov AA. *Endovideokhirurgicheskie metody v lechenii ostrogo appenditsita, oslozhnenogo peritonitom:* avtoref. dis. … kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). Moskva, 2001. 26 s. [Russian].
16. Shubrato G. *Laparoskopicheskie operatsii v lechenii ostrykh khirurgicheskikh zabolevaniy, oslozhnennykh peritonitom:* avtoref. dis. … kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). Moskva, 2006. 26 s. [Russian].
17. Nazarov FN, Akhmedov AA, Gulmuradov TG. Istoriya i problemy endovideokhirurgii v Tadzhikistane. *Izvestiya AN Respubliki Tadzhikistan*. 2013, №1, s. 72–5. [Russian].
18. Collinet P, Ballester M, Fauconnier A, Deffieux X, Pierre F. College national des gynecologues et obstetriciens français. Risks associated with laparoscopic entry. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2010; 39 (8): 123–35. https://doi.org/10.1016/S0368-2315(10)70039-9.
19. Huang JC, Yeh CC, Hsieh CH. Laparoscopic management for Seprafilm-induced sterile peritonitis with paralytic ileus: report of 2 cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19 (5): 663–6. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.04.006.
20. Papparella A, Nino F, Coppola S, Noviello C, Paciello O, Papparella S. Peritoneal morphological changes due to pneumoperitoneum: the effect of intra-abdominal pressure. *Eur J Pediatr Surg*. 2014 Aug; 24 (4): 322-7. PMID: 23801352. doi: 10.1055/s-0033-1349057.
21. Smith RS, Malbrain ML, Jones FK, et al. Laparoscopic evaluation of abdominal trauma; a preliminary report. *Contemp Surg*. 2007; 42: 13–8.
22. Shurkalin BK, Faller AP, Gorskiy VA. Khirurgicheskie aspekty lecheniya rasprostranyonnogo peritonita. *Khirurgiya*. 2007; 2: 24–8. [Russian].
23. Briskin BS, Khalidov OKh, Shebzukhov AE, i dr. Evolyutsiya vzglyadov na khirurgicheskoe lechenie ostrogo destruktivnogo pankreatita. *Vestnik khirurgii*. 2008; 6: 105-9. [Russian].
24. Məmmədov ƏS. *Kəskin pankreatitin kompleks müalicəsində maqnit-lazer terapiyanin antioksidantla birgə istifadəsi:* avtoref tibb elmlər namizədi. Bakı, 2013. 20 s. [Azerbaijani].
25. Torbunov AC, Sorokin DK, Piskun AB. Rol maloinvazivnykh operativnykh vmeshatelstv v lechenii ostrogo destruktivnogo pankreatita. Materialy *XII Vserossiyskiy sezd endoskopicheskikh khirurgov*. Moskva, 2009. s. 78. [Russian].
26. Thomopoulos KS, Pagoni NA, Vagcnas KA, Margaritis VG, Theocharis GI, Nikolopoulou VN. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octrotide reduces in incidence of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006; 64 (5): 726-31. https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.03.934.

27. Cheminava RV, Semenov DYu. Mediko-ekspertnaya otsenka sovremennykh meditsinskikh tekhnologiy, ispolzuemykh dlya diagnostiki i lecheniya bolnykh s ostrym pankreatitom. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*. Seriya 11. Meditsina. 2017; 4: 40-50. [Russian].
28. Sazhin VP, Avdovenko AL, Yurishchev VA. Maloinvazivnye metody lecheniya pankreonekroza i ego oslozhneniy. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2008; 3: 32-7. [Russian].
29. Demin DB, Solosin VV, Grigorev AG. Ob optimizatsii khirurgicheskoy taktiki v lechenii pankreonekroza. *Byulleten vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra sibirskogo otdeleniya rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012; 4-1 (86): 28-31. [Russian].
30. Prudkov MI, Galimzyanov FV. Evolyutsiya infitsirovannogo pankreonekroza, diagnostika i lechenie gnoynykh oslozhneniy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2012; 2: 42-50. [Russian].
31. Uhl W, Warshaw A, Bassi CC, McKay CJ, Lankisch PG, Carter R, Di Magno E, Banks PA, Whitcomb DC, et al. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatologie*. 2002; 2: 565-73. PMID: 12435871. DOI: 71269.
32. Ivanov YuV, Panchenkov DN, Alekhnovich AA. Maloinvazivnye metody khirurgicheskogo lecheniya pankreonekroza. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2014; 2: 32-9. [Russian].
33. Hartwig W, Werner J, Muller C, Uhl W, Büchler MW. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobil Pancreatic Surg*. 2002; 9: 429-35. https://doi.org/10.1007/s005340200053.
34. Shapovalyants SG, Mylnikov AG, Pankov AG. Operativnye vmeshatelstva pri ostrom destruktivnom pankreatite. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2010; 2: 48-54. [Russian].
35. Rebrov AA, Semenov DYu, Melnikov VV, i dr. Chreskozhnye dreniruyushchie operatsii pod kontrolem UZI v lechenii bolnykh s fermentativnym peritonitom pri ostrom pankreatite tyazhelogo techeniya. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2012; 3: 100-3. [Russian].
36. Gotzinger P, Wamser P, Exner R, Schwanzer E, Jakesz R, Függer R, Sautner T. Surgical treatment of severe acute pancreatitis: timing of operation crucial for survival. *Surg Infect.* 2003; 4: 205-11. PMID: 12906721. DOI: 10.1089/109629603766957004.

УДК 616.381-072.1-08

РОЛЬ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ХІРУРГІЧНИХ ПАТОЛОГІЙ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Джамалов Ф. Г., Абдуллаєв М. М., Набієва Є. В., Джамалова Т. П., Кафадар М. Т.

Резюме. У статті представлені можливості і досвід використання лапароскопічних методів діагностики і лікування пацієнтів з генералізованим перитонітом. В першу чергу лапароскопія використовувалася тільки в якості діагностичного методу для візуальної оцінки стану черевної порожнини з мінімальним пошкодженням тканин. Швидкий розвиток лапароскопії пов'язаний з появою нового обладнання відеоендоскопів. При лапароскопії черевної порожнини можна зменшити непотрібну кількість лапаротомій при гострих хірургічних захворюваннях. В даний час багато авторів розглядають лапароскопію як альтернативний метод для запрограмованих змін і санації черевної порожнини. Досвід, накопичений на сьогоднішній день, продемонстрував досить широкі можливості лапароскопії в лікуванні перитоніту. Результатом оперативного використання ендохірургічних технологій стало значне зниження тривалості перебування пацієнтів у лікарні. Різні автори відзначають скорочення ускладнень рани, скорочення періоду реабілітації пацієнтів, швидке полегшення болю і хороший косметичний ефект, пов'язуючи його з мінімально інвазивним характером операції.

Ключові слова: лапароскопічна техніка, абдомінальна порожнина, лікування перитоніту.

UDC 616.381-072.1-08

The Role of Laparoscopic Technology in the Diagnosis and Treatment of Acute Surgical Pathologies of the Abdominal Cavity Organs

Jamalov F. G., Abdullaev M. M., Nabieva E. V., Jamalova T. P., Kafadar M. T.

Abstract. The article presents the opportunities and experience of using laparoscopic techniques for the diagnosis and treatment of patients with generalized peritonitis. Primarily, laparoscopy was used only as a diagnostic method to visually assess the abdominal cavity state with minimum damage to tissues. The laparoscopy rapid development is associated with new videoendoscopy equipment emergence. Laparoscopy in abdominal cavity acute surgical diseases can reduce the unnecessary number of laparotomy. Currently, many authors consider laparoscopic sanitation as an alternative method to abdominal cavity programmed revisions and sanitations.

Materials and Methods. The use of minimally invasive methods for treatment of purulent-septic complications of pancreatonecrosis in 159 patients reduced the number of laparotomies and decreased mortality in this group of patients.

Results and Discussion. Based on the conducted analysis of treatment of 174 patients with destructive pancreatitis with using minimally invasive surgical interventions (laparoscopic and puncture-draining operations) it was revealed that the effectiveness of minimally invasive surgery in pancreatic necrosis directly depends on the prevalence of the pathological process. Implementation of stepwise approach with few invasive technologies, as a starting method, significantly improves the results of treatment of patients with destructive pancreatitis. For limited forms of pancreatic necrosis, minimally invasive surgery is the method of choice, and this surgical direction has one of the leading roles in improving treatment outcomes in the general number of patients with destructive pancreatitis.

In recent years, the methods of laparoscopic pancreateo-bulboscopy and sanitation of the gland bag have been actively used. With the help of endoscopic technique, laparoscopy, pancreatic decompression (pancreas), sanation and drainage of the abdominal cavity and then using specially developed instruments from minilaparotomy access are performed to examine the pancreas, its abdominization, necro- and sequestrectomy and form pancreatoautoburson and / or lumbar. In the subsequent, stage reorganization is carried out, and between the operations through the drainage flow or fractional lavage of the cavity of the stuffing bag is carried out. Adequate sanation, drainage of pathological foci in combination with low surgical access aggression in these interventions provide advantages over traditional treatments. Another factor determining the more favorable course of the postoperative period was the minimal destruction of the anatomical and physiological barriers around pathological foci, which results in a smaller increase in endogenous intoxication than in open operations.

Conclusions. Gathered experience demonstrated broad possibilities of laparoscopy in the peritonitis treatment. The result of the operative laparoscopy using has been a significant reduction of patients stay in hospital. Different authors note wound complications reduction, patients rehabilitation period reduction, rapid pain relief and a good cosmetic effect, associating it with the minimally invasive nature of the surgery.

Keywords: laparoscopic techniques, abdominal cavity, peritonitis treatment.

Стаття надійшла 28.12.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.181
УДК 340.6:614.8:341.36

Ергард Н. М.

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ СУДОВО-МЕДИЧНОЇ СЛУЖБИ В ОСОБЛИВИЙ ПЕРІОД

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

ergard2017@ukr.net

У наш час, коли на сході України триває антитерористична операція (надалі – АТО), виникає необхідність у проведенні наукових розробок щодо організації судово-медичної експертизи в цей особливий період. Такі дослідження могли проводитися у Центрі судових експертиз Міністерства оборони України, однак його було ліквідовано у 2013 році, і розробки, проведені там у цьому напрямі були припинені. Слід також зазначити, що даний напрям наукових досліджень є не тільки новим, але й актуальним в наш час, оскільки ніде в цивільних бюро судово-медичної експертизи не розроблено як організаційних дій при сортуванні загиблих осіб для подальшого встановлення у них наявних ушкоджень, а також для ідентифікації невідомих осіб, так і алгоритму дій судово-медичних експертів в умовах особливого періоду.

На сьогоднішній день судово-медична експертиза осіб, загиблих в зоні АТО проводиться на базі цивільних судово-медичних бюро, однак, необхідно зазначити, що цивільні бюро завантажені ще й померлими цивільними особами, смерть яких не пов'язана з АТО, тому розтин загиблих військовослужбовців починається не одразу, а в певній черговості у відповідності до завантаження бюро. Також перед Міністерством оборони України стоїть питання забезпечення транспортування загиблих осіб до цивільних бюро, на ці організаційні питання також витрачається певний час, а враховуючи те, що відсутні місця зберігання трупів, це призводить до прискорення гнилісних змін у трупа, особливо в літній період.

Отже, і досі існують проблемні питання організації судово-медичної служби в особливий період, тому доцільно їх розглянути в дискусійному аспекті.

Ключові слова: судово-медична експертиза, антитерористична операція, судово-медичне бюро, Міністерство оборони України.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Судово-медична визначення зажиттєвості повішення за кількісною оцінкою стероїдоґенезу глюкокортикоїдів у надниркових залозах», № держ. реєстрації 046U004079.

Вступ. В час великої вітчизняної війни військової експертизи не існувало, всі судово-медичні дослідження для судово-слідчих органів Армії проводили цивільні судово-медичні експерти, які входили до складу армійських та фронтових патологоанатомічних лабораторій (ПАЛ), які функціонували на той час у діючій Армії. На кожну ПАЛ було виділено лише по одному судово-медичному експерту, тому вони фізично не могли справитися із тим навантаженням, яке перед ними стояло. Виникала нагальна потреба у створенні окремої військової судово-медичної служби Армії та Флоту. Так, у березні 1943 року професором Ю.С. Сапожніковим була створена Центральна судово-медична лабораторія (ЦСМЛ) Збройних Сил. Її начальником і, водночас, Головним судово-медичним експертом Армії став професор М. І. Авдєєв. Військовими судовими медиками за роки великої вітчизняної війни була проведена значна робота по визначенню вогнепальних ушкоджень спричинених власною рукою потерпілого з метою демобілізації з рядів армії, які за результатами судово-медичних експертиз за спричинене самоскалічення понесли кримінальну відповідальність за дезертирство у військовий час. Крім того, військові судово-медичні експерти брали участь і при розслідуванні фашистських злочинів на тимчасово окупованих територіях, у таборах смерті, таких як «Гросс Лазарет», Освенцім та інші.

Тому, починаючи з 1945 року йшло формування Центральної судово-медичної лабораторії в складі Київського Військового округу. У роки незалежності України відбулися значні зміни і у військовій судово-медичній службі. Так, 02 січня 1996 року Центральна судово-медична лабораторія Міністерства оборони України була переформована в Центр судових експертиз Міністерства оборони України (надалі – ЦСЕ МОУ). На той час за постановами та направленнями органів дізнання Збройних Сил України, правоохоронних органів та суду у Центрі судових експертиз Міністерства оборони України виконувалась значна кількість складних

судово-медичних експертиз, судово-технічних експертиз документів, судово-почеркознавчих, судово-балістичних та судово-трасологічних експертиз.

Крім судово-медичної роботи, Центр судових експертиз Міністерства оборони України розробляв алгоритм дій судово-медичних експертів в особливий період, досліджувались питання щодо сортування, зберігання та транспортування загиблих осіб, організації умов проведення освідування поранених військовослужбовців, яким надавалась медична допомога у військових польових шпиталях тощо.

Однак, 28 листопада 2013 року Міністерством оборони України було прийнято рішення про ліквідацію Центру судових експертиз Міністерства оборони України і всі дослідження для судово-слідчих органів стали проводити у цивільних експертних установах Міністерства охорони здоров'я України. Всі наукові розробки щодо організації судово-медичної служби в особливий період були припинені.

Метою дослідження стало наукове обґрунтування проблемних питань, пов'язаних із проведенням судово-медичної служби в особливий період в рамках дискусії.

Матеріали і методи дослідження. Проведено аналіз Наказу МОЗ України № 6 від 17.01.1995 року «Про розвиток і вдосконалення судово-медичної служби України», Закону України «Про судову експертизу» та Закону України «Про оборону України» і запропоновані шляхи їх вирішення.

Результати дослідження та їх обговорення. Спочатку розглянемо, що являє собою особливий період. Так, у статті 1 Розділу І Закону України «Про оборону України» зазначено, що: «Особливий період – це період, що настає з моменту оголошення рішення про мобілізацію (крім цільової) або доведення його до виконавців стосовно прихованої мобілізації чи з моменту введення воєнного стану в Україні або в окремих її місцевостях та охоплює час мобілізації, воєнний час і частково відбудовний період після закінчення воєнних дій» [1].

Отже, зазначений особливий період на Україні розпочався з моменту оприлюднення Указу Президента України від 17.03.2014 р. № 303/2014 «Про часткову мобілізацію» і триває до сьогоднішнього дня [2].

У часі особливого періоду цивільна судово-медична служба України є самою непідготовленою до цього періоду. Висвітлимо ряд проблемних та актуальних питань, пов'язані із діяльністю цивільної судово-медичної служби України та пропозиції щодо їх вирішення.

Якщо порівнювати діяльність судово-медичної служби, яка була в Центрі судових експертиз Міністерства оборони України з діяльністю цивільних судово-медичних бюро, то слід зазначити, що у цивільних бюро не розроблено методики розрахунку необхідних сил і кошт, об'єму та раціональності проведення експертних досліджень в залежності від виду та масштабності особливого періоду (військові дії, стихійні лиха, технологічні катастрофи та аварії).

Крім того, практика на Сході України показала, що в умовах масової загибелі людей територіальні бюро судово-медичної експертизи не можуть своїми силами забезпечити своєчасне та ефективне виконання необхідного об'єму експертних робіт, без залучення додаткових сил та кошт із інших регіонів.

Проведений аналіз законодавчої бази, яка регламентує діяльність судово-медичної експертизи показав, що ні в Наказі МОЗ України № 6 від 17-.01.1995 року «Про розвиток і вдосконалення судово-медичної служби України», ні в Законі України «Про судову експертизу» ніде не висвітлені питання щодо організації та забезпечення діяльності судово-медичної служби в осередку ураження в момент настання особливого періоду [3, 4] .

Також, необхідно зазначити, що з часу Незалежності України жодного разу керівниками експертних установ не було організовано ні одного навчально-тренувального заходу для особового складу із розробленим планом діяльності судово-медичної служби в умовах надзвичайних станів, а також відсутня система раннього сповіщення та приведення експертних формувань до підвищеної готовності у роботі в разі загрози лиха.

Тривалість особливого періоду в Україні залишається невідомою, скасування його може бути здійснено лише Указом Президента «Про демобілізацію» після стабілізації ситуації на Сході України, саме таке роз'яснення міститься у листі Міноборони України від 01.10.2015 р. № 322/2/8417 [5].

Тому, виникає крайня необхідність наукового обговорення питань організації судово-медичної служби в особливий період.

Однак, і тут виникає ряд дискусійних моментів, пов'язаних із шляхами вирішення вищезазначених проблемних питань в організації цивільної судово-медичної служби України в особливий період.

Так, для інформаційного забезпечення особового складу судово-медичних бюро керівники експертних установ повинні донести доцільність інформаційного забезпечення у особливий період, що дозволяє не тільки визначитися з оцінкою ступеня ризику лиха, але й вчасно прогнозувати структуру можливих ушкоджень, поранень та ускладнень в залежності від виду та масштабності лиха. Прогнозування можливих тілесних ушкоджень дасть можливість своєчасно забезпечити правильне

сортування трупів та потерпілих з подальшим вирішенням питань етапів їх транспортування у відповідні відділення та військові польові шпиталі.

Також, необхідними та доцільними заходами, які повинні бути організовані керівниками експертних установ є створення із подальшим впровадженням у підготовчому періоді комплексу заходів, направлених на навчання (тренування, практичні заняття, лекції та семінари) медичного персоналу цивільних бюро судово-медичної експертизи по виконанню своїх функціональних обов'язків в екстремальних умовах особливого періоду.

Необхідно також розглянути пропозицію щодо створення територіальних мобільних груп бригад швидкого реагування із певної кількості судово-медичних експертів, які повинні знаходитися в постійній бойовій готовності і могли виїжджати в райони лиха лише на час особливого періоду.

Доцільно також розглянути і пропозицію щодо створення бази для надання судово-медичної допомоги в складі військових польових шпиталів з подальшою розробкою адекватних організаційних структур та їх функцій в особливий період, наприклад, приймально-сортувальні відділення, відділення по дослідженню та ідентифікації трупів, відділення впізнання особистості та видачі трупів для подальшого поховання, із спеціально підготовленим особовим складом для кожного такого відділу. Створення певної впорядкованої структури надасть можливість забезпечити не лише етапність, але й згрупованність в роботі судово-медичної служби без хаотичності дій, які дуже часто притаманні особливому періоду [6].

Висновки. Висвітлені у статті проблемні питання організації судово-медичної служби в особливий період є актуальними в наш час і потребують невідкладного вирішення. Слід пам'ятати, що ефективність діяльності судово-медичної служби України в екстремальних ситуаціях знаходиться в прямій залежності від ступеня готовності екстреної служби та своєчасного виконання поставлених задач.

Перспективи подальших досліджень. Вирішення вищезазначених проблемних питань необхідно не лише в рамках дискусії, але й перспективним буде їх практичне вирішення для судово-медичної експертної діяльності.

References

1. *Zakon Ukrainy «Pro oboronu Ukrainy»* [digital resource]. Available from: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1932-12/print [Ukrainian].
2. *Ukaz Prezydenta Ukrainy vid 17.03.2014 № 303/2014* «Pro chastkovu mobilizatsiyu» [digital resource]. Available from: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/303/2014/print [Ukrainian].
3. *Nakaz MOZ Ukrainy № 6 vid 17.01.1995* «Pro rozvytok i vdoskonalennya sudovo-medychnoi sluzhby Ukrainy». 131 s. [Ukrainian].
4. *Zakon Ukrainy «Pro sudovu ekspertyzu»* [digital resource]. Available from: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/4038-12/print [Ukrainian].
5. *Lyst Ministerstva oborony Ukrainy vid 01.10.2015 № 322/2/8417* [digital resource]. Available from: http://www.vaks.org.ua/images/files/Lyst_MinOborony.pdf [Ukrainian].
6. Erhard NM. Problemni pytannya u diyalnosti sudovo-medychnoi sluzhby v osoblyvyi period. *Skhidnoyevropeyskyi zhurnal*. 2015; 1 (22): 123-4. [Ukrainian].

УДК 340.6:614.8:341.36

ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ В ОСОБЫЙ ПЕРИОД

Эргард Н. Н.

Резюме. В наше время, когда на востоке Украины продолжается антитеррористическая операция (далее – АТО), возникает необходимость в проведении научных разработок по организации судебно-медицинской экспертизы в этот особый период. Такие исследования могли проводиться в Центре судебных экспертиз Министерства обороны Украины, однако он был ликвидирован в 2013 году и разработки, проведенные там в этом направлении были прекращены. Следует также отметить, что данное направление научных исследований является не только новым, но и актуальным в наше время, поскольку нигде в гражданских бюро судебно-медицинской экспертизы не разработаны как организационные действия при сортировке погибших для дальнейшей установки имеющихся у них повреждений, а также для идентификации неизвестных лиц, так и алгоритма действий судебно-медицинских экспертов в условиях особого периода.

На сегодняшний день судебно-медицинская экспертиза лиц, погибших в зоне АТО проводится на базе гражданских судебно-медицинских бюро, однако необходимо отметить, что гражданские бюро загружены еще и умершими гражданскими лицами, смерть которых не связана с АТО, поэтому вскрытие погибших военнослужащих начинается не сразу, а в определенной очередности в соответствии с загрузкой бюро. Также перед Министерством обороны Украины стоит вопрос обеспечения транспортировки

погибших в гражданские бюро, на эти организационные вопросы также расходуется определенное время, а учитывая то, что отсутствуют места хранения трупов, это приводит к ускорению гнилостных изменений у трупа, особенно в летний период.

Итак, до сих пор существуют проблемные вопросы организации судебно-медицинской службы в особый период, поэтому целесообразно их рассмотреть в дискуссионном плане.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, антитеррористическая операция, судебно-медицинское бюро, Министерство обороны Украины.

UDC 340.6:614.8:341.36

Problems of the Forensic Service Organization in a Special Period

Ergard N. N.

Abstract. In the time when an antiterrorist operation (hereinafter – ATO) is continuing in the east of Ukraine, there is a need for scientific developments in the organization of forensic examination in this period.

The purpose of the study was to scientifically substantiate the problem issues related to providing forensic medical service during a special period in discussion framework.

Materials and Methods. The analysis of the Ministry of Health of Ukraine Order No.6 dated 17.01.1995 “On the Development and Improvement of the Forensic Medical Service of Ukraine”, the Law of Ukraine “On Forensic Examination” and the Law of Ukraine “On the Defense of Ukraine” and proposed ways to resolve them.

Results and discussion. Forensic examination could be conducted at the Center for Forensic Examination of the Ministry of Defense of Ukraine, however, it was eliminated in 2013 and all the developments carried out there in this direction were stopped. It should also be noted that this direction of scientific research is not only new, but also acute now. There is no place in the civilian offices of forensic medical examination to conduct sorting of the deceased for further establishment of their injuries, identifying unknown individuals, and providing an algorithm for forensic experts in a special period.

Today, forensic medical examination of people killed in the ATO zone is conducted on the basis of civilian forensic medical offices. However, it should be noted that the civilian bureau is also loaded with dead civilians, whose death is not related to the ATO. Therefore, the autopsy of dead soldiers does not begin immediately, but in a certain order in accordance with the loading of the bureau. Ministry of Defense of Ukraine also faces the question of transporting the dead to civilian offices which also take some time. As a result, there are no places for storing corpses, which leads to acceleration of hostile changes in the corps, especially in summer time.

Conclusion. All the problems described above show that there are still issues urgent problems in forensic medical services in a special period, so it is expedient to consider them in a discussion plan.

Keywords: forensic medical examination, antiterrorist operation, forensic medical bureau, Ministry of Defense of Ukraine.

Стаття надійшла 05.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs03.02.185
УДК 616.61-002.2

Алиева Т. Т., Исмайлова Г. Е.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК – ОБЩЕМЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА

Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджанская Республика

nauchnayastatya@yandex.ru

Опасность хронической болезни почек, как и других «тихих убийц» – сахарного диабета, гипертонической болезни, онкологических заболеваний, – состоит в том, что пациенты длительное время не испытывают изменений самочувствия, что приводит к позднему выявлению хронической болезни почек, когда возможности нефропротективной терапии исчерпаны. Особенность проблемы хронической болезни почек заключается в преобладании вторичных нефропатий, в связи с чем пациенты длительное время наблюдаются терапевтами и специалистами – «не-нефрологами», а случаи хронической болезни почек как вторичного заболевания практически не учитываются официальной статистикой.

Концепция хронической болезни почек не противоречит приоритету нозологического подхода в современной медицине. Напротив, она призвана обеспечивать своевременное направление пациентов с признаками поражения почек к нефрологу, который проводит дифференциальную диагностику и устанавливает нозологический диагноз, оценивает риск прогрессирования, определяет этиотропную и патогенетическую терапию. В то же время ценность концепции хронической болезни почек в том, что она позволяет даже в том случае, когда нозологический диагноз еще не до конца установлен, планировать и проводить мероприятия вторичной профилактики, воздействующие на универсальные механизмы прогрессирования хронической болезни почек, направленные на сохранение функции почек и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Популяционные эпидемиологические исследования, проведенные в последнее десятилетие, дают представление о масштабности проблемы хронической болезни почек. Результаты изучения прогноза хронической болезни почек (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) продемонстрировали достоверную и самостоятельную связь расчетной скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистои смертностью, прогрессированием хронической болезни почек и риском развития острого повреждения почек.

Хроническая болезнь почек признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эквивалентом ишемической болезни сердца по риску сердечно-сосудистых осложнений. Не вызывает сомнения значение микроальбуминурии в качестве одного из важнейших маркеров высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии и почечной недостаточности. Распространенность хронической болезни почек высока и не уступает распространенности таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность.

В Великобритании автоматизированный скрининг 10 975 записей пациентов, наблюдающихся врачами общей практики, позволил выявить 492 случая хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м^2 (5,7%).

По данным исследований, проведенных на разных континентах в странах с разным этническим составом и экономическим развитием, признаки хронической болезни почек отмечаются у 12–18% населения, а хроническая болезнь почек наиболее неблагоприятных стадий 3-5 – у 5,9–8,1% жителей (в Японии – до 18,7%). Можно считать, что каждый десятый житель Земли имеет признаки хронической болезни почек**.**

Данные о нозологическом составе хронической болезни почек требуют уточнения, поскольку популяционные исследования, как правило, не подразумевают проведения детального нефрологического обследования, а создаваемые в настоящее время регистры хронической болезни почек не включают пациентов на ее ранних стадиях. Кроме того, существуют различия между странами в распространенности заболеваний почек разной природы (высокая частота мочекаменной болезни в странах Ближнего Востока, IgA-нефропатии – в Японии, заболеваний почек инфекционной природы – в развивающихся странах и т.д.).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек**,** распространенность, сердечно-сосудистые заболевания.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 и более месяцев признаками повреждения почек и/или снижением их функции [1, 3, 7].

ХБП – общемедицинская проблема, имеющая глубокие социально-экономические последствия, связанные с [1-4]:

- широкой распространенностью в популяции, достигающей до10-15% населения;
- утратой трудоспособности;
- смертностью вследствие развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и сердечно-сосудистых осложнений, риск которых у пациентов с нарушенной функцией почек возрастает в десятки раз.

Опасность ХБП, как и других «тихих убийц» – сахарного диабета, гипертонической болезни, онкологических заболеваний, – состоит в том, что пациенты длительное время не испытывают изменений самочувствия, что приводит к позднему выявлению ХБП, когда возможности нефропротективной терапии исчерпаны [1]. Особенность проблемы ХБП заключается в преобладании вторичных нефропатий, в связи с чем пациенты длительное время наблюдаются терапевтами и специалистами-«ненефрологами», а случаи ХБП как вторичного заболевания практически не учитываются официальной статистикой [1–4].

В 2002 г. с целью создания методологической базы для системы эффективной помощи пациентам с заболеваниями почек и предотвращения ТПН экспертами группы KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) Национального почечного фонда США была сформулирована концепция ХБП, пришедшая на смену понятию «хроническая почечная недостаточность», не имеющему четких и универсальных критериев и акцентированному лишь на поздних стадиях заболеваний почек, что делает его непригодным для программ первичной и вторичной профилактики [5].

Концепция нашла дальнейшее развитие [3], и в настоящее время принята во всем мире [6-9]. Таким образом, под ХБП понимают наличие маркеров повреждения почек (характеризующих активность заболевания) и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 (характеризующего стадию и скорость прогрессирования заболевания), сохраняющееся в течение 3 мес и более [1, 3, 4, 6, 7]. Чрезвычайно важно отметить, что ХБП является не новой болезнью, а наднозологическим понятием, т.е. инструментом, позволяющим при заболеваниях почек разной этиологии определять стадию прогрессирования – от сохранной функции до ТПН, своевременно назначать нефропротективную и заместительную почечную терапию, оценивать риск сердечно-сосудистых осложнений и осуществлять эффективную кардиопротекцию [1, 3, 4, 6, 7].

Концепция ХБП не противоречит приоритету нозологического подхода в современной медицине. Напротив, она призвана обеспечивать своевременное направление пациентов с признаками поражения почек к нефрологу, который проводит дифференциальную диагностику и устанавливает нозологический диагноз, оценивает риск прогрессирования, определяет этиотропную и патогенетическую терапию. В то же время ценность концепции ХБП в том, что она позволяет даже в том случае, когда нозологический диагноз еще не до конца установлен, планировать и проводить мероприятия вторичной профилактики, воздействующие на универсальные механизмы прогрессирования ХБП, направленные на сохранение функции почек и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [1].

В 2007 г. ХБП была введена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра, а термин «хроническая почечная недостаточность» был из нее изъят как устаревший [7, 10].

Популяционные эпидемиологические исследования, проведенные в последнее десятилетие, дают представление о масштабности проблемы ХБП. Результаты изучения прогноза ХБП (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) продемонстрировали достоверную и самостоятельную связь расчетной СКФ и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП и риском развития острого повреждения почек [7, 11].

В 2008 г. была разработана и принята концепция кардиоренальных взаимодействий, выделены разные типы кардиоренального синдрома [7,12]. За период с 2000 года завершился ряд крупных

рандомизированных клинических исследований, позволивших оценить эффективность и безопасность антигипертензивных, липидмодифицирующих, диуретических препаратов и ультрафильтрации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП, разработать новую стратегию и тактику кардио-нефропротекции [7]. Результаты исследований ACCOMPLISH [13,14], ADVANCE [15,16], ALTITUDE [17], BENEDICT [21, 22], CARRESS-HF [18], HOPE [24], ONTARGET [19], RASS [23], ROADMAP [20], SHARP [25] и некоторых других легли в основу современных национальных и международных рекомендациий по ХБП [3-7, 26], ОПП [27], артериальной гипертонии [28], кардиоваскулярной профилактике [29, 30], нарушениям липидного обмена [31, 32, 33]. ХБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эквивалентом ишемической болезни сердца по риску сердечно-сосудистых осложнений [32, 33]. Не вызывает сомнения значение микроальбуминурии в качестве одного из важнейших маркеров высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии и почечной недостаточности [59]. В литературе приводится описание интересного клинического случая, когда после обнаружения микроальбуминурии у больного было проведено суточное мониторирование артериального давления, позволившее выявить наличие артериальной гипертензии [60].

Распространенность ХБП высока и не уступает распространенности таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность. В многочисленных крупномасштабных международных исследованиях была подтверждена высокая распространенность ХБП, сопоставимая с распространенностью ишемической болезни сердца и сахарного диабета [1].

В **таблице 1** представлены данные по распространенности ХБП в различных странах мира [6].

В США распространенность ХБП составляет около 15%, при этом болезни почек занимают 4-е место в структуре причин смертности [1, 6]. В Бразилии с 2005 по 2010 г. в ходе общественных медико-профилактических мероприятий в Сан-Пауло был обследован 37 771 человек с использованием тест-полосок на протеинурию и опросника для выявления факторов риска ХБП. Средний возраст обследованных составил 44,6±21,7 года, среди них [55]:

- 27,7% страдали артериальной гипертензией, у 6,5% она была выявлена впервые в ходе данного обследования;
- 9,5% страдали сахарным диабетом, у 0,3% он был впервые диагностирован.

Таблица 1 – Распространенности ХБП в различных странах мира [6]

Страна	Исследование	Распространенность ХБП	
		1–5 стадии, %	3–5 стадии, %
США	NHANES, 1999–2006	15	8,1
Нидерланды	PREVEND, 2005	17,6	–
Испания	EPIRCE, 2005	12,7	–
Китай	Beijing study, 2008	14	6,5
Япония	Imai и соавт., 2007	–	18,7
Австралия	AusDiab, 2008	13,4	7,7
Конго	Kinshasa study, 2009	12,4	8

Значительная протеинурия (1+ и выше) была выявлена у 7,3% обследованных, при этом 85,5% из них не знали о наличии у них изменений в анализах мочи в прошлом.

В Великобритании автоматизированный скрининг 10 975 записей пациентов, наблюдающихся врачами общей практики, позволил выявить 492 случая ХБП с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 (5,7%) [57].

В 2008 г. ХБП имелась у половины лиц старше 60 лет, наблюдавшихся в городской поликлинике №107 г. Москвы, и у 66,3% лиц более старших возрастных групп [34]. Среди пациентов трудоспособного возраста, проходивших обследование в отделениях терапии Коломенской центральной районной больницы, частота ХБП, которая диагностировалась по критерию снижения СКФ, составляла 16%, а у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, достигала 26% [35]. По данным другого российского исследования, признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [36]. При определении альбуминурии у 1623 человек (средний возраст 46±16 лет, СД у 4%, АГ у 40%), обратившихся в Центры здоровья Московской области для обследования и составления индивидуального плана оздоровления, ее повышенный уровень (выше 30 мг/л) был выявлен в 42% случаев, при этом только 11% обследованных указали в анкете, что в прошлом у них обнаруживалась протеинурия, у 11% в прошлом выявляли изменения со стороны почек по данным УЗИ [56]. По-видимому, было бы вполне справедливо утверждать, что в России ХБП страдают не менее 14 млн человек [1]**.** По данным исследований, проведенных на разных континентах в странах с разным этническим составом и экономическим развитием, признаки ХБП отмечаются у 12–18% населения, а

ХБП наиболее неблагоприятных стадий 3-5 – у 5,9-8,1% жителей (в Японии – до 18,7%) [1,6]. Можно считать, что каждый десятый житель Земли имеет признаки ХБП [1].

Данные о нозологическом составе ХБП требуют уточнения, поскольку популяционные исследования, как правило, не подразумевают проведения детального нефрологического обследования, а создаваемые в настоящее время регистры ХБП не включают пациентов на ее ранних стадиях. Кроме того, существуют различия между странами в распространенности заболеваний почек разной природы (высокая частота мочекаменной болезни в странах Ближнего Востока, IgA-нефропатии - в Японии, заболеваний почек инфекционной природы – в развивающихся странах и т.д.). Однако не вызывает сомнения, что, как уже говорилось, ведущее место в структуре ХБП и причин развития ТПН занимают не первичные заболевания почек, такие как гломерулонефрит, поликистозная болезнь почек, а вторичные нефропатии при СД и гипертонической болезни [1].

ХБП наносит глубокий ущерб общественному здоровью и имеет серьезные социально-экономические последствия. Наиболее очевидное последствие ХБП – колоссальные затраты на жизнесберегающую заместительную почечную терапию (диализ и трансплантацию почки), которые ложатся тяжелым бременем на систему здравоохранения [1, 3, 4, 6, 7, 26].

В 2011 г. в США расходы на заместительную почечную терапию достигли 7,2% общего бюджета системы здравоохранения Medicare, при том, что число данных пациентов составляло 1,4% от общего числа людей, охваченных этой системой [8]. При этом на лечение одного больного с ТПН, получающего лечение гемодиализом, в рамках системы Medicare расходовалось в среднем 87 945 дол. США, перитонеальным диализом – 71 630 дол. США, на больного с пересаженной почкой – 32 922 дол. США. В России на лечение одного диализного больного в течение года расходуется не менее 1-1,5 млн руб., что более чем в 100 раз выше подушевого норматива Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [1].

Получающие заместительную почечную терапию больные - лишь «верхушка айсберга» ХБП, привлекающая наибольшее внимание организаторов здравоохранения, провайдеров медицинских услуг и врачебного сообщества. Между тем уже умеренное снижение функции почек приводит к существенному снижению ожидаемой продолжительности жизни, ухудшению других показателей здоровья и повышению расходов на лечение. В США в 2011 г. на лечение пациентов с ХБП, не получающих заместительной почечной терапии, которые составляли 12,7% от общего числа людей, охваченных системой Medicare, было израсходовано 28,9% ее бюджета [8]. Потребность в госпитализациях у больных с ХБП выше на 38% по сравнению с людьми без ХБП, смертность – на 43% [8].

Основной причиной высокой смертности пациентов с ХБП являются сердечно-сосудистые осложнения [7, 38, 39, 40], на втором месте стоят инфекционные осложнения [1].

Как было показано в многочисленных исследованиях, в том числе выполненных в России [22], признаки ремоделирования сердца и сосудов отмечаются более чем у 1/2 больных с умеренным снижением функции, т.е. задолго до диализа [7, 41, 42]. По данным американского исследования, среди пожилых больных с ХБП частота застойной сердечной недостаточности была 42,9% vs 18,5% у пациентов без ХБП, частота инфаркта миокарда – 15,1 и 6,4% соответственно, острых нарушений мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак – 26,7 и 20,3% [8].

Почки элиминируют факторы, повреждающие эндотелий, поэтому при нарушении их работы усиливается неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему традиционных, «фремингемских» факторов риска: артериальной гипертонии, инсулинорезистентности, гиперлипидемии. В то же время при СКФ 2 начинает проявляться и возрастает по мере ее дальнейшего снижения роль специфических «почечных» ФР ССО: нарушений фосфорно-кальциевого обмена, синдрома белково-энергетической недостаточности, анемии, хронического воспаления, гиперурикемии в связи с чем микроальбуминурия рассматривается как маркер сердечно-сосудистых заболеваний [62].

В результате оценка прогноза у пациентов с ХБП с использованием традиционной Фремингемской шкалы оказывается неточной и дает существенно заниженные результаты в отношении, как смертности, так и кардиальных событий [1, 43].

Показано наличие U-образной связи между маркерами центрального ожирения и соотношением альбумин/креатинин в моче, а также микроальбуминурией в общей популяции, что свидетельствует о том, что как люди с ожирением, так и очень худые люди имеют повышенный риск почечной недостаточности [58]. У здоровых людей среднего возраста снижение чувствительности к инсулину и гиперинсулинемия также являются факторами риска альбуминурии [61].

Высокая распространенность ХБП, ее неблагоприятные исходы и осложнения дают основание

поднимать проблему целесообразности разработки и внедрения на популяционном уровне мероприятий по ее раннему выявлению, нефропротекции и нефропрофилактике [44, 45]. Вопросы рациональной организации скрининга, эффективности средств нефропротекции в разных категориях пациентов, диапазон целевых значений важнейших факторов прогрессирования и предикторов осложнений широко обсуждаются и не имеют однозначных решений ввиду малой на сегодняшний день доказательной базы [1].

Высказываются противоречащие друг другу и неоднозначные мнения, как о необходимости скрининга всей популяции с целью раннего выявления ХБП [46], так и о нецелесообразности мониторинга пациентов с уже выявленной ХБП [47], причем вопрос этот стал предметом очень серьезной дискуссии среди специалистов [48–54]. Однако не вызывает сомнения, что как лица, входящие в группу риска развития ХБП, так и пациенты с уже развившейся ХБП характеризуются большой неоднородностью по своему прогнозу. У некоторых, даже несмотря на имеющиеся риски, например наличие СД, не будет признаков ХБП до глубокой старости, у других – ХБП не только разовьется, но и приведет через несколько лет к ТПН [1].

Идея популяционного скрининга может быть признана рациональной в том случае, если огромные расходы на ее осуществление будут оправданы существенным улучшением показателей общественного здоровья, дающим заметный фармакоэкономический эффект. Для обоснования этой точки зрения нужны крупные проспективные исследования [1].

References

1. Shvetsov MYu. Khronicheskaya bolezn pochek kak obshchemeditsinskaya problema: sovremennye printsipy nefroprofilaktiki i nefroprotektivnoy terapii. *Consilium medicum*. 2014; 16 (7): 51-64. [Russian].
2. Singh AK, Farag YM, Mittal BV, Subramanian KK, Reddy SR, Acharya VN, Almeida AF, Channakeshavamurthy A, et al. Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in India - results from the SEEK (Screening and Early Evaluation of Kidney Disease) study BMC. *Nephrology*. 2013; 14 (1): 114-22. PMID: 23714169. PMCID: PMC3848478. DOI: 10.1186/1471-2369-14-114.
3. CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013; 3 (1): 1-150.
4. Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova IYa, Sukhareva OYu, i dr. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, skriningu, profilaktike i lecheniyu khronicheskoy bolezni pochek u bolnykh sakharnym diabetom. Predstavleny v 2014 g. na *II Vserossiĭskom kongresse s uchastiem stran SNG «Innovatsionnye tekhnologii v endokrinologii». Utverzhdeny na VII Vserossiĭskom diabetologicheskom kongresse "Sakharnyĭ diabet v XXI veke - vremya obedineniya usiliĭ", 24-28 fevralya 2015*. Moskva, 2015. 39 s. [Russian].
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2): S1-266. PMID: 11904577.
6. Natsionalnye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn pochek: osnovnye printsipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu. Pod red AV Smirnova. *Nefrologiya*. 2012; 16 (1): 15-89. [Russian].
7. Natsionalnye rekomendatsii. Serdechno-sosudistyy risk i khronicheskaya bolezn pochek: strategii kardionefroprotektsii. Pod red VS Moiseeva, NA Mukhina, AV Smirnova. *Rossiĭskiĭ kardiologicheskiĭ zhurnal.* 2014; 8 (112): 7–37. [Russian].
8. US Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. MD Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2013. Available from: https://www.usrds.org/atlas13.aspx.
9. Azərbaycan Respublikası Endokrinologiya, Diabetologiya və Terapevnik Təlimat assosiasiyası. *Şəkərli diabetin diaqnostikası, profilaktikası və tibbi yardım üzrə standartları*. Bakı: “Azərdiab” nəşriyatı, 2015. 150 s. [Azerbaijani].
10. WHO-FIC Network at the annual meeting in Trieste, October 2007. Available from: http://www.who.int/ 27. classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf.
11. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375 (9731): 2073–81. PMID: 20483451. PMCID: PMC3993088. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
12. Ronco C, McCullough P, Anker S, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2010; 31 (6): 703–11. PMCID: PMC2838681. 10.1093/eurheartj/ehp507.
13. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2417–28. PMID: 19052124. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182.
14. Bakris GL, Seraëdis PA, Weir MR, Dahlof B, et al. Renal outcomes with different ëxed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 1173–81. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2

diabetes 34. mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 829–40. PMID: 1776 5963. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
16. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 883–92. PMCID: PMC2663832. doi: 10.1681/ASN.2008070667.
17. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of Aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2204–13. PMID: 23121378. DOI: 10.1056/NEJMoa1208799.
18. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 367 (24): 2296–304. PMID: 23131078. PMCID: PMC3690472. DOI: 10.1056/NEJMoa1210357.
19. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 547–53. PMID: 18707986. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.
20. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 364: 907–17. PMID: 21388309. DOI: 10.1056/NEJMoa1007994.
21. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1941-51. PMID: 15516697. DOI: 10.1056/NEJMoa042167.
22. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, Ene-Iordache B, Remuzzi G. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 3472-81. PMID: 17082240. DOI: 10.1681/ASN.2006060560.
23. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes*. N Engl J Med*. 2009; 361: 40-51. PMID: 19571282. PMCID: PMC2978030. DOI: 10.1056/NEJMoa0808400.
24. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 641-7. PMID: 12595499. https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000051594.21922.99.
25. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377 (9784): 2181–92. PMID: 21663949. PMCID: PMC3145073. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 41. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013; 3 (l): 1–150.
27. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; 2: 1–138.
28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension 44. (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159–219. PMID: 23771844. DOI: 10.1093/eurheartj/eht151.
29. Natsionalnye rekomendatsii po kardiovaskulyarnoĭ profilaktike. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011; 10 (6/2): Available from: http:// scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/ 45. [Russian].
30. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives 46. of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635–701. PMID: 22555213. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.
31. Diagnostika i korrektsiya narusheniĭ lipidnogo obmena s tselyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiĭskie rekomendatsii. V peresmotr. Moskva, 2012. Available from: http://cardioline.ru/uploads/Full%20Guidelines.pdf [Russian]
32. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32: 1769–818. PMID: 21712404. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013; 3: 259–305.
34. Antonova TN, Bikbov BT, Gal IG, Tomilina NA. K voprosu o rasprostranennosti khronicheskoy bolezni pochek sredi pozhilykh lits v g. Moskve i ee svyazi s serdechno-sosudistoy patologiey. *Nefrologiya i dializ*. 2011; 13 (3): 353-4. [Russian].
35. Shalyagin YuD. Snizhenie skorosti klubochkovoy filtratsii kak marker khronicheskoy bolezni pochek: chastota vstrechaemosti i klinicheskie assotsiatsii (po dannym obsledovaniya patsientov terapevticheskogo profilya, gospitalizirovannykh v Kolomenskuyu TsRB). *Sb tezisov VII Sezda Nauchnogo obshchestva nefrologov Rossii, 19-22 oktyabrya 2010. M, 2010. s 140-1.* [Russian].
36. Serov VA. Vozrastnye i gendernye osobennosti rasprostranennosti khronicheskoy bolezni pochek sredi bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu. *Nefrologiya i dializ*. 2009; 11 (4): 332-5. [Russian].

37. Park J. Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: Role of the Sympathetic Nervous System. *Cardiology Research and Practice*. 2012; 2012; 2012: Article ID 319432, 8 pages. https://doi.org/10.1155/2012/319432.
38. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9731): 2073–81. PMID: 20483451. PMCID: PMC3993088. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
39. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, Eckardt KU, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2011; 80 (6): 572–86. PMID: 21750584. DOI: 10.1038/ki.2011.223.
40. Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011; 57 (6): 921–9. PMID: 21496983. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.02.376.
41. Ritz E, McClellan W. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15 (3): 513-6. PMID: 14978152. https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000115398.92270.30.
42. Vanholder R,Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial*. 2005; 20 (6): 1048-56. PMID: 15814534. DOI: 10.1093/ndt/gfh813.
43. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (3): 217-24. PMID: 17631213. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.037.
44. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011; 80 (12): 1258-70. PMID: 21993585. DOI: 10.1038/ki.2011.368.
45. Hallan SI, Stevens P. Screeningfor chronic kidney disease: which strategy? *J Nephrol*. 2010; 23 (2): 147-55. PMID: 20155721.
46. De Jong PE, van der Velde M, Gansevoort RT, Zoccali C. Screeningfor chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (2): 616-23. PMID: 18287253. DOI: 10.2215/CJN.04381007.
47. Qaseem A, Hopkins RH Jr, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013; 159 (12): 835-47. PMID: 24145991. DOI: 10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.
48. Abdel-Kader K. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (1): 83. PMID: 24979458. DOI: 10.7326/L14-5013-4.
49. Dhar GC. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (1): 81. PMID: 24979455. DOI: 10.7326/L14-5013.
50. Levin A, Stevens PE, Coresh J, Levey A. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (1): 81-2. PMID: 24979456. DOI: 10.7326/L14-5013-2.
51. Levin A, Stevens PE. Kidney disease guideline profusion and confusion: unintended consequences of different perspectives and definitions. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63 (5): 749-52. PMID: 24613054. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.02.004.
52. Qaseem A, Wilt T, Denberg TD. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (1): 83-4. PMID: 24979459. DOI: 10.7326/L14-5013-5.
53. Lambers Heerspink HJ, Gaillard CJ, Gansevoort RT. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (1): 82-3. PMID: 24979457. DOI: 10.7326/L14-5013-3.
54. Molitoris BA. Screening: Screening for kidney disease--a lost opportunity. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10 (1): 6-8. PMID: 24296624. DOI: 10.1038/nrneph.2013.258.
55. De Lima AO, Kesrouani S, Gomes RA, Cruz J, Mastroianni-Kirsztajn G. Population screeningfor chronic kidney disease: a survey involving 38,721 Brazilians. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (3): iii135-8.
56. Nagaytseva SS, Shalyagin YuD, Shvutsov MYu, Pyagay NL, i dr. Otsenka albuminurii metodom test-polosok s tselyu rannego vyyavleniya khronicheskoy bolezni pochek u lits s raznoy stepenyu riska (opyt tsentrov zdorovya Moskovskoy oblasti). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 86 (6): 38-43. [Russian].
57. Anandarajah S, Tai T, de Lusignan S, Stevens P, O'Donoghue D, Walker M, Hilton S. The validity of searching routinely collected general practice computer data to identify patients with chronic kidney disease (CKD): a manual review of 500 medical records. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (10): 2089-96. PMID: 16030033. DOI: 10.1093/ndt/gfi006.
58. Dittmann K, Hannemann A, Wallaschofski H, Rettig R, Stracke S, Völzke H, Nauck M, Friedrich N. U-shaped association between central body fat and the urinary albumin-to-creatinine ratio and microalbuminuria. *BMC Nephrology*. 2013; 14: 87. https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-87.
59. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a Risk Predictor in Diabetes: The Continuing Saga. *Diabetes Care*. 2014; 37: 867–75. PMID: 24558077. DOI: 10.2337/dc13-1870.
60. Pertusa S, Ramos-Lopez C, Martinez-Navas M, Palacios-Marqués A. Moderately increased albuminuria unmasked hypertension. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014: pii: bcr2013202643. PMID: 25358830. PMCID: PMC4216896. doi: 10.1136/bcr-2013-202643.
61. Pilz S, Rutters F, Nijpels G, Stehouwer CD, Højlund K, Nolan JJ, Balkau B, Dekker JM. Insulin sensitivity and albuminuria: the RISC study. *Diabetes Care*. 2014; 37 (6): 1597-603. PMID: 24623021. https://doi.org/10.2337/dc13-2573.
62. Jarraya F, Lakhdar R, Kammound K, Mahfoudh H, Drissa H, Kammoun S, Abid M, Hachicha J. Microalbuminuria: a useful marker of cardiovascular disease. *Iran J Kidney Dis*. 2013; 7 (3): 178-86. PMID: 23689147.

УДК 616.61-002.2

ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК – ЗАГАЛЬНОМЕДИЧНА ПРОБЛЕМА

Алієва Т. Т., Ісмайлова Г. Є.

Резюме. Небезпека хронічної хвороби нирок, як і інших «тихих вбивць» – цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, онкологічних захворювань, – полягає в тому, що пацієнти тривалий час не відмічають змін самопочуття, що призводить до пізнього виявлення хронічної хвороби нирок, коли можливості нефропротективної терапії вичерпані. Особливість проблеми хронічної хвороби нирок полягає в переважанні вторинних нефропатій, у зв'язку з чим пацієнти тривалий час спостерігаються терапевтами і фахівцями – «не-нефрологами», а випадки хронічної хвороби нирок як вторинного захворювання практично не враховуються офіційною статистикою.

Концепція хронічної хвороби нирок не суперечить пріоритету нозологічного підходу в сучасній медицині. Навпаки, вона покликана забезпечувати своєчасне направлення пацієнтів з ознаками ураження нирок до нефролога, який проводить диференційну діагностику і встановлює нозологічний діагноз, оцінює ризик прогресу, визначає етіотропну і патогенетичну терапію. В той же час цінність концепції хронічної хвороби нирок в тому, що вона дозволяє навіть у тому випадку, коли нозологічний діагноз ще не до кінця встановлений, планувати і проводити заходи вторинної профілактики, що впливають на універсальні механізми прогресування хронічної хвороби нирок, спрямовані на збереження функції нирок і зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

Популяційні епідеміологічні дослідження, проведені в останнє десятиліття, дають уявлення про масштабність проблеми хронічної хвороби нирок. Результати вивчення прогнозу хронічної хвороби нирок (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) продемонстрували достовірний і самостійний зв'язок розрахункової швидкості клубочкової фільтрації й альбумінурії з загальною та серцево-судинною смертністю, прогресуванням хронічної хвороби нирок і ризиком розвитку гострого ушкодження нирок.

Хронічна хвороба нирок визнана незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань і еквівалентом ішемічної хвороби серця по ризику серцево-судинних ускладнень. Не викликає сумніву значення мікроальбумінурії в якості одного з найважливіших маркерів високого ризику розвитку серцево-судинної патології і ниркової недостатності. Поширеність хронічної хвороби нирок висока, і не поступається поширеності таких соціально значимих захворювань, як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія.

У Великій Британії автоматизований скринінг 10 975 записів пацієнтів, що спостерігаються лікарями загальної практики, дозволив виявити 492 випадки хронічної хвороби нирок із швидкістю клубочкової фільтрації < 60 мл/мин/1,73 м^2 (5,7%).

За даними досліджень, проведених на різних континентах в країнах з різним етнічним складом і економічним розвитком, ознаки хронічної хвороби нирок відзначаються у 12–18% населення, а хронічна хвороба нирок найбільш несприятливих стадій 3–5 – у 5,9–8,1% жителів (у Японії – до 18,7%). Можна вважати, що кожен десятий житель Землі має ознаки хронічної хвороби нирок.

Дані про нозологічний склад хронічної хвороби нирок вимагають уточнення, оскільки популяційні дослідження, як правило, не мають на увазі проведення детального нефрологічного обстеження, а створювані нині реєстри хронічної хвороби нирок не включають пацієнтів на її ранніх стадіях. Крім того, існують відмінності між країнами в поширеності захворювань нирок різної природи (висока частота сечокам'яної хвороби в країнах Близького Сходу, IgA-нефропатії – в Японії, захворювань нирок інфекційної природи – в країнах, що розвиваються, і так далі).

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, поширеність, серцево-судинні захворювання.

UDC 616.61-002.2

Chronic Kidney Disease as a Common Medical Problem

Alieva T. T., Ismayilova G. E.

Abstract. The risk of chronic kidney disease, as well as other "silent killers" – diabetes, hypertension, cancer, is that patients for a long time do not experience changes in well-being, leading to late detection of chronic kidney disease, the renal protection therapy has been exhausted. The peculiarity of the problem of chronic kidney disease is the predominance of secondary nephropathies, in connection with patients for a long period of time, there are therapists and specialists –"mineralogie", and the cases of chronic kidney disease as secondary diseases are almost not included in official statistics.

The concept of chronic kidney disease does not contradict the priority of the nosological approach in modern medicine. On the contrary, it is intended to provide timely referral of patients with signs of kidney damage to the nephrologist, who conducts a differential diagnosis and establishes a nosological diagnosis, assess the risk

of progression, determines etiotropic and pathogenetic therapy. At the same time, the value of the philosophy of chronic kidney disease is that it allows even in the case when the nosological diagnosis is still not fully installed, to plan and carry out activities of secondary prevention, acting on the universal mechanisms of progression of chronic kidney disease to preserve renal function and reduce the risk of cardiovascular complications.

Population-based epidemiological studies conducted in the last decade give an idea of the magnitude of the problem of chronic kidney disease. The results of a study of prognosis of chronic kidney disease (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) showed a significant and independent relationship of estimated GFR and albuminuria with total and cardiovascular mortality, progression of chronic kidney disease and the risk of developing acute kidney injury.

Chronic kidney disease is recognized as an independent risk factor for cardiovascular disease and an equivalent of coronary heart disease risk of cardiovascular complications. No doubt the value of microalbuminuria as one of the most important markers of high risk of developing cardiovascular disease and kidney failure. The prevalence of chronic kidney disease is high and is not inferior to the prevalence of such socially significant diseases as diabetes, hypertension, heart failure.

In the UK automated screening 10 975 patient records observed by General practitioners revealed 492 cases of chronic kidney disease with GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 (5.7%).

According to the studies conducted on different continents in countries with different ethnic composition and economic development, the signs of chronic kidney disease have been reported in 12–18% of the population, and most adverse chronic kidney disease stages 3-5 – have a 5.9–8.1% of residents (in Japan, to 18.7%). We can assume that every tenth inhabitant of the Earth has signs of chronic kidney disease.

Information about nosological composition of the chronic kidney disease require clarification, because population studies usually do not involve a detailed nephrological examinations, and created by currently the registers do not include chronic kidney disease patients in the early stages. In addition, there are differences between countries in the prevalence of renal diseases of different nature (high frequency of urolithiasis in countries of the Middle East, IgA nephropathy in Japan, kidney disease of an infectious nature in developing countries, etc.).

Keywords: chronic kidney disease, prevalence, cardiovascular disease.

Стаття надійшла 18.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.194
УДК 618.11-006.04-085.27

Неффа М. Ю.

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина
marinaneffa@gmail.com

В статье рассмотрены на примерах результатов проведенных крупных мировых клинических исследований современное состояние и перспективы применения различных групп таргетных препаратов (ингибиторов ангиогенеза, фолатных рецепторов, PARP, PI3K/Akt-сигнального пути) в аспекте гистологической и молекулярно-биологической классификации рака яичников. Показано, что при любом гистологическом типе рака яичников могут использоваться ингибиторы ангиогенеза, наиболее изученным из которых является бевацизумаб, однако при этом назначение его всем без исключения пациенткам нецелесообразно. Для индивидуализации лечебных подходов и поисков критериев назначения различных групп таргетных препаратов больным злокачественными опухолями яичников необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак яичников, клинические исследования, таргетная терапия, бевацизумаб.

Введение. Рак яичников (РЯ) – чрезвычайно гетерогенное заболевание. Одной из основных проблем поиска индивидуализированного подхода к его лечению является отсутствие очевидных мишеней, на которые направлен механизм действия таргетных препаратов. Патогенез РЯ представляет сложный запутанный процесс, поскольку в нём задействовано большинство известных в настоящий момент сигнальных путей, и это приводит к затруднению при выборе мишеней для воздействия. Формы заболевания различаются по клиническому течению, а также по молекулярным нарушениям, лежащим в основе опухолевой прогрессии. Именно этим ещё недавно объяснялись неудачи исследований таргетной терапии при РЯ. Однако в последние годы удалось создать молекулярно-биологическую классификацию этого заболевания. На основе данных молекулярно-биологического и клинико-морфологического анализа пограничных и инвазивных опухолей яичников установлены два принципиально разных пути канцерогенеза наиболее часто встречающегося серозного РЯ [4].

На молекулярном уровне опухоли первого типа характеризуются наличием мутации генов KRAS, BRAF, PTEN, присутствием дикого типа TP53, относительной генетической стабильностью, низкой степенью злокачественности и возникают на месте хорошо описанных предшественников, в частности из пограничных опухолей [5]. Второй путь (примерно 75% случаев) характерен для агрессивных, высокой степени злокачественности опухолей, возникающих без каких-либо предшественников. Такие опухоли отличаются наличием мутации TP53, выраженной генетической нестабильностью и отсутствием мутаций генов, характерных для опухолей первого типа [6].

Эти и ещё некоторые особенности канцерогенеза РЯ дают основу для разработки таргетных препаратов, воздействующих на относительно часто встречающиеся молекулярные нарушения в опухолевых клетках [10, 14].

Согласно полученным в ходе проведения крупных исследований III фазы GOG-0218 и ICON7 данным установлено, что хорошо известный препарат бевацизумаб, действие которого реализуется за счёт связывания с VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов), статически значимо увеличивает время до прогрессирования РЯ. Речь идёт о применении его в химиотерапии (ХТ) I линии в комбинации с паклитакселом и карбоплатином по сравнению с терапией карбоплатином и паклитакселом без бевацизумаба [3, 26].

Дизайн этих двух исследований имеет принципиальные различия. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании GOG-0218 доза бевацизумаба составляла 15 мг/кг. Пациентки с III–IV стадиями РЯ были рандомизированы в 3 группы. Больные в 1 группе получали 6 курсов ХТ карбоплатином и паклитакселом в сочетании с плацебо; во 2 группе – 6 курсов ХТ с бевацизумабом (6 курсов) с последующим переводом на поддерживающую терапию плацебо; в 3 группе – 6 курсов ХТ с бевацизумабом, затем переводились на бевацизумаб, который суммарно принимали в течение 15 месяцев (во время ХТ и после её окончания) [3]. Добавление бевацизумаба только во время ХТ не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с группой контроля (медианы времени до прогрессирования составили 10,2 и 11,3 мес. соответственно). При этом применение бевацизумаба во время ХТ с последующим поддерживающим лечением препаратом в течение 15 месяцев статистически значимо увеличило медиану времени до прогрессирования на 4 месяца по сравнению с группой контроля (14,1 и 10,3 мес. соответственно, $p<0,0001$). По итогам

промежуточного анализа продолжительность жизни больных по группам статистически значимо не различалась, что может быть связано с так называемым перекрестом, поскольку препарат в период проведения исследования уже активно применялся в клинической практике при рецидивах РЯ и больные контрольной группы могли получать его в дальнейшем. Так, в группе с плацебо последующее лечение бевацизумабом или другим антиангиогенным препаратом проводилось практически в два раза чаще, чем в группе с поддерживающей терапией бевацизумабом.

Многоцентровое рандомизированное исследование ICON7 предусматривало включение больных как с распространённым процессом (III-IV стадии), так и с ранним РЯ (I-II стадии). Доза бевацизумаба в этом исследовании была в 2 раза ниже, чем в исследовании GOG-0218, а длительность его применения ограничивалась 12 месяцами [3]. Исследование продемонстрировало пользу длительного лечения бевацизумабом с увеличением медианы времени до прогрессирования на 2 месяца по сравнению с группой контроля, получавшей только ХТ. Медианы составили 18,3 и 16 месяцев соответственно, p=0,001[26].

Бевацизумаб увеличивает время до прогрессирования и при платиночувствительных рецидивах РЯ. Это доказано в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании OCEANS, где препарат в дозе 15 мг⁄кг применялся в сочетании с ХТ карбоплатином и гемцитабином [1]. Продемонстрировано статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования с 8,4 мес. в группе контроля до 12,4 мес. в исследуемой группе (p<0,0001). Длительность лечения бевацизумабом ограничивалась прогрессированием заболевания.

В 2012 г. на конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) представлены результаты исследования AURELIA, целью которого была оценка эффективности бевацизумаба при платинорезистентном РЯ [5]. Больные с длительностью бесплатинового интервала менее 6 месяцев получали ХТ в сочетании с таргетной терапией или только ХТ, которая включала липосомальный доксорубицин, еженедельно паклитаксел или топотекан на выбор. Лечение проводилось до прогрессирования с последующим переходом на монотерапию бевацизумабом для группы пациенток, получавших только ХТ. Исследование показало статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования почти в 2 раза: с 3,4 до 6,7 месяца. Частота объективных ответов также имела статистически значимые отличия в пользу бевацизумаба.

Следует отметить, что согласно литературным данным до последнего времени отношение к назначению бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии было достаточно неоднозначным. Например, в США (рекомендации NCCN) режим ХТ с включением этого препарата в рамках первой линии упоминается, однако эксперты считают его внедрение необоснованным. В мае 2013 года были опубликованы последние рекомендации The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Великобритании, где данный препарат не рекомендуют использовать в рамках первой линии ХТ [24]. Объяснением этому факту послужили работы, в которых отмечено, что достигнутый эффект от добавления препарата к первой линии ХТ несоизмерим с его высокой стоимостью. Обсуждению в этих исследованиях подлежало только увеличение времени до прогрессирования на 6 мес. без увеличения продолжительности жизни. Высокая стоимость лечения не оправдывает добавление бевацизумаба в первую линию терапии всем больным распространённым РЯ, но его биологическую активность не стоит сбрасывать со счетов. И вопрос о назначении бевацизумаба пациенткам из группы высокого риска с остаточными очагами более 1 см после проведения хирургического лечения в настоящий момент продолжает оставаться открытым.

Бевацизумаб является на сегодняшний день наиболее изученным таргетным препаратом при РЯ, однако не единственным. На этапе клинических исследований находится немало новых препаратов, воздействующих на ангиогенез опухоли, – ингибиторы тирозинкиназных доменов рецепторов к сосудистому эндотелиальному, тромбоцитарному факторам роста, фактору роста фибробластов, а также ингибиторы ангиопоэтина – 1, - 2.

Новый подход к антиангиогенной терапии заключается в ингибировании не одного эндотелиального фактора (как в случае бевацизумаба), а двух и более сигнальных путей, задействованных в этом процессе. Если на ранних этапах канцерогенеза VEGF и его рецепторы являются основными драйверами ангиогенеза в опухоли, то в процессе опухолевой прогрессии присоединяются другие пути, ведущие впоследствии к развитию резистентности к бевацизумабу [13]. К ним относятся тромбоцитарный фактор роста (PDGF – platelet-derived growth factor) и фактор роста фибробластов (FGF-fibroblast growth factor). Блокирование всех этих сигнальных молекул или их рецепторов весьма целесообразно, поскольку их действие взаимосвязано. Один из таких препаратов – тирозинкиназный ингибитор цедираниб – блокирует передачу сигнала от всех трёх известных рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста тромбоцитов, а также в меньшей степени фибробластов. В настоящее время продолжается крупное рандомизированное исследование ICON6 по оценке эффективности цедираниба в сочетании с ХТ второй линии при платиночувствительном РЯ.

К другим ингибиторам тирозинкиназы, активно изучаемым в последнее время, относятся препараты пазопаниб и нинтеданиб. В исследование III фазы AGO-OVAR16 было включено 940 больных распространённым РЯ, получавших не менее 5 курсов ХТ с препаратами таксанового ряда и платины, без явных признаков прогрессирования заболевания после окончания терапии [8]. После рандомизации пациентки получали либо пазопаниб в дозе 800 мг в сутки, либо плацебо в течение 24 месяцев. Предварительные данные отдалённых результатов демонстрируют преимущество в группе больных, получавших поддерживающую терапию пазопанибом, в сравнении с группой плацебо. Медиана ВДП составила 17,9 и 12,3 мес. соответственно (p = 0,0021). Анализ токсичности показал, что больше чем в половине случаев (58%) доза исследуемого препарата была редуцирована. Из токсичности 3-4 ст. стоит отметить увеличение в группе пазопаниба частоты артериальной гипертензии (31% vs 6%), печёночной токсичности (9% vs 1%), нейтропении (10% vs 2%), диареи (8% vs 1%). Учитывая отсутствие данных подгруппового анализа сложно определить место пазопаниба в первой линии лечения РЯ. Поддерживающая терапия препаратом для всех категорий пациенток может быть использована в качестве способа увеличения светлого промежутка и тем самым увеличения эффективности препаратов платины второй линии. Однако стоимость лечения во многом не позволит применять такую тактику. Более того, всё чаще обсуждается различная эффективность и токсичность таргетных агентов в зависимости от принадлежности больной к определённой этнической группе. Например, медиана ВДП при использовании пазопаниба у пациенток азиатской расы составила 18,1 мес., при этом токсичность оказалась высокой (в 75% случаев отмечена редукция дозы) [22].

Результаты исследования AGO-OVAR 12 были впервые доложены в 2013 году [9]. Препарат нинтеданиб (селективный ингибитор VEGER, PDGER, FGER) исследовался совместно с первой линией ХТ (паклитаксел и карбоплатин) и далее в качестве поддерживающего лечения в течение 120 недель или до прогрессирования. Представленные результаты показали, что добавление нинтеданиба не приводит к значительному увеличению медианы ВДП (16,6 мес. в группе контроля и 18,3 мес. в исследуемой группе, p = 0,001). Но при проведении подгруппового анализа в группе низкого риска (пациентки с II–III стадиями и остаточными опухолями менее 1 см) статистически значимое увеличение медианы ВДП отмечено в группе больных, получавших нинтеданиб (27,1 мес. и 20,8 мес. соответственно). Данных по продолжительности жизни пока нет. Спектр токсичности 3-4 степени представлен гастроинтестинальной токсичностью, нейтропенией, приведшим к редукции дозы препарата в 48% случаях.

Из всего вышеперечисленного очевиден тот факт, что назначать таргетные препараты всем без исключения больным РЯ не рационально. Выходом из сложившейся ситуации, по мнению многих исследователей, является выделение групп больных по клиническим признакам для назначения таргетной терапии. Однако чётко определить эту категорию пациенток достаточно сложно, учитывая разносторонние данные, полученные в ходе проведения различных исследований. Возможно ингибиторы VEGF эффективнее для больных с неблагоприятным прогнозом, а ингибиторы тирозинкиназы, наоборот, для больных с относительно благоприятным прогнозом?

Ещё одним перспективным классом препаратов являются антагонисты фолатных рецепторов альфа. Установлено, что на мембране клеток РЯ (за исключением муцинозного) более чем в 70% случаев экспрессирован рецептор фолатов альфа [17]. Соединяясь с фолатами, рецептор индуцирует эндоцитоз, благодаря чему фолаты попадают в цитоплазму опухолевой клетки и служат источником для синтеза ДНК. Ингибирование этих рецепторов способно, во-первых, блокировать транспорт фолатов в опухолевую клетку, а во-вторых, вызывать целенаправленный апоптоз опухолевых клеток, если связывающийся с фолатным рецептором препарат обладает цитотоксическим эффектом. Один из подобных препаратов EC 145 (винтафолид) представляет собой фолиевую кислоту, конъюгированную с винкаалкалоидным производным. Препарат оказался эффективен при платинорезистентном РЯ, приводя к статистически значимому увеличению ВДП при его добавлении к липосомальному доксорубицину по сравнению с монотерапией последним (21,7 нед. и 11,7 нед. соответственно) [23].

Ещё одной группой препаратов являются PARP – ингибиторы, используемые на сегодняшний день как агенты направленного действия и отвечающие представлениям о таргетной терапии. Механизм действия в данном случае направлен на подавление эксцизионной репарации одноцепочечной ДНК [11, 16]. В нормальной клетке при повреждении ДНК могут использоваться альтернативные пути восстановления, и чаще всего этим путём оказывается гомологическая рекомбинация. У больных с мутацией гена BRCA1/2 репарация за счёт гомологической рекомбинации является неполноценной. При использовании ингибиторов PARP у этой категории пациенток происходит блокирование обоих путей восстановления ДНК, что приводит клетку к последующей гибели в связи с отсутствием репарационного потенциала. Этот процесс был назван синтетической летальностью [28]. На нём основано действие ингибиторов

фермента PARP, когда они используются в монорежиме. Истинная мутация в генах BRCA1/2 встречается в 10–15% случаев. В 50% случаев нарушение механизмов гомологической рекомбинации может быть вызвано другими причинами: соматически приобретенные мутации в соответствующих генах, их эпигенетическая инактивация и независимые дефекты в механизме гомологическеой рекомбинации [25]. Попытка доказать эффективность ингибитора PARP олапариба у всех больных высокозлокачественным серозным РЯ без поиска биомаркеров оказалась не совсем удачной. Об этом свидетельствуют результаты рандомизированного исследования II фазы, опубликованные в 2012 году [18. 19, 20]. В настоящее время идёт поиск маркеров, пригодных для идентификации дефицита гомологической рекомбинации у больных РЯ.

В последние годы всё больше внимания уделяется эпигенетическим нарушениям как одному из механизмов прогрессии опухоли и развития резистентности к ХТ. Ферменты ДНК-метилтрансферазы катализируют прикрепление метиловых групп к динуклеотидам «цитозин-гуанин», расположенным в большом количестве на уровне промоторов генов. В результате нарушения работы этих ферментов возникает гиперметилирование генов-супрессоров и гиперметилирование онкогенов. Другой механизм эпигенетической регуляции генов лежит в изменении конфигурации белков-гистонов. Потеря ацетилирования гистонов в результате ненормальной активности гистоновых деацетилаз делает хроматин более компактным и блокирует транскрипционную активность генов данного участка хромосомы. Считается, что процессы гиперметилирования и гипоацетилирования преобладают в опухолевых клетках. Подобный фенотип ассоциирован с худшим прогнозом [2]. Эти данные указывают на возможную эффективность препаратов, блокирующих функцию метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз. Исследования в этом направлении при РЯ продолжаются и считаются перспективными [21].

В настоящем обзоре мы не претендовали на полное отображение ситуации в доклинических и клинических исследованиях противоопухолевых препаратов при РЯ. Всех их объединяет наличие определённой молекулярной мишени в опухолевой клетке. Ни у кого не вызывает сомнения, что будущее клинической онкологии связано с персонализированным подходом и зависит от определения молекулярно-генетических характеристик опухоли. В лечении РЯ сделаны первые шаги в этом направлении. В настоящий момент в мировой литературе опубликовано несколько работ, основанных на большом числе наблюдений, в которых выделено 6 молекулярных подтипов заболевания. Прицельный анализ показал, что подтипы С3 и С6 обладают общим генетическим профилем, а именно обе группы характеризуются низкой активностью маркеров пролиферации (MK167, TOP2A, CCNB1, CDC2, KIF11), что находит отражение в низких значениях пролиферативного индекса. Поэтому эти подвиды отнесли к так называемым опухолям с низким пролиферативным потенциалом и, как следствие, с низкой степенью злокачественности. РЯ с высокой степенью злокачественности встречается в большинстве случаев (60-80%), в связи с чем учёные сконцентрировались на изучении оставшихся 4 низкодифференцированных подтипов (С1, С2, С4 и С50 [7]. В работах, опубликованных на основе баз данных TCGA, данных Австралии AOCS и данных клиники Mayo на большом числе наблюдений выделены 4 молекулярно-генетических подтипа, получивших названия: С1 – дифференцированный, С2 – иммуноподобный, С4 – мезенхимальный и С5 – пролиферативный [27]. Анализ экспрессии генов при этих видах РЯ показал, что разнообразные группы генов активируются при различных молекулярных подтипах, и это во многом определяет прогноз течения болезни. Накопленные данные позволяют выделить прогностические группы, что имеет большое значение для клиницистов. В частности, при любом гистотипе РЯ из перечисленных групп препаратов могут использоваться только ингибиторы ангиогенеза. Ингибиторы фолатных рецепторов неэффективны при муцинозном раке, а PARP-ингибиторы действуют только при серозных и эндометриоидных карциномах высокой степени злокачественности и, возможно, при светлоклеточном раке [12, 15].

Заключение

На этапе клинических исследований в настоящее время находится немало новых препаратов, наиболее изученным из которых является бевацизумаб. Новый подход к антиангиогенной терапии заключается в ингибировании не одного эндотелиального фактора (как в случае с ним), а двух и более сигнальных путей, задействованных в этом процессе.

Очевиден тот факт, что назначать таргетные препараты всем без исключения больным РЯ не рационально. Выходом из сложившейся ситуации, по мнению многих исследователей, является выделение групп больных по клиническим признакам для назначения таргетной терапии. Определение этой категории пациенток на сегодняшний день продолжает оставаться предметом дискуссий.

Понимание молекулярно-генетических механизмов и выявление мишеней для воздействия всё чаще необходимо в рутинной клинической практике для персонализированного подбора терапии и определения её эффективности, что в свою очередь сегодня становиться основной тенденцией в совершенствовании лечения РЯ.

References

1. Aghajanian C, Finkler N, Rutherford T, Smith DA, Yi J, Parmar H, Nycum LR, Sovak MA. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarien (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Clin Oncol*. 2012; 29: LBA5007. DOI: 10.1200/jco.2011.29.18_suppl.lba5007.
2. Asadollahi R, Hyde C, Zhong X. Epigenetics of ovarian cancer: from the lab to the clinic. *Gynecol Oncol*. 2010; 118 (1): 81-7. PMID: 20421130. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.03.015.
3. Burger R, Brady M, Bookman M, Walker JL, Homesley HD, Fowler J. Phase III trial of bevacizumab (bev) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC) or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2012; 28. LBA 1. DOI: 10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba1.
4. Bast R, Henessy B, Mills G. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer*. 2014; 9 (6): 415-28. PMID: 19461667. PMCID: PMC2814299. DOI: 10.1038/nrc2644.
5. Cho K. Ovarian cancer update: lessons from morphology, molecules and mice. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 133 (1): 1775-81. PMCID: PMC2774913.
6. Cancer genome atlas research network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2016; 474 (7252): 609-15. PMID: 21720365. PMCID: PMC3163504. DOI: 10.1038/nature10166.
7. Cannistra S. Cancer of ovarian. *N Engl J Med*. 2014; 351: 2519-29. https://doi.org/10.1056/NEJMra041842.
8. Del Camp J, Kurzeder C, Berton-Riguad D, et al. Progression-free survival by GCIG criteria: analysis of the secondary endpoint of the AGO-OVAR16 trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23: 126.
9. Du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, et al. AGO-OVAR 12: A randomized placebo-controlled GCIG/ENGOT-INTERGROUP phase III trial of standart frontline chemotherapy+/- nintedanib for advanced ovarian cancer. *Int J Gunecol Cancer*. 2013: 23: 7.
10. Harrias M, Gore M. Chemotherapy for epitelial ovarian cancer – treatment at first diagnosis. *The Lancet Oncol*. 2002; 3 (9): 529-36. PMID: 12217790. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00846-X.
11. Gelnon K, Hirte H, Robidoux A, et al. Can we define tumors that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study of olaparib in advanced serous ovarian cancer and triple negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 28 (5): 3002.
12. Helland A, Anglesio M, George J, Cowin PA, Johnstone CN, House CM, Sheppard KE, Etemadmoghadam D, et al. Deregulation of MYCN, LIN28B and LET7 in a molecular subtype of aggressive high-grade serous ovarian cancers. *Plose One*. 2011; 6: 18064. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018064.
13. Keith B, Simon M. *Tumor angiogenesis*. *The Molecular Basis of Cancer*. Ed. by J. Mendelsohn. 3rd ed. Elseiver, 2015. p. 241-51.
14. Banerjee S, Kaye B. New strategies in the treatment of ovarien cancer: current clinical perspective and future potential. *Clin Cancer Res*. 2013: 19: 961-8. PMID: 23307860. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2243.
15. Konecny G, Wang C, Winterhoff B, Winterhoff B, Dering J, Ginther C, Chen H-W. Prognostic relevance of gene signatures in high-grade serous avarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 31: 5510. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5510.
16. Kaye B, Kaufman S, Lubinski J, et al. Phase II study of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) vs liposomal doxorubicin in ovarian cancer patients with BRCA1 and/or BRCA2 mutations. *Ann Oncol*. 2014; 21: 9710.
17. Kalli K, Oberg A, Keeney G, Christianson TJ, Low PS, Knutson KL, Hartmann LC. Folate receptor alpha as a tumor target in epitelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012; 108: 3: 619-26. PMID: 18222534. PMCID: PMC2707764. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.11.020.
18. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366 (15): 1382-92. PMID: 22452356. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535.
19. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 5505.
20. Matulonis U, Berlin S, Ivy P, Tyburski K, Krasner C, Zarwan C, Berkenblit A, Campos S, et al. Cediranib an oral inhibitor of vascular endothelial growth factors receptor kinases is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 27 (33): 5601-6. PMID: 19826113. PMCID: PMC2792954. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2777.
21. Modesitt S, Sill M, Hoffman J, Bender DP; Gynecologic Oncology Group. A phase II study of vorinostat in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2014; 109 (2): 182-6. PMID: 18295319. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.01.009.
22. Manetta A, Blessing J, Look K. A phase II study of fazarabine in patients with advanced ovarian cancer. *Am J Clin Oncol*. 2015; 18 (2): 156-7. https://doi.org/10.1097/00000421-199504000-00012.
23. Naumann R, Coleman R, Burger R, et al. A randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination versus PLD alone in subjects with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 29 (15): 5045.
24. Pinilla-Dominguez P, Ricbardson P, Robertsom J, Adam J. NICE guidance on bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of advanced avarian cancer. *The Lancet Oncol*. 2013; 14: 689-90. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70247-X.
25. Press J, de Luca A, Boyd N, Young S, Troussard A, Ridge Y, Kaurah P, Kalloger SE, et al. Ovarian carcinoma with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer*. 2014; 8: 17. PMID: 18208621. PMCID: PMC2245962. DOI: 10.1186/1471-2407-8-17.
26. Perrent T, Swart A, Pfisterer J, et al. ICON7: A phase III randomized gynecologoc cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab by maintenance bevacizumab versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Ann Oncol*. 2013; 21: LBA4.

27. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab plus chemotherapy for platinumresistant recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30: LBA5002. https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.18_suppl.lba5002.
28. Weil M, Chen A. PARP inhibitor treatment in ovarian breast cancer. *Curr Probl Cancer*. 2014; 35 (1): 7-50. PMID: 21300207. PMCID: PMC3063418. DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2010.12.002.

УДК 618.11-006.04-085.27

ТАРГЕТНІ ПРЕПАРАТИ В ТЕРАПІЇ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Неффа М. Ю.

Резюме. У статті розглянуті на прикладах отриманих результатів проведених світових клінічних досліджень сучасний стан і перспективи застосування різних груп таргетних препаратів (інгібіторів ангіогенезу, фолатних рецепторів, PARP, PI3K/Akt- сигнального шляху) в аспекті гістологічної та молекулярно-біологічної класифікації раку яєчників. Показано, що при будь-якому гістологічному типу раку яєчників можуть бути використані інгібітори ангіогенезу, найбільш вивченим з яких є бевацізумаб. При цьому призначення його усім без виключення пацієнткам є недоцільним. Індивідуалізація лікувальних підходів і пошук критеріїв призначення різних груп таргетних препаратів хворим на злоякісні пухлини яєчників потребує і в подальшому вивчення і дослідження.

Ключові слова: рак яєчників, клінічні дослідження, таргетна терапія, бевацізумаб.

UDC 618.11-006.04-085.27

Target Preparations in Ovarian Cancer Therapy

Neffa M. Yu.

Abstract. World science does not stop attempts to improve the effectiveness of malignant ovary neoplasms treatment, taking into account the fact that this pathology mortality rate takes the steady first place in cancer gynecology. The search for screening and early diagnosis algorithms, as well as the surgical improvement in this type of tumor treatment continues. Thanks to molecular biology innovations, there are significant advances in understanding the etiology and pathogenesis of the disease. In this regard, the main interest of researchers is in studying and developing new drugs that can not only improve the effectiveness of treatment, but also do not reduce the life quality of this category of patients. It should be noted that the life quality indicator in modern oncology is in line with the survival rate and is one of the main criteria for assessing the treatment effectiveness.

Over the past half century, there have occurred a number of revolutionary changes in drug therapy of one of the most insidious malignant neoplasms in the female genecology. The main cornerstones in the progression of ovarian cancer chemotherapy are related to the introduction of platinum series drugs to the routine practice, and then taxol. Today, there is an active search for targets for applying new generation drugs, the so-called target drugs, which damage tumor structures directly.

The article summarizes the latest world experience of using various types of targeted drugs in ovarian cancer treatment. The author suggests a detailed analysis of several major recent world-wide randomized clinical studies of using various groups targeting agents in the combined and integrated treating common forms of ovarian cancer.

The article clearly outlines the advantages and disadvantages of using each studied drugs on the examples of the results obtained during clinical application. A comparative analysis of their application is presented in monorail, as well as in combinations with well-known and widely used drugs for ovarian cancer chemotherapy. The author notes that the most effective and of the studied targeted drugs is bevacizumab. The article also points out that it has been successfully used for several years in ovarian cancer treatment.

The present review does not pretend to fully reflect the situation in preclinical and clinical trials of antitumor drugs for ovarian cancer. All the drugs are united by the presence of a specific molecular target in the tumor cell. No one doubts that the future of clinical oncology is associated with a personalized approach and depends on the definition of molecular genetic characteristics of the tumor. The first steps in this direction are taken in ovarian cancer treatment. At present, several works based on a large number of observations have been published in the world. They identify 6 molecular subtypes of ovarian cancer.

All of the above mentioned suggests that understanding of molecular genetics mechanisms and the identification of targets are increasingly necessary in routine clinical practice for the personalized selection of therapy and the determination of its effectiveness, which, in turn, becomes the main trend in ovarian cancer treatment improving.

Keywords: ovarian cancer, clinical studies, target therapy, bevacizumab.

Стаття надійшла 25.12.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.200
УДК 615.919+ 616-001.49

Полстяной А. А.[1], Красильников В. А.[2], Запорожская В. В.[1]

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ТОКСИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ ЖЕСТКОКРЫЛЫХ (COLEOPTERA, INSECTA): ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

[1]Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина
[2]Энтомологическое общество РАН, Санкт-Петербург, Россия
andreypolstyanoj@karazin.ua

В статье рассматриваются жесткокрылые (жуки), которые могут представлять опасность для человека с медицинской точки зрения. Проанализирована и обобщена информация о токсичности определённых групп жесткокрылых. Представлен обзор современных сведений о токсических веществах жесткокрылых и ассоциированных с ними заболеваний человека. Обобщаются данные, характеризующие распространенность, патогенез, клинические особенности заболеваний, обусловленных воздействием токсических веществ различных семейств жесткокрылых.

Ключевые слова: зоотоксины, жесткокрылые, кантаридин, педерин.

Вступление. Жесткокрылые, или жуки (Coleoptera), являются крупнейшим отрядом насекомых, насчитывающим более 400 тысяч видов. Среди них существуют виды, вырабатывающие либо содержащие в своей гемолимфе и тканях токсические вещества, используемые самими жуками в качестве средства химической защиты от врагов. Вместе с тем, эти токсические вещества способны вызывать повреждения кожных покровов, слизистых оболочек и глаз у человека и теплокровных животных [15, 20]. Максимальную опасность, иногда со смертельным исходом, представляет попадание этих токсинов в пищеварительный тракт.

В настоящее время проблема заболеваний, обусловленных токсическими веществами жесткокрылых, становится всё более актуальной в связи с ростом количества лиц, контактировавших с жуками, являющимися этиопатогенным фактором этих нозологий. В группе повышенного риска находятся сельскохозяйственные работники, рыбаки, военные, туристы, дети и местное население в эндемических очагах. В тропических странах, поражения человека этими насекомых порой принимают эпидемический характер. В связи с этим, их начали рассматривать как экономическое и социальное явление [3, 20]. Имеются литературные указания, что в некоторых странах воздерживались от выполнения сельскохозяйственных работ (страны Средней Азии, Центральной Америки, Африки, Казахстан, Индия) из-за большого количества ядовитых жуков в местах их проведения, а также об эпидемиях, жертвами которых становились военные, расквартированные в местах концентрации этих насекомых [6, 10]. В странах тропической Африки, в Египте, Турции, Индии, Шри-Ланке, Малайзии регулярно регистрируются массовые эндемические вспышки контактных дерматитов, ассоциированных с жуками [1, 18, 20].

На территории ряда стран СНГ (Республика Беларусь, Россия) в последнее десятилетие отмечены случаи поражения токсинами жуков туристов, возвращающих из поездок в тропические страны, например, вспышка контактного педерус-дерматита описана у отдыхающих на Средиземноморском побережье Турции [1, 2, 3].

Эти данные обусловливают необходимость ознакомления врачей-специалистов с болезнями и болезненными состояниями, вызываемыми токсинами жесткокрылых, их проявлениями, осложнениями, методами профилактики и лечения. В тоже время на территории стран СНГ современные работы, посвященные данной теме, либо отсутствуют вовсе, либо носят единичный характер, а приводимые в них сведения являются весьма поверхностными, и в полной мере не освещают суть проблемы.

Цели статьи. Обобщить современные данные о ядовитых представителях мировой фауны жесткокрылых и их медицинском значении. Определить связи между токсическими веществами жуков и клиническими симптомами, развивающимися при их воздействии на организм человека. Рассмотреть заболевания, которые могут быть обусловлены воздействием токсических веществ жесткокрылых. Проанализировать роль ядовитых жесткокрылых с точки зрения их влияния на здоровье человека.

Изложение основного материала. Отдельные представители жесткокрылых являются пассивно-ядовитыми животными, так как не обладают специальными органами для введения токсина [3]. Поражение людей происходит при непосредственном контакте жуков с кожными покровами, либо опосредованно, через предметы, на которых оставались следы их ядовитых секретов [1]. Клиническая картина поражения зависит от способа поступления токсина и вида жесткокрылых. Чаще наблюдаются кожные формы поражения.

В распространённости данных нозологий существуют большие популяционные различия как в рамках одной страны, так и между различными странами, что обусловлено экологическими, климатическими, социальными и экономическими факторами [20]. Наиболее часто болезненные состояния, ассоциированные с токсическими веществами жесткокрылых, встречаются среди взрослого населения, но всё чаще регистрируются среди детей и подростков [10]. Поражение населения в странах СНГ, Европе и США встречается относительно редко. Существенно чаще оно регистрируется в странах с тропическим климатом и среди туристов, посещающих эти регионы. Наибольшую клиническую значимость имеют жуки из семейств: нарывники (*Meloidae*), стафилиниды (*Staphylinidae*) и узконадкрылки (*Oedemeridae*), в меньшей степени – жужелицы (*Carabidae*) и чернотелки (*Tenebrionidae*) [22, 24].

Нарывники (Meloidae). Жуки этого семейства характеризуются крупным и удлинённым телом, длинными ногами и весьма мягкими покровами тела. Окраска различна: жуки часто тёмно-синие или зелёные с металлическим блеском, либо чёрные с красноватыми или желтоватыми надкрыльями, несущими узор из чёрных пятен и перевязей [7]. Семейство насчитывает около 2500 видов, распространённых по всему миру за исключением Новой Зеландии, и большинства островов Полинезии [13, 15, 20]. Наиболее разнообразны представители семейства в Африке, Северной и Южной Америке, Австралии [16]. Большинство видов населяет открытые равнинные пространства в сухих тропических и субтропических районах, а также предгорные зоны [13]. На территории Украины известно около 60 видов, в фауне России – около 100 видов. Обычно жуки встречаются на почве либо на растениях. Медицинское значение имеют представители родов *Lytta, Mylabris, Epicauta* и *Meloe* [20, 24].

В гемолимфе и тканях тела почти всех представителей семейства (за исключением некоторых видов трибы *Horiini*) содержится токсин небелковой природы – кантаридин ($C_{10}H_{12}O_4$), являющийся трициклическим производным тетрагидрофурана [3, 14]. Основная функция кантаридина у этих жуков заключается в обеспечении химической защиты от хищников. Потревоженные жуки выделяют капельки гемолимфы (полостной жидкости) из мелких отверстий между голенями и бёдрами ног и мест сочленения усиков с головной капсулой; личинки – из ротовой полости. Самки многих видов не способны синтезировать кантаридин, и получают его от самцов во время спаривания. Личинки же способны самостоятельно производить и накапливать его по мере своего роста и развития [15, 16]. Количество кантаридина у различных нарывников различно и колеблется в пределах от 0,26% до 2,5% [8].

Кантаридин имеет большое ветеринарное и медицинское значение, так как является чрезвычайно токсичным для животных и людей, как в свежем, так и сухом виде [16, 17]. И. А. Порчинский (1914) отмечал, что «для человека достаточно съесть одного жука (шпанскую мушку или майку), чтобы яд произвёл смертельное действие на организм». Н. А. Рейхардт (1934) указывал, что для человека при приёме внутрь смертельная доза кантаридина составляет 0,03 г, а его содержание в сухом препарате различных видов жуков сильно различается: *Lytta vesicatoria* – 0,56%, *Mylabris phalerata* – 1,03 %, *Epicauta dubia* – 2,02 % [8]. Согласно же данным Барбье смертельная доза для человека при попадании внутрь составляет от 10 до 40–80 мг, что эквивалентно 1,5 г порошка из сушеных жуков [2]. В тоже время известны случаи, когда люди выживали после приёма высоких пероральных доз до 175 мг [15].

Поражение людей происходит при попадании жуков-нарывников на кожные покровы, их случайном раздавливании, а также весьма часто при использовании народных средств и «лекарств» нетрадиционной медицины, приготовленных из высушеных жуков.

При попадании на кожные покровы, кантаридин обладает кожно-нарывным действием. Под его воздействием развиваются местные воспалительные реакции, сопровождающиеся развитием специфической формы острого контактного дерматита [22], который характеризуется эритематозными, везикуло-буллёзными поражениями, ощущениями жжения, покалывания и зуда. Поражаются в основном устья волосяных фолликулов [4]. Кантаридин поглощается липидными мембранами эпидермальных клеток, вызывая высвобождение сериновых протеаз, расщепляющих пептидные связи в белках. Это приводит к дезинтеграции десмосом, что вызывает повреждение тонофиламентов. Процесс приводит к акантолизу и образованию

пузырей на коже [11]. Поражения заживают без образования рубцов [12].

Симптомы появляются в течение нескольких часов после контакта с гемолимфой жуков. Сначала возникает ощущение жжения, гиперемия, затем образовываются мелкие папулы с переходом в пустулы, возникают характерные крупных волдыри диаметром до 5 см, наполненные соломенно-жёлтой серозной жидкостью. Они могут вскрываться с образованием на коже изъязвлений. При целостной покрышке пузыря болезненные ощущения отсутствуют. В случае вскрытия пузырей появляется боль и ощущение зуда. В особо тяжелых случаях развивается некроз тканей с последующим изъязвлением. Наличие на кожных покровах ран, повреждений или увлажнение кожи способствует увеличению всасываемости кантаридина и последующему развитию общей симптоматики интоксикации. Наиболее часто поражаются незакрытые одеждой участки тела: руки, ноги, шея, лицо [3, 4]. Максимальная чувствительность к токсину характерна для слизистых оболочек носа, губ, языка и конъюнктивы глаз, поражение которых может протекать особо тяжело [4]. Локальное токсическое действие аллопатических доз кантаридина было отражено в исследовании Dubertret et al. (1984), в котором установлена возможность развития псориатических повреждений кожных покровов после его аппликации.

Выделение всосавшегося кантаридина происходит через почки. Клинические признаки отравления неспецифичны [15]. Так как кантаридин является ингибитором фосфорилирования (фосфотазы PP1 и фосфатазы 2 PP2A), то при попадании в организм действует, главным образом, на органы мочевыделительной системы [10, 15]. Периферическое действие обусловлено процессами ингибирования фосфорилирования миозина, что вызывает расслабление гладкой мускулатуры. Центральное действие кантаридина обусловлено ингибированием дофаминовых рецепторов в гипоталамусе, что приводит к снижению секреции вазопрессина из задней доли гипофиза. Это уменьшает реабсорбцию воды в почечных канальцах и увеличивает диурез. Помимо этого, происходит сужение выносящих и расширение приносящих артериол почечных клубочков, что увеличивает фильтрационную активность почек. Кантаридин вызывает воспаление слизистой оболочки почечных канальцев и мочеиспускательного канала, сопровождающиеся частыми мочеиспусканиями, явлениями дизурии, олигурии, гематурии, протеинурии, выделением мочи, с большими количествами нитей фибрина, иногда с эпителиальными клетками, вплоть до возникновения паренхиматозного нефрита. Олигурия и анурия может приводить к тяжелым поражениям почек с развитием уремических судорог и летального исхода. Смертельные исходы обычно возникают в результате почечной недостаточности [16]. Кантаридин способен вызывать гипокальциемию и связанные с ней клинические симптомы, включая мышечные судороги, агрессивность или дезориентацию [15].

Под влиянием кантаридина у женщин отмечалось воспаление наружных половых органов и матки. Его воздействие на нервную систему вызывает спутанность, нарушения сознания, эпилептиформные и тетанические судороги. Все перечисленные токсические эффекты отмечались при поступлении в организм высоких доз токсина.

Наибольшую опасность представляют интоксикации, когда кантаридин (или целые жуки) попадают в желудочно-кишечный тракт [2]. Интенсивное всасывание токсина слизистой пищеварительного тракта приводит к быстрой интоксикации, иногда со смертельным исходом. Известны случаи поедания жуков детьми [15]. При пероральном попадании кантаридин вызывает повреждение эпителия слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, а также почек (описанные выше) и интоксикацию печени. Существует несколько клинических симптомов, подтверждающих отравление пероральное отравление кантаридином: жжение губ, ротовой полости и глотки в течение нескольких минут, обильное слюнотечение, затруднение глотания. Вскоре после этого появляются волдыри, приводящие к дисфагии, гематемизация, рвота с кровью, мелена, нефралгии, боли в уретре и мочевом пузыре, маточные и ректальные кровотечения, патологическая эрекция (приапизм) [15, 18]. По мнению Zouvanis et al. (1994) в Южной Африке интоксикации кантаридином нарывников могут являться причиной некоторых необъяснимых неврологических патологий и синдрома Гийена-Барре среди коренного населения [31].

С давних времён было известно воздействие т.н. шпанских мушек или шпанок (род *Lytta)* на внутренние органы и кожные покровы человека. В фармакопее порошок из них имел пропись «Cantharides», и длительное время находил применение в качестве нарывного пластыря для наружного использования [7]. В настоящее время нарывники практически не используются в медицинских целях, а порошки из них были заменены синтетическими препаратами [8]. В тоже время в нетрадиционной медицине некоторые виды рода *Lytta*, реже — *Meloe*, применяются в качестве афродизиаков и средств для стимуляции эрекции (в виде мазей, спиртовых настоек, порошков, пластырей и свечей) [5]. Одним из подобных широко

известных и массовых видов семейства является шпанская мушка *Lytta vesicatoria* L. 1758. До середины XX века порошок из жуков, а позже — пластырь, был одним из наиболее древних и распространённых афродизиаков.

Крайняя токсичность кантаридина делает любое его применение в качестве афродизиака чрезвычайно опасным (его терапевтические и токсические дозы близки между собой). В современной клинической практике имеют место многочисленные случаи осложнений, связанных с использованием подобных средств: язвенные дерматиты кожи полового члена и баланопозититы вследствие местного применения мазей для стимуляции эрекции [5]. У лиц, принимавших настойку из шпанских мушек, часто отмечается ненапряженный приапизм и фебрильная лихорадка, разрешающиеся самостоятельно через 36–48 часов на фоне проводимой консервативной терапии. Также известны случаи сочетания приапизма с затяжной стенокардией и нарушениями мозгового кровообращения [5, 18].

Сохранение и накопление кантаридина в телах лягушек и птиц, которые питаются жуками-нарывниками, может приводить к интоксикациям человека, в случаях, когда эти животные используются им в пищу. Известны сообщения о приапизме среди французских легионеров в Алжире, употреблявших в пищу лягушек, питающихся нарывниками [15]. Случаи развития симптоматики отравления кантаридином описаны после употребления в пищу мяса птиц, питавшихся нарывниками: диких шпорцевых гусей (*Plectropterus gambensis*) и тиркуш (Glareolidae) [15, 24].

Стафилиниды (Staphylinidae). Клиническое значение среди представителей семейства имеют жуки из рода стафилинов-синекрылов (*Paederus).* Это жуки средних размеров с тонким вытянутым телом, длиной 7–10 мм. Отличаются короткими надкрыльями. Окраска металлически блестящая, чёрная, сине-чёрная, часто с желтоватыми, оранжевыми или красными отметинами. Жуки активны весной и ранним летом. Род включает более 620 видов, распространённых главным образом в тропиках и субтропиках [24]. В Палеарктике известно более 30 видов [19]. Жуки обитают преимущественно в увлажнённых местах по берегам водоёмов. Большинство видов являются дневными, но некоторые активны ночью и проявляют положительный фототаксис (привлекаются на источники искусственного света), что повышает вероятность контакта жуков с людьми.

В гемолимфе представителей рода содержится педерин ($C_{25}H_{45}O_9N$) и его производные: псевдопедерин, педерон и др. [6]. Педерин представляет собой токсическое вещество, впервые полученное в чистом виде в 1953 году из жуков вида *Paederus fuscipes* Curtis, 1840 [6]. Токсин составляет до 0,025% массы одного жука, в самках же его содержится в 10 раз больше. DL_{50} педерина для белых мышей при внутрибрюшинном введении составляет 0,141 мг/кг [28]. Педерин продуцируется в яйца взрослыми самками, тогда как самцы и личинки содержат только «материнский» токсин [4].

Педерин представляет собой вторичный амин, содержащий два тетрагидропирановых звена, метоксилы, два свободных вторичных гидроксила спирта и метиленовую шестицикличную группу на одном из тетрагидропирановых звеньев. Сначала токсин блокирует синтез белка, затем ДНК, ингибируя деление хромосом в клетках, но не оказывает при этом влияния на РНК [26]. При резорбции через кожные покровы или из пищеварительного тракта вызывают проявления общей интоксикации.

Педерин обладает кожно-нарывным действием [6]. Повреждения кожных покровов и глаз под воздействием педерина жуков рода *Paederus* в литературе приводятся как пузырьковые, эритемно-пузырьковые дерматиты (педерус-дерматит с поражением глубоких слоев кожи), эндемические офтальмиты и т. д. Данные заболевания носят названия педерозов [7].

На кожные покровы теплокровных животных и человека педерин оказывает воздействие, только в случае непосредственного контакта, например при раздавливании жуков на поверхности кожи [3, 6]. Наиболее часто поражаются открытые участки тела – руки, ноги, шея, лицо. Группой риска являются сельскохозяйственные работники, пастухи, рыбаки, дети и туристы, посещающие эндемичные регионы. В тропических регионах отмечаются массовые поражения рыбаков и отдыхающих на песчаных пляжах по берегам морей [1, 3]. Обычно поражения людей происходят при раздавливании жуков, ползающих по открытым частям тела, часто во сне. Клинические проявления зависят от количества токсина, попавшего на кожные покровы, времени его экспозиции, климатических условий (температура и влажность воздуха) и индивидуальных особенностей организма [1, 3].

Под воздействием педерина на коже возникает разлитая зудящая гиперемия с отёком, приводящим к появлению крупных (диаметром 2–3 сантиметров) пузырей с серозным или геморрагическим содержимым. При нанесении на кожные покровы человека в небольших дозах (до 1 мкг) педерин вызывает легкую гиперемию и временную пигментацию. В случае большей дозы (1 мкг, что эквивалентно содержанию в одной особи *P. fuscipes*) через короткий промежуток времени проявляется местная реакция некротического типа с появлением

волдырей и язв. Микроскопически отмечается эозинофильная инфильтрация с последующим быстрым разрушением эпидермиса, вызванным экссудацией. Экссудат проникает в поврежденный эпидермис, отделяя клетки друг от друга, образовывая сливающиеся в везикулы пространства, с выраженной индукцией клеток воспаления в дерме. Затем везикулы преобразовываются с образованием корок и последующей регенерацией [9]. Поражения кожных покровов заживают через 10–12 дней, с кратковременной поствоспалительной гиперпигментацией [21].

В последние годы отмечается рост заболеваемости, связанной с жуками рода *Paederus*. Медицинская значимость некоторых видов велика вследствие их высокой численности. Вспышки контактного дерматита, обусловленного этими жуками, охватывающие от нескольких десятков до нескольких сотен человек, описаны в Пакистане, Индии, Турции, Египте, Перу, Малайзии, на Шри-Ланке, в Конго, Уганде, Танзании, Гвинее, Австралии, на Нижнем Поволжье России и ряде других стран [8, 20]. В ряде случаев постоянная заболеваемость педериновыми дерматитами потребовала эвакуации местного населения [8].

Попадание гемолимфы этих жуков в глаза (преимущественно вследствие её заноса при растирании глаза руками) происходит развитие острого конъюнктивита и кератоконьюктивита. При этом может возникать конъюнктивальная гиперемия, поверхностный точечный кератит, субконъюнктивальное кровоизлияние, одема век, хемоз и абразия роговицы. В первое время отмечается неконтролируемое слезотечение, длящееся до 3 часов. Данные поражения глаз широко распространены в Индии и странах Восточной Африки, где вызывается жуками *P. sabaeus* и *P. fuscipes,* и именуются в англоязычных публикациях, как «Nairobi red eyes», «Nairobi eyes» [21]. В первой половине XX века эндемические вспышки данных офтальмологических патологий были зарегистрированы в США, Великобритании, Конго (Киншаса), Сьерра-Леоне (Фритаун), Индии, Судане, Малави, Намибии и др. [22].

Многие виды рода обитают на берегах водоёмов и легко могут попасть на лежащую в месте вылова рыбаками рыбу, став впоследствии причиной отравлений. Пищевые отравления педерином провоцируют развитие алиментарных отравлений, проявляющихся острыми энтеритами. Они распространены среди местного населения Маршалловых островов в Тихом океане из-за употребления воды, пальмового масла или вина с попавшими в них жуками [3, 4].

Узконадкрылки (Oedemeridae). Семейство включает в себя жуков длиной 4–20 мм с удлинённым, узким, умеренно выпуклым или несколько уплощённым телом. Жуки обычно опушенные, с более или менее мягкими покровами. Встречаются в дневное время суток на цветках и травянистой растительности, реже на кустарниках и деревьях или почве [7, 30].

Как и в случае нарывников, токсическим веществом представителей данного семейства является кантаридин [3]. Клиническая картина поражения при контактных дерматитах является аналогичной [25]. Медицинское значение имеют представители родов *Oxacis, Oxycopis* и *Alloxacis*, являющиеся этиопатогенным фактором везикулярного или буллезного контактного дерматита среди населения США, стран Центральной Америки и Карибского региона [23]. В Новой Зеландии контактные дерматиты вызывает эндемичный вид *Thelyphassa lineata* (Fabricius, 1775) [17]. Привлекаемые источниками искусственного света и цветущими растениями жуки рода *Sessinia* с Соломоновых и Гавайских островов, Новой Зеландии, и *Copidita apicifusca* Lea, 1917 из Австралии вызывают аналогичные поражения кожи [14, 24].

Жужелицы (Carabidae). Относительно крупные, преимущественно тёмно-окрашенные жуки, обычно активные ночью (но отмечается и дневная активность). Многие виды выделяют защитный секрет (маслянистую жидкость) коричневого либо оранжевого цвета с едким запахом. Он обладает ярко выраженным раздражающим эффектом. Представители рода *Carabus*, способны выбрызгивать защитный секрет на расстояние до 20–30 см. Основой жидкости является метановая кислота (муравьиная кислота). У некоторых видов действующими веществами являются хиноны [4].

Медицинское значение могут иметь крупные виды. Для стран СНГ – в первую очередь представители рода *Carabus*: *Carabus (Procerus) scabrosus* Olivier, 1795 и его подвиды: *C. s. tauricus* Bonelli, 1811 (эндемик Крымского полуострова) и *C. s. caucasicus* Adams, 1817 (эндемик Кавказа). Попадание защитного секрета на кожу человека может провоцировать развитие местной эритемы, сопровождающейся ощущениями зуда и жжения [11, 27]. Наибольшую опасность представляет попадание жидкости в глаза, что сопровождается слёзотечением и развитием острых конъюнктивитов. В группе риска находятся дети, часто пытающиеся взять в руки этих крупных жуков [4].

Воздействие защитного секрета жуков рода *Harpalus*, широко распространённых в Палеарктике и Северной Америке, были описаны на примере *Harpalus (Pseudoophonus) rufipes* (Degeer, 1774) [29]. Попадание их защитной жидкости на кожу провоцирует развитие эритемы с точечными

кровоизлияниями. Затем развивается спонгиоз, который приводит к образованию плоских внутриэпидермальных везикул. Впоследствии верхний некротизированный и ороговевший слой эпидермиса соскальзывает со дна бывших везикул и из-за предыдущих кровоизлияний иногда окрашивается тёмно-коричневыми пятнами с жёлтыми краями. Поражения напоминают реактивный губчатый дерматит, заживают в течение 7–10 дней путём переходного гиперкератозного ответа. При попадании жидкости в глаза в течение нескольких минут наблюдается неконтролируемое слезотечение [29]. Выделения жуков-бомбардиров рода *Brachinus* едкие, способны вызывать контактные дерматиты, пигментацию кожи в ржаво-красный цвет [27].

Чернотелки (Tenebrionidae). Обитают преимущественно в тропических и аридных регионах, где достигают наибольшего разнообразия. Большое число видов приурочено к песчаным почвам. Многие представители семейства секретируют защитные выделения [4, 26]. На примере *Blaps mucronata* Latreille, 1804 в них определено наличие двух хинонов (метил-п-бензохинон, этил-п-бензохинон) и 1-n-тридецена углеводорода [28].

На территории стран СНГ медицинское значением могут иметь представители рода медляки (*Blaps*) – крупные жуки длиной 17–40 мм, с удлинённым и выпуклым телом и вытянутыми в виде хвостообразного отростка вершинами надкрыльев [7]. Будучи потревоженными, жуки принимают характерную защитную позу: упираются головой в субстрат и высоко поднимают брюшко, из которого выделяется капля защитной жидкости с резким запахом. При попадании на кожные покровы жидкость провоцирует развитие контактного дерматита, сопровождающегося жжением, а также пигментацией кожи [4, 23]. В Северной Америке аналогичное медицинское значение могут иметь пустынные виды рода *Eleodes* [24].

Заключение. Зоотоксины занимают одно из центральных мест среди биологически активных веществ природного происхождения. Проблема заболеваний, обусловленных токсическими веществами жесткокрылых, в настоящее время становится всё более актуальной из-за роста числа лиц, контактировавших с жуками, являющимися этиопатогенным фактором этих нозологий. Таким образом, весьма широкая распространённость в некоторых регионах мира, тяжесть отдельных клинических проявлений на токсины жесткокрылых, отсутствие в практической врачебной деятельности широкого спектра диагностических и лечебных методов, даёт основание говорить об актуальности данного вопроса, носящего медицинский и социальный характер, а также о необходимости усиления мер профилактики и дифференциальной диагностики данных болезненных состояний.

Приведенные литературные данные свидетельствуют о необходимости владения практикующими врачами подобных патологий, недостаточное знание которых затрудняет как своевременную диагностику, так и начало лечения. В целом вероятность заболеваний, связанных с членистоногими в целом и жесткокрылыми в частности, в странах с умеренным климатом невелика, но их вероятность нельзя исключать у пациентов с соответствующими жалобами, симптоматикой и географическим анамнезом.

References

1. Akimov VG. Porazhenija kozhi, vyzyvaemye nasekomymi i parazitami v tropicheskih stranah. *Consilium Medicum. Dermatologija*. 2016; 1: 5–9. [Russian]
2. Bronshtejn AM, Malyshev NA, Kochergin NG, Novoselov VS. Pederinovyj kontaktnyj dermatit. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskih boleznej*. 2008; 3: 19-23. [Russian]
3. Bronshtejn AM. *Tropicheskie bolezni i medicina boleznej puteshestvennikov*. M: GEOTAR-Media, 2016. 675 s. [Russian]
4. Gelashvili DB, Krylov VN, Romanova EB. *Zootoksinologija: biojekologicheskie i biomedicinskie aspekty*. Nizhnij Novgorod: Izdatel'stvo NNGU, 2015. 770 s. [Russian]
5. Kovtun NV, Zapadnaja LV, Rossihin VV, i dr. Zhuki-«afrodiziaki» v narodnoj medicine. *Materialy II Vserossijskoj Konferencii «Muzhskoe zdorov'e»* (Moskva, 19-21 oktjabrja 2005). M: 2005. [Russian]
6. Malyj AV, Olejnik SA, Linichenko SV. Istorija izuchenija pederina i ego toksikologicheskaja harakteristika: obzor literatury. *Visnik problem biologiї i medicini*. 2010; 3: 33–7. [Russian]
7. *Opredelitel' nasekomyh Dal'nego Vostoka SSSR. Zhestkokrylye, ili zhuki*. Vol. III. Pod red AP Ler. Vladivostok: «Dal'nauka», 1996. 556 s. [Russian]
8. Chernyshjov SJe. Zhuki naryvniki (Coleoptera, Meloidae) Rossijskogo Altaja. *Evraziatskij jentomologicheskij zhurnal*. 2014; 13: 173–86. [Russian]
9. Ahmed MS, Boraei HA, Rakha OM. Histopathological characterization of induced Paederus dermatitis caused by Egyptian rove beetles (Paederus alfierii). *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2013; 2: 108–13. DOI: 10.1016/j.bjbas.2013.03.002
10. Al-Binali AM, Shabana M, Al-Fifi S, Dawood S, Shehri AA, Al-Barki A. Cantharidin poisoning due to blister beetle ingestion in children. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2010; 10 (2): 258–61.
11. Andrews JWD, Berger T, Elston D. *Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. Philadelphia, PA, USA, 2015. 968 p.

12. Bertaux B, Prost C, Heslan M, Dubertret L. Cantharide acantholysis: endogenous protease activation leading to desmosomal plaque dissolution. *British Journal of Dermatology*. 1988; 118: 157–65. PMID: 3279999
13. Bologna MA, Olverio M, Pitzalis M, Mariottini P. Phylogeny and evolutionary history of the blister beetles (Coleoptera, Meloidae). *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2008; 48: 679–93. PMID:18514547. DOI: 10.1016/j.ympev.2008.04.019
14. Frances SP. Blistering of human skin caused by Eobia apicifusca (Lea) (Coleoptera: Oedemeridae). *Australian Journal of Entomology*. 1992; 43 (1): 12.
15. Ghoneim KS. Cantharidin toxicosis to animal and human in the world: a Review. *Standard research journal of toxicology and environmental health sciences*. 2013; 1: 1–16.
16. Ghoneim KS. Behavioral characterization of blister beetles (Coleoptera: Meloidae) in the world: A bibliographic review. *International Journal of Psychology and Behavioral Sciences*. 2013; 1 (2): 33–48.
17. Ghoneim KS. Human dermatosis caused by vesicating beetle products (Insecta), cantharidin and paederin: An overview. *World Journal of Medicine and Medical Science*. 2013; 1 (1): 1–26.
18. Karras DJ, Farrell SE, Harrigan RA, Henretig FM, Gealt L. Poisoning from "Spanish fly" (cantharidin). *American Journal of Emergency Medicine*. 1996; 14: 478–83. PMID: 8765116. DOI: 10.1016/S0735-6757(96)90158-8
19. Löbl I, Smetana A. *Catalogue of Palaearctic Coleoptera*. Hydrophiloidea - Histeroidea Staphylinoidea. Vol. 2. Apollo Books, 2004. 918 p.
20. Marcondes CB. *Arthropod Borne Diseases*. Springer, 2015. 645 p.
21. Mbonile I. Acute haemorrhagic conjunctivitis epidemics and outbreaks of Paederus spp. keratoconjunctivitis ('Nairobi red eyes') and dermatitis. *South African Medical Journal*. 2011; 101: 541–3.
22. Mittal A, Mehta S, Garg A, Gupta L, Kuldeep CM, Khare AK, Nistha S. A Study of Beetle Dermatitis. *Indian Journal of Clinical Practice*. 2013; 23 (11): 714-6.
23. Mokni S, Boussofara L, Saidi W, Aounallah A, Belajouza C, Ghariani N, Nouira R, Denguezli M. Four cases of exogenous acral pigmentation related to a darkling beetle (Coleoptera: Tenebrionidae: Blaps). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017; 24: 346–9. https://doi.org/10.1111/jdv.14118
24. Mullen G, Durden L. *Medical and veterinary entomology*. 2th edition. Academic Press, 2009. 637 p.
25. Nasir S, Akram W, Khan RR, Arshad M, Nasir I. Paederus beetles: the agent of human dermatitis. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases.* 2015; 23: 21–5. https://doi.org/10.1186/s40409-015-0004-0
26. Nicholls DS, Christmas TI, Greig DE. Oedemerid blister beetle dermatosis: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990; 22: 815–9. PMID: 2189910
27. Pardal PP, da Silva CTC, Monteiro WM, da Costa Gadelha MA. Dermatitis after contact with Pheropsophus sp (Coleoptera, Carabidae, Brachininae) in the Pará State, Brazilian Amazon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2016; 49: 799–801. https://doi.org/10.1590/0037-8682-0218-2016
28. Peschke K, Eisner T. Defensive secretion of the tenebrionid beetle, Blaps mucronata: physical and chemical determinants of effectiveness. *Journal of Comparative Physiology A*. 1987; 161: 377–88. PMID:3668879
29. Sustek Z, Rajcani J. A note to chemical defence reaction in Pseudoophonus rufipes (Coleoptera, Carabidae) and their impact on human skin. *Entomologicals problems*. 2002; 32: 167–8.
30. Vazquez-Albalate X. *European fauna of Oedemeridae (Coleoptera).* Agraria Editio, 2002. 178 p.
31. Zouvanis M, Feldman C, Smith C, et al. Renal and neuromusculor respiratory failure is this a syndrome associated with Cantharidin poisoning. *The South African Medical Journal*. 1994; 84: 814–6.

УДК 615.919+ 616-001.49

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ТОКСИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ ЖЕСТКОКРЫЛЫХ (COLEOPTERA, INSECTA): ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Полстяной А. А., Красильников В. А., Запорожская В. В.

Резюме. В статье рассматриваются жесткокрылые (жуки), которые могут представлять опасность для человека с медицинской точки зрения. Проанализирована и обобщена информация о токсичности определенных групп жуков. Представлен обзор современных сведений о токсичных веществах жесткокрылых и ассоциированных с ними заболеваний человека. Обобщаются данные, характеризующие распространенность, патогенез, клинические особенности заболеваний, обусловленных воздействием токсических веществ различных семей жуков.

Ключевые слова: зоотоксины, жесткокрылые, кантаридин, педерин.

UDC 615.919+ 616-001.49

Diseases Caused by Coleopteran Toxins (Coleoptera, Insecta): Literature Review

Polstyanoj A. A., Krasilnikov V. A., Zaporozhskaya V. V.

Abstract. The Coleoptera is the largest insect group, numbering more than 400 thousand species. Some of them are passively-poisonous species, which produce or contain toxic substances used by themselves as a chemical protection against enemies. These toxins can damage the skin, mucous membranes and eyes of humans. The increased risk group includes agricultural workers, fishermen, military, tourists, children and local people in endemic foci. In tropical countries, human injuries of these insects sometimes take an epidemic.

Materials and methods. The affection of the population in the ex-USSR countries, Europe and the United States is relatively rare. It is much more often registered in countries with tropical climate and among tourists visiting these regions. The most important clinical significance is found in beetles from the families: Meloidae, Staphylinidae Oedemeridae, less frequent – Carabidae and Tenebrionidae.

Results and discussion. The members of the Meloidae family possess a toxin of non-protein nature – cantharidin. Representatives of the genera *Lytta*, *Mylabris*, *Epicauta* and *Meloe* have the biggest medical significance. The infection of people occurs when beetles hit the skin, for example, accidental crushing. It can also happen when using alternative medicines prepared from dried beetles. In contact with the skin, cantharidin has a blistering effect. Under its influence, there develop local inflammatory reactions, accompanied by a specific form of acute contact dermatitis. When ingested, it acts on the organs of the urinary system – causes inflammation of the mucosa of the renal tubules and the urethra, dysuria, oliguria, hematuria, proteinuria, uterine and rectal bleeding, kidney failure, etc. The greatest danger is intoxication, when cantharidinum (or whole beetles) enter the gastrointestinal tract. The extreme toxicity of cantharidin makes any use of it as an aphrodisiac highly dangerous, because its therapeutic and toxic doses are close to each other. In alternative medicine, some species of the genus *Lytta* are used as aphrodisiacs. But this usage is accompanied by numerous complications, like priapism, ulcer dermatitis and balanoposthitis.

Beetles from the genus Paederus are the most important from the Staphylinidae family due to their clinical significance. Their hemolymph contains the toxin – pederin and its derivatives. First, the toxin blocks the synthesis of the protein, then the DNA. Moreover, it inhibits the division of chromosomes in the cells. Pederin has a blistering effect: pederus-dermatitis with the defeat of deep skin layers, endemic ophthalmites, conjunctivitis and keratoconjunctivitis. Food poisoning with pederin leads to the development of alimentary poisoning manifested by acute enteritis.

The Oedemeridae family members also produce cantharidin. The clinical picture of lesions with contact dermatitis is similar.

Many species of the Carabidae family exude a protective secret (oily liquid, containing formic acid) with a pungent smell and strongly pronounced irritant effect. Medical significance can have the genus *Carabus* and *Harpalus*, which may cause contact dermatitis and conjunctivitis. The protective liquid of the Tenebrionidae beetles contains quinones. It causes contact dermatitis and skin pigmentation.

Conclusion. The problem of diseases caused by coleopteran toxins is now becoming increasingly important because of the growing number of people who contacted beetles, which are the etiopathogenic factor of these nosologies.

Keywords: zootoxins, Coleoptera, cantharidin, pederin.

Стаття надійшла 15.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.208
УДК 616.61-073.75

Пустовойт Г. Л., Ярмола Т. І., Талаш В. В., Ткаченко Л. А., Кострікова Ю. А.

ВИВЧЕННЯ ОСНОВНИХ ПИТАНЬ КОНТРАСТ - ІНДУКОВАНОЇ НЕФРОПАТІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

tyarmola@gmail.com

Авторами проведений узагальнюючий аналіз даних літератури щодо проблеми контраст–індукованої нефропатії. Проаналізовано етіологію, фактори ризику, патогенетичні механізми, клінічні прояви контраст-індукованої нефропатії. Опрацьований алгоритм визначення факторів ризику розвитку контраст–індукованої нефропатії та алгоритм тактики ведення пацієнтів перед діагностичним обстеженням і при розвитку контраст–індукованої нефропатії. Показано, що при визначенні принципів стратифікації тяжкості гострого пошкодження нирок необхідно враховувати вихідний рівень функціональної здатності нирок. У категорію найбільш високого ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії попадають пацієнти з захворюваннями нирок, що мають підвищений рівень сироваткрвого креатиніну, а також хворі на цукровий діабет, особливо у похилому віці. У більшості випадків рентген-контрастне дослідження є запланованою процедурою, і клінічна значимість проблеми пошкодження нирок може бути зведена до мінімуму при виявленні пацієнтів групи ризику, оцінці ступеня ризику/користі при виборі найбільш інформативного та безпечного методу дослідження, своєчасної корекції факторів ризику, що підлягають модифікації і проведенні профілактичних заходів.

Ключові слова: рентген-контрастні препарати, контраст-індукована нефропатія, гостре пошкодження нирок, фактори ризику.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням», № держ. реєстрації 0114U000784.

Вступ. Останніми десятиліттями, завдяки прогресу сучасних методів медичної візуалізації: урографії, ангіографії, коронарографії, бронхографії, ангіопульмографії, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), значно розширились можливості діагностики різноманітних захворювань. Провідні позиції займають КТ і МРТ з довенним контрастним підсиленням йодовмісними препаратами, які використовуються для поліпшення інформативності дослідження структур органів і систем [13].

Реальне використання рентген-контрастних препаратів (РКП) розпочалося з 1923 року, коли Berberich і Hirsch виконали першу в історії прижиттєву ангіограму артерій і вен руки за допомогою броміду стронцію. У 1924 році Brooks, використовуючи йодистий натрій, вперше виконав ангіограму артерій нижньої кінцівки, а в 1929 р. Renaldo dos Santos з колегами провели першу прижиттєву черевну аортографію за допомогою йодистого натрію. Проте вкрай висока токсичність солей важких металів і неорганічних солей йоду обмежувала подальший розвиток ангіографії, зважаючи на велику кількість ускладнень. Тому, у 1925–1929 рр. компанією Ернеста Шеринга проводилась активна розробка нових органічних йодовмісних РКП і вже у 1929 році Swick вперше виконав урографію з довенним контрастуванням за допомогою йодовмісного препарату - уроселектану (Schering AG). Починаючи з 50-х років, в клінічну практику були впроваджені інші, менш токсичні, йодовмісні РКП з групи діатризоатамів (урографін, реноргафін, гіпак). Їх використовували для проведення ангіографії, урографії, холецистографії, мієлографії та інших різновидів цих методів.

У 1964 році шведський радіолог Torsten Almen розробив нову концепцію будови РКП. Проте їх іонний характер, гіперосмолярність (в 5 разів вище осмолярності крові) обумовив цілий ряд побічних ефектів: нефропатію, гіпотонію, болючість по ходу судин, нудоту, блювоту та ін. Тому, в 1969 році, на замовлення Torsten Almen, було синтезовано першу неіонну контрастну речовину, осмолярність якої в 2–3 рази була нижчою. Першим таким препаратом став метрізамід. Він значно краще переносився хворими, зменшилася частота ускладнень після виконання ангіографії, але, через свою нестабільність і він також не отримав широкого застосування.

Виконання першої селективної коронарографії в 1958 році F. Sones дало початок розвитку інтервенційної кардіології. В 1977 році A. Gruentzig провів першу балонну ангіопластику коронарних артерій у людини, а в 1986 році U. Sigwart (Швейцарія) і J. Puel (Франція), в різних клініках, незалежно один від одного, виконали перше стентування коронарних артерій, за допомогою більш безпечних, неіонних РКП.

Починаючи з 80-х років минулого століття, були створені і впроваджені стабільні трийодовані мономерні неіонні РКП (Іогексол, Іопромід та ін.), що дають найкращі гарантії рентгенологам з точки зору діагностичної ефективності та безпеки. При цьому, їх безпечність залежала від осмолярності, в'язкості, гідрофільності, розчинності, електричної активності (іонності) та введеної дози [9].

За результатами існуючих доклінічних і клінічних досліджень, неіонні ізоосмолярні РКП з осмолярністю – 290 мОсм/кг H_2O (Йодиксанол) та низькоосмолярні, з осмолярністю 600-844 мОсм/кг H_2O (Йогексол, Йопромід, Йоверсол, Йопамідол, Йоксаглат) РКП, в порівнянні з іонними, осмолярність яких – близько 1500–2000 мОсм/кг H_2O (Меглуміну натрію діатриозат) мають більшу безпечність і кращу переносимість. Проте через високу вартість вони повністю ще не витіснили іонні РКП. Водночас, в інтервенційній кардіології і ангіології для проведення ангіографії, стентування коронарних артерій, операційних процедур використовують тільки неіонні низькоосмолярні та ізоосмолярні РКП [1, 2, 3, 41].

Щорічно у світі використовується понад 60 млн доз РКП [30]. Слід підкреслити, що всі РКП нефротоксичні і можуть викликати серйозне ускладнення – контраст-індуковану нефропатію (КІН) [1, 3, 8]. Навіть при використанні новітніх засобів ризик КІН все-таки залишається високим. Відомо, що на 1 млн обстежень реєструється 150 тис. випадків КІН [30]. При цьому, КІН посідає третє місце серед провідних причин розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) в стаціонарі і розвивається приблизно у 1–5% пацієнтів, що піддаються ендоваскулярним втручанням [3, 21, 30].

Необхідно зазначити, що частота виникнення КІН прямо пропорційна кількості попередніх чинників ризику. Зазвичай, нефротоксичність розвивається у пацієнтів з ознаками хронічної хвороби нирок (ХХН), особливо при наявності протеїнурії, трансплантації нирки в анамнезі [1], хронічної ниркової недостатності (ХНН) [30], порушеннями системної гемодинаміки або при наявності супутньої патології (цукровий діабет, мієломна хвороба, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність та ін.) [6, 8], чи конкуруючому прийомі інших нефротоксичних засобів [1, 8, 35]. Вважають, що введена доза РКП, жіноча стать та похилий вік пацієнта також являються значущими факторами ризику КІН [1, 35].

Порушення функції нирок є чутливим маркером несприятливих прогностичних наслідків, істотно збільшуючи ризик розвитку кардіоваскулярних, тромбоемболічних ускладнень, смертності, особливо, у пацієнтів групи ризику [3, 8, 41]. Так, якщо в загальній популяції частота КІН становить близько 0–5%, то у пацієнтів високого ризику – 9–40% [30, 42], а у пацієнтів зі значною попередньою дисфункцією нирок – у 50–90% випадків. У 1–6% випадків КІН потребує лікування нирково-замісною терапією (ЗНТ), що вимагає збільшення фінансових витрат на лікування пацієнтів. Дворічна тривалість життя таких пацієнтів не перевищує 19%, а летальність становить 25–71% [8, 13].

Отже, інтенсивне застосування РКП привело до швидкого зростання в популяції числа хворих з КІН. Дана патологія є загально - медичною міждисциплінарною проблемою, що має серйозні медико-соціальні та медико-економічні наслідки. Актуальність її на сьогоднішній день не викликає сумніву, тому автори статті намагались допомогти сучасному лікарю визначитись з поняттям КІН аби запобігти її розвитку, або своєчасно виявити та обрати адекватну терапію, що доможе зберегти здоров'я, життя людини та зменшити фінансові витрати держави.

Мета даної роботи – узагальнюючий аналіз даних літератури щодо проблеми контраст – індукованої нефропатії.

Основний зміст роботи

Під КІН розуміють гостре пошкодження нирок, яке виникає у відповідь на внутрішньосудинне введення РКП, при виключенні інших альтернативних причин [1, 3].

За даними літератури, роль причинного фактора в етіології КІН виконує саме застосування РКП. При цьому, факторами, які збільшують вірогідність її розвитку являються: тип РКП, обраний доступ при проведенні черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ), частота проведеного контрастування, шлях та об'єм введеного РКП [1, 3, 35]. Передусім, потрібно відмітити, що ізо- та гіпоосмолярні препарати викликають менший відсоток КІН, порівняно з високоосмолярними, при одинакових факторах ризику, наявних у пацієнта. Разом з тим, ризик розвитку ГПН різко збільшується при повторному застосуванні РКП, особливо, якщо інтервал між проведеним дослідженнями становить <48 годин, внутріартеріальному шляху введення та великому обсязі введеного РКП (застосування кожних наступних 100 мл контрасту пов'язано із підвищенням ризику нефропатії на 12%) [3, 8]. Крім того, показано, що використання променевого доступу при ЧКВ асоціюється з меньшим ризиком КІН, в порівнянні зі

стегновим доступом, що найбільш ймовірно пов'язано з меньшою частотою кровотеч, ризик яких збільшується при доступі через стегнову артерію [35, 40].

На сьогоднішній день відомі фактори ризику розвитку КІН, які можуть бути пов'язані не тільки із самим з РКП. До них відносять: жіночу стать, похилий вік, наявність коморбідної патології: ХХН, нефротичного синдрому, трансплантації нирки в анамнезі [1, 30], артеріальної гіпер- гіпотензії, серцевої недостатності (III та IV за NYHA), атопічної алергії, множинної мієломи, цукрового діабету та інших метаболічних розладів: гіперурікемії, гіперкальціємії, гіпомагніємії, гіперхолестеринемії [6, 36]. Крім того, предикторами розвитку являються захворювання пацієнта, що супроводжуються гіповолемією, з рівнем гематокриту <39% – для чоловіків і <35% – для жінок (анемія, крововтрата, цироз печінки, різні причини дегідратації організму сепсис, проноси та ін.) та гіпотензією, з рівнем систолічного артеріального тиску (АТ) <80 мм рт. ст. (інфаркт міокарда, кардіогенний шок та ін.) [3, 8, 13, 21, 26]. Необхідно відмітити, що діуретики (особливо – фуросемід), beta-блокатори, інгібітори АПФ, циклоспорин, такролімус, героїн можуть безпосередньо уражати судинну систему нирок, аміноглікозидні антибіотики, амфотерицин В, цисплатина, імуноглобуліни, манітол виявляють виражений токсичний вплив на проксимальні звивисті канальці, а нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) – на дистальні канальці нефронів [8]. Тому, супутній прийом нефротоксичних препаратів в рази підвищують вірогідність розвитку КІН, посилюючи токсичну дію РКП.

Нефротоксичність може проявлятися як унаслідок прямої взаємодії РКП із клітинами ниркових канальців [31], так і опосередковано – через зміни гемодинаміки, водно-електролітного балансу, кислотно-лужної рівноваги тощо [7, 12]. Всі механізми взаємопов'язані між собою за типом «замкненого кола». При цьому, основну роль у патогенезі КІН відіграють два механізми ушкодження клітин ниркових канальців: токсичний та ішемічний. Примітно, що КІН розвивається за досить загальним сценарієм: РКП, який пройшов через гломерулярний фільтр, не реабсорбується, а концентрується в просвіті ниркового канальця (його концентрація в 50–100 разів вища, ніж у крові) та підвищує осмолярність первинної сечі, що ініціює прямий цитотоксичний вплив на канальцевий епітелій, запускаючи процеси ушкодження клітин епітелію ниркових канальців: вакуолізацію, альтерацію, дисфункцію мітохондрій, з розвитком інтерстиціального запалення, клітинного некрозу і апоптозу [31]. Крім того, РКП володіють вазоконстикторним та гемокоагуляційним ефектами за рахунок підвищення локальної концентрації аденозину, вазопресину, ангіотензину II, допаміну-1, ендотеліну. Це призводить до порушення гемодинаміки та зміни реологічних властивостей крові, що наряду зі зниженням ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації призводить до ішемії, гіпоксії канальцевого епітелію, його злущування у просвіт канальця з розвитком ГПН [1, 13, 42]. Тому, підвищена в'язкість контрастної речовини і зростаюча під його впливом агрегація еритроцитів ще більше зменшує кровотік в нирці, підсилює ішемію і пошкодження її тканини та посилює наслідки ГПН [32]. Особливо швидкий темп розвитку КІН характерний для пацієнтів групи ризику, ймовірно, за рахунок приєднання інших патогенетичних механізмів. При цьому, нефротоксична дія ліків, наявність гемодинамічних (гіпотонія, гіповолемія, зниження хвилинного викиду лівого шлуночка (35% і менше) тощо) та метаболічних порушень посилюють ушкодження паренхіми нирок, сприяють зниженню ефективного фільтраційного тиску крові, зниженню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), розвитку азотемії та стабілізації патологічних змін в нирках і органах серцево-судинної системи. Дані обставини сприяють розвитку розгорнутої клінічної картини КІН та розвитку коморбідності.

Клінічна картина КІН є досить різноманітною: від безсимптомної гіперкаліємії, що може стати причиною зупинки серця, до розвитку – ГПН, яке характеризується гострим пригніченням функцій нирок із азотемією (підвищення концентрації сироваткового креатиніну (СК) більш ніж на 25% або на 0,5 мг/дл – 0,044 ммоль/л, у порівнянні з початковим показником [25] та тяжкими гемодинамічними і метаболічними порушеннями [2]. Як правило, цей ятрогенний патологічний стан розвивається впродовж 1–7 діб, після застосування РКП і триває не менше 24 годин.

Таблиця 1 – Стадії гострого пошкодження нирок

Стадія	Креатинемія	Діурез
1	Підвищення у 1,5–1,9 рази, в порівнянні з вихідною концентрацією, або ≥0,3 мг/дл (≥26,5 ммоль/л)	<0,5 мл/кг/год протягом 6–12 год
2	Підвищення у 2,0-2,9 рази, в порівнянні з вихідною концентрацією	<0,5 мл/кг/год протягом ≥12 год
3	Підвищення у 3 рази, в порівнянні з вихідною концентрацією, або креатинемія ≥4,0 мг/дл (≥353,6 ммоль/л), або початок замісної ниркової терапії	<0,3 мл/кг/год протягом ≥24 год або анурія протягом ≥12 год

До 2011 р. при гострму пригніченні функцій нирок використовували термін гостра ниркова недостатність (ГНН). Критеріями її оцінки являлась стадійність клінічних проявів. При цьому, виділяли 4 стадії: початкову, олігоанурії, поліурії, відновлення діурезу та одужання. Проте, такий підхід до поняття ГНН не давав уявлення про ступінь і швидкість ураження нирок і науковці ввели новий термін «гостре пошкодження нирок» [13, 16]. В 2012 р. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [33] визначив критерії ГПН (**табл. 1**).

При визначенні принципів стратифікації тяжкості ГПН необхідно враховувати вихідний рівень функціональної здатності нирок. У певної кількості пацієнтів «базальний» рівень СК та ШКФ є невідомими. В якості такого «стартового» рівня ШКФ було прийнято її значення 75 мл/хв/м^2 і розрахована величина відповідно для різного віку та статі [22, 23] (**табл. 2**).

Протягом багатьох десятиліть для оцінки функції нирок використовували визначення креатиніну та сечовини в сироватці крові. Однак, ці показники не достатньо чутливі при швидко наростаючих змінах ниркових функцій та можуть бути пов'язані з екстраренальними причинами. У зв'язку з цим, останніми роками широко дискутується питання нових біомаркерів ушкодження нирок. За місцем, характером синтезу біомаркери поділяються на канальцеві та клубочкові, конституційні та індуцибельні. Досліджені кілька перспективних біомаркерів тубулярного пошкодження і при КІН (**табл. 3**).

Ефективними біомаркерами для діагностики КІН на сьогоднішній день визнані плазмовий n-ацетил-β-глюкозамін (pNGAL) і плазмовий цистатин С (pCysC) [5, 11].

До того ж, згідно проекту настанови «Хронічна хвороба нирок: основні положення, визначення, діагностика, скринінг, підходи до профілактики та лікування», визначення pCysC рекомендовано використовувати також для підтвердження наявності ХХН у дорослих хворих із ШКФ 45–59 мл/хв. / 1,73 м^2, які не мають інших маркерів ураження нирок. За результатами дослідження, якщо рШКФц/ рШКФк-ц <60 мл/хв. / 1,73 м^2, то діагноз ХХН підтверджується і такі хворі можуть бути віднесені до групи ризику КІН [15].

Ще одним маркером, який знаходить все більше застосування є асоційований з желатиназою нейтрофілів ліпокалін, а саме желатиназний ліпокалін 2 (сидерокалін) NGAL. Досліджено, що при ішемічному та токсичному пошкодженню нирок експресія NGAL значно збільшуєтьтся та росте его екскреція з сечею, випереджаючи на 24–48 годин підвищення концентрації СК. В ранній діагностиці КІН NGAL не мав переваги перед СК, але показав гарну дискримінаційну здатність в прогнозуванні потреби в ЗНТ [5, 11, 32].

Таблиця 2 – Вихідний рівень сироваткового креатиніну (мкмоль/л), відповідно до величини ШКФ 75 мл/хв/м^2

Вік, роки	Чоловіки	Жінки
20–24	115	88
25–29	106	88
30–39	106	80
40–54	97	80
55–65	97	71
>65	88	71

Значна вартість даних методик звісно обмежує їх широке застосування. В даний час продовжується інтенсивний пошук молекул, які можна було б використовувати в якості клінічних біомаркерів КІН.

Дослідження показали, що частота КІН прямо пропорційна кількості попередніх чинників ризику, а виникнення КІН після застосування РКП – істотно збільшує ризик інших ускладнень, смертності і, відповідно, фінансових витрат. Тому, для її профілактики рекомендують проводити оцінку ризику її розвитку. Водночас, насьогодні відсутня загальноприйнята валідна методика визначення ризику розвитку КІН для всієї популяції пацієнтів, крім пацієнтів, кардіологічного профілю. Як інструмент визначення ризику КІН при коронароангіографії і / або ЧКВ актуальним є використання шкали Mehran (в модифікації B. Barrett і P. Parfrey) [35, 37]. Це, так звана, бальна оцінка ступеня ризику КІН перед проведенням ендоваскулярних процедур (**табл. 4**).

Таблиця 3 – Характеристика маркерів тубулярного пошкодження

Біомаркери	Молекулярна вага (кД)	Точка примінення	Значний приріст у пацієнтів з КІН
pNGAL	25	Дистальні та збиральні канальці	2 год.
pCysC	13	Нефрон та проксимальні канальця	8 год.
uNGAL	25	Дистальні та збиральні канальці	2 год.
uIL-18	18	Дистальні канальці	8 год.
uL-FABP	14	Проксимальні канальці	24 год.
ubNAG	130	Проксимальні канальці	24 год.

Примітки: pNGAL- n –ацетил-β-глюкозамін плазми, pCysC – цистатин С плазми, сечовий uIL-18 – інтерлейкін, uL-FABP – сечовий білок, що зв'язує жирні кислоти, ubNAG – сечова N-ацетил- β-глюкозамінідаза.

Таблиця 4 – Шкала ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії (по Mehran)

Фактори ризику	Кількість балів
Систолічний АТ < 80 мм.рт.ст. не менше 1 години, який потребує підтримуючої терапії	5
Використання внутрішньоаортальної балонної контрпульсації	5
Застійна серцева недостатність (3–4 ФК за NYHA)	5
Набряк легень в анамнезі	5
Вік більше 75 років	4
Гематокрит: у чоловіків <39%; у жінок <36%	3
Цукровий діабет	3
Об'єм контрасту, що буде введений	1 бал за кожні 100 мл
Кліренс креатиніну сироватки крові:	
60–40 мл/хв	2
40–20 мл/хв	4
< 20мл/хв	6

Категорія ступеня ризику КІН (по Mehran) визначається на підставі сумарної оцінки балів: низький ризик – загальна кількість балів <6 (ризик розвитку КІН 7,5%); помірний ризик – загальна кількість балів 6–10 (ризик розвитку КІН 14%); високий ризик – загальна кількість балів 11–16 (ризик розвитку КІН 26%) та дуже високий ризик – загальна кількість балів >16 (ризик розвитку КІН 57%).

Необхідно відмітити, що імовірність ГПН зростає зі збільшенням сумарного балу ризику. Так, при низькому ступеню ризику (СР) – ризик КІН становить – 7,5, а ризик діалізу (РД) – 0,04%; при помірному СР – ризик КІН – 14,0, а РД – 0,12%; при високому СР – ризик КІН – 26,1, РД – 1,09%, а серед пацієнтів з дуже високим СР – 57, РД – 12,8% [8].

Автором виділені певні фактори ризику розвитку КІН [36]. До таких факторів, які неможливо модифікувати відносять: артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, вік більше 75 років, вихідний рівень СК, фракцію викиду лівого шлуночка 35% і менше, ХХН, ХНН, застійну серцеву недостатність та ін. Цю шкалу доповнили B. Barrett и P. Parfrey модифікуючими факторами ризику, які пов'язані, як із пацієнтом, так - із процедурою. Сюди відносяться: обсяг рентген-контрастного препарату, його осмолярність, прийом нестероїдних протизапальних засобів та інших нефротоксичних препаратів, наявність у хворого гіпотензії, анемії, крововтрати, дегідратації [21].

За рекомендаціями Європейської спілки урогенітальної радіології (ESUR), наявність ушкодження нирок (рівень СК > 120 мкмоль/л; ШКФ < 50 мл/хв/1,73 м^2) і цукрового діабету пов'язана з високим ризиком КІН після застосування РКП, як і поєднання трьох і більше станів. Примітно, що у категорію найбільш високого ризику розвитку КІН потрапляють пацієнти із захворюваннями нирок, що мають підвищений рівень СК, а також - хворі на цукровий діабет, особливо, у похилому віці [14, 28, 30, 38].

До незалежних предикторів розвитку КІН, при проведенні рентгенохірургічних втручань, відносять як оцінку розвитку КІН, за шкалою Mehran, так і оцінку виникнення кровотечі по BARC [4, 10, 31, 35, 36].

У більшості випадків рентген-контрастне дослідження (РКД) є запланованою процедурою, тому клінічна значимість проблеми пошкодження нирок може бути зведена до мінімуму. Для цього необхідно виявити пацієнтів групи ризику, оцінити ступінь ризику/користі при виборі найбільш інформативного і безпечного методу дослідження, своєчасно провести корекцію модифікуючих факторів ризику та профілактичні заходи [1, 3].

Іншою проблемою у плані КІН є амбулаторні пацієнти, які проходять обстеження із введенням РКП. Зазвичай вони мають рівень КС нижчий за 120 мкмоль/л, що дає змогу лікарю відділення променевої діагностики провести обстеження. Проте деякі з них мають і фактори ризику, і дефіцит часу на відміну потенційно нефротоксичних препаратів та проведення профілактичних заходів (їх слід здійснювати протягом попередніх 12 год.). До того ж, ці пацієнти після обстеження опиняються поза полем зору клініциста, настороженого саме в плані розвитку КІН. У кращому випадку лікар, який призначає пацієнту обстеження амбулаторно (або в комерційних медичних центрах), на наступній, після обстеження консультації, можливо, і спитає в нього про діурез, проте навряд чи поцікавиться рівнем креатиніну та темпом діурезу протягом 3, а тим більше, 7 діб (відповідно до критеріїв ГПН) після діагностичної процедури [13]. Тому, виявлення факторів ризику КІН, ретельна підготовка пацієнта до процедури та відповідний моніторинг після обстеження являються обов'язковими профілактичними заходами.

Пацієнти з нормальною нирковою функцією та відсутністю визнаних факторів ризику КІН не потребують профілактичних втручань перед РКД.

У пацієнтів із наявністю факторів ризику КІН проводиться їх бальна сумарна оцінка та з'ясовується співвідношення ризик/користь обстеження. У пацієнтів із високим ризиком КІН використовуються альтернативні візуалізуючі методи діагностики за умови, що вони можуть забезпечити необхідну інформативність [13, 25]. При неможливості використання альтернативних методів проводиться модифікація факторів ризику та відповідна передпроцедурна фармакологічна підготовка.

До модифікації факторів ризику відносять [8, 14, 19]:

- виведення з циркуляторного колапсу до отримання темпу діурезу 1 мл/кг/год.;
- корекцію електролітних розладів, особливо гіпомагніємії;
- відміну за 3–4 доби до планового рентгенконтрастного обстеження (якщо це не погіршить перебіг захворювання) потенційно нефротоксичних препаратів: нестероїдних протизапальних засобів, аміноглікозидів, цисплатіну, циклоспоріну А, амфотеріцину В, інгібіторів кальцинейріну, діуретиків, інгібіторів АПФ і БРА II та ін.;
- відміну метформіну за 1 добу до та – на 2–3 доби після обстеження з переведенням пацієнта на інсулін короткої дії, при потребі;
- корекцію анемії, з досягненням цільового рівня гемоглобіну вище 100 г/л;
- гідратація.

Зазвичай гідратація виконується за допомогою катетеризації периферійної артерії, зі швидкістю інфузії 1 мл/кг/год, протягом 12 годин до – і після проведення РКД (коронароангіографії тощо). З цією метою використовується ізотонічний фізіологічний розчин (0,9% NaCl), проте можливе застосування бікарбонату натрію (NaHCO2 1,4% або NaHCO3 154 до 166 мг-екв/л), який зменшує вироблення вільних радикалів, знижує кислотність і прояви окисного стресу на рівні збірних трубочок. Результати досліджень, що порівнювали ефективність фізіологічного розчину та бікарбонату натрію досить протиречиві [24].

Серед інших профілактичних засобів мала підґрунтя теорія застосування ішемічного прекондиціонування, згідно з якою можливо було попередити як ураження нирок у пацієнтів з високим ризиком розвитку КІН, так і частоту серцево-судинних ускладнень. Воно проводилось за допомогою нагнітання повітря в манжету і подальшого здування в режимі трьох циклів, по 5 хвилин відповідно, проведене перед КАГ. Але даний метод не набув широкого застосування.

Застосування *N-ацетилцистеїну* та *ліпокаліну* після коронароангіографії або периферійної ангіографії у дослідженні ACT (Randomised Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial) за участю 2308 пацієнтів з одним і більше факторами ризику розвитку КІН не показали позитивного впливу на частоту розвитку КІН [18, 29]. Згідно з рекомендаціями Американського кардіологічного товариства 2011 року ацетилцистеїн не рекомендований для профілактики КІН у пацієнтів з нестабільною стенокардією [17].

В огляді Zhang et al. повідомляється, що терапія *статинами*, тривалістю більше одного тижня знижувала ризик розвитку КІН ($p < 0,05$), в той час як більш короткі курси з високими дозами статинів такого ефекту не показали. Ці результати повинні інтерпретуватися з обережністю, в зв'язку з неоднорідністю застосування статинів в схемах лікування (різні види статинів, дози і тривалість лікування) [43].

Застосування *вазодилятаторів*, які покращують нирковий кровообіг, наприклад, інфузія 20 нг/кг/хв простагландину E_1 – сприятливо впливає на рівень креатиніну після коронарографії, але збільшення дози препарату не призводить до позитивного ефекту за рахунок, ймовірно, зниження системного артеріального тиску [34].

Низькі або «ниркові» дози *дофаміну* (0,5–2,5 мкг/кг/хв) також запропоновані для профілактики КІН, завдяки здатності дофаміну збільшувати кровотік в нирках і ШКФ за допомогою вазодилятації ниркових судин, поліпшення функції канальців і збільшення серцевого викиду [31].

При короткостроковому використанні *антагоністів кальцію* для профілактики КІН виявлені суперечливі результати: тільки в одному дослідженні була показана їх ефективність, в той час як в інших дослідженнях позитивного результату не виявлено [3, 23, 41, 42].

В огляді Patel et al. (2011) відображені суперечливі коротко- і довгострокові результати використання *інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту* з метою впливу на частоту розвитку КІН [39].

Важливим елементом профілактики КІН є зменшення обсягу введеного контрастного препарату. Особливе значення це має для пацієнтів з початковим підвищенням рівню креатиніну та іншими ознаками порушення функції нирок [20].

Рекомендована максимальна кількість РКП для введення при нормальній нирковій функції розраховується за формулою: Макс. обсяг КВ в мл = вага (в кг) х 5, а при нирковій дисфункції: Макс. обсяг КВ в мл = кліренс креатиніну (мл/хв) х 5.

Тому, на підставі даних багатьох досліджень [3, 10, 16, 23, 27] для профілактики КІН не рекомендується використання наступних препаратів та методів (тому, що їхня ефективність не доведена): антагоністів аденозину, селективних агоністів допамін-1 рецепторів, блокаторів кальцієвих каналів, блокаторів допаміну, передсердного натрійуретичного пептиду, блокаторів рецепторів ендотеліну, простагландину Е1, превентивного гемодіалізу.

Таким чином, за сучасними уявленнями [3, 10, 23, 24, 33] передпроцедурні методи профілактики КІН повинні включати:

1. Відміну нефротоксичних препаратів за 3 доби до процедури;
2. Відміну нефротоксичних препаратів за 3 доби до процедури;
3. Застосування контрастного препарату ізо- або гіпоосмолярного із розрахунком мінімально ефективного обсягу препарату;

4. Визначення креатиніну, сечовини, електролітів за 3–4 доби до та протягом 48–72 год. після обстеження;
5. Гідратацію 0,9% NaCl або 4% бікарбонатом натрію довенно 1 мл/кг/год. протягом 6–12 год. перед процедурою і протягом 12–24 год. після неї;
6. Призначення N-ацетилцистеїну 600 мг (1200 мг – при хронічній хворобі нирок та цукровому діабеті) перорально 2 рази на добу, перед процедурою та в день процедури або 150 мг/кг довенно протягом 5 год.;
7. Рекомендується використовувати низько- або ізоосмолярні рентгенконтрасні засоби останніх поколінь та, при можливості, використовувати мінімально необхідні дози.

Заключення. Отже, контраст-індуковане гостре пошкодження нирок хоч і являється серйозним, прогностично несприятливим ускладненням проведеного рентгено-контрастного дослідження, проте є досить прогнозованим захворюванням.

Таким чином, для зменшення ризику розвитку КІН, слід використовувати РКП з низькою осмолярністю, в'язкістю, концентрацією та мінімальним вмістом йоду. При цьому, необхідно дотримуватись, по крайній мірі, 1-тижневого інтервалу між двома рентгенконтрасними дослідженнями. А, враховуючи наявність критичних точок підвищення креатиніну сироватки крові через 24–72 год. після проведення рентген-контрасного дослідження, потрібен обов'язковий моніторинг даного біохімічного маркеру в ці терміни.

Пацієнти з високими ризиками виникнення КІН, в обов'язковому порядку, повинні підлягати ретельній підготовці до процедури та консультації у лікаря-нефролога.

Так, як КІН має серйозні прогностичні наслідки, які пов'язані як зі збільшенням тривалості перебування пацієнта в стаціонарі, незворотніми змінами у нирковій тканині, що потребують замісної екстракорпоральної терапії, так і з більшою частотою серцево-судинних та неврологічних катастроф, фатальних подій. Тому, профілактика розвитку КІН, своєчасне виявлення та вибір адекватної терапії у випадку розвитку захворювання, зможе зберегти не тільки здоров'я, а і – життя людини.

Перспективи подальших досліджень. Незважаючи на запропоновані методики діагностики, профілактики та лікування КІН, на сьогоднішній день проблема даного ускладнення залишається не вирішеною. Не викликає сумнівів необхідність подальших клінічних досліджень для визначення ефективних заходів профілактики контраст-індукованої нефропатії.

References

1. Vatutin NT, Zinkovich MI. Kontrast-indutsirovannaya nefropatiya (obzor literatury i sobstvennye dannye). *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2015; 19 (2/74): 220-5. [Russian]
2. Vatutin NT. *Neotlozhnaya kardiologiya*. Donetsk: FO-P; 2011. 236 s. [Russian]
3. Volgina GV. Kontrast-indutsirovannaya nefropatiya: patogenez, faktory riska, strategiya profilaktiki. *Nefrologiya i dializ*. 2006; 8 (2): 176-83. [Russian]
4. Guskova EV. *Faktory, opredelyayushchie bezopasnost dvoynoy antitrombotsitarnoy terapii posle planovykh chreskozhnykh koronarnykh vmeshatnlstv :* dis. … kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). M; 2016. 159 s. [Russian]
5. Dunaeva AR, Shcherbakova AS, Khafizov TN, i dr. Kontrast-indutsirovannaya nefropatiya pri koronaroangiografii. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 3 (79): 35-40. [Russian]
6. Dundua DP, Babunashvili AM, i dr. Sravnenie rentgenokontrastnykh preparatov po nefrotoksichnosti: rezultaty randomizirovannogo issledovaniya. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsionnoy kardioangiologii*. 2010; 20: 26-33. [Russian]
7. Zerbino DD. *Khimicheskie bolezni. Likuvannya ta diagnostika*. 2003; 4: 10-3. [Russian]
8. Ivanov DD, Korzh OM. *Nefrologiya v praktitsi simeynogo likarya*: navch-metod posibnik. 3-e vid, pererobl. Donetsk: Vidavets Zaslavskiy OYu, 2014. s. 366-9; 394-405. [Ukrainian]
9. Kitayev VM, Kitayev SV.Rentgenkontrastnye preparaty: diagnosticheskaya effektivnost i bezopasnost. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2001; 2: 115-20. [Ukrainian]
10. Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV, i dr. Klinicheskie rekomendatsii «Serdechno-sosudistyy risk i khronicheskaya bolezn pochek: strategii kardio-nefroprotektsii». *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014; 8 (112): 7-37. [Russian]
11. Kolesnikov SV, Borisov AS. Biomarkery ostrogo pochechnogo povrezhdeniya: klinicheskie aspekty. *Nefrologiya i dializ*. 2013; 15 (3): 184-90. [Russian]
12. Kutsenko SA. *Osnovy toksikologii*. Sankt-Peterburg, 2002. 119 s. [Russian]
13. Mikhalchenko OM, Stelmashchuk VP. Kontrast-indukovana nefropatiya. Faktori riziku. Kriteriyi diagnostiki. Profilaktika. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2013; 3 (27): 68-74. [Ukrainian]
14. *Nefrologiya: nats rukovodstvo*. Glavnyy redaktor NA Mukhin; otvetstvennyy redaktor VV Fomin; Nauchnoe obshchestvovo nefrologov Rossii, Assotsiatsii med obshchestv po kachestvu. M: GEOTAR-Media, 2009. 716 s. [Russian]
15. Proekt *Nastanova: khronichna khvoroba nirok, osnovni polozhennya, viznachennya, diagnostika, skrining, pidkhodi do profilaktiki ta likuvannya*. Robocha grupa Ukrayinskoyi asotsiatsiyi nefrologiv. Kiyiv, 2017. 46 s. [Ukrainian]

16. Semidotskaya ZhD, Chernyakova IA, Pionova EN, i dr. Ostroe povrezhdenie pochek: sovremennyy vzglyad na problemu. *Skhidnoyevropeyskiy zhurnal vnutrishnoyi ta simeynoyi meditsini*. 2017; 1: 10-6. [Russian]
17. Non-ST- Elevation Myocardial Infarction. ACCF 2011/ AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina. *Circulation*. 2011; 123: 2039-40.
18. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011; 124 (11): 1250-9. PMID: 21859972. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038943
19. Agrawal M, Stouffer GA. Contrast-induced nephropathy after angiography. *Am Med Sci*. 2002; 323 (5): 252–5. https://doi.org/10.1097/00000441-200205000-00004
20. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003; 348 (6): 491-9. DOI: 10.1056/NEJMoa021833
21. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Engl J Med*. 2006; 354 (4): 379–86. PMID: 16436769. DOI: 10.1056/NEJMcp050801
22. Bellomo R, Ronco C, kellum JA, et al. Acute renal failure — definition, outcome, measures, animae models, fluid therapy and information technology needs: The second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2008; 8 (4): 204-12. PMID: 15312219. PMCID: PMC522841. DOI: 10.1186/cc2872
23. Bouman C, Kellum JA, Levin N. Definition of acute renal failure. Acute Dialisis Quality Initiative. *2nd International Consensus Conference, National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification*. 2002; 39 (Suppl 1): 1-266.
24. Budhiraja P, Chen Z, Popovtzer M. Sodium bicarbonate versus normal saline for protection against contrast nephropathy. *Ren Fail*. 2009; 31 (2): 118-23. PMID: 19212908. DOI: 10.1080/08860220802599239
25. Caruso M, Balasus F, Incalcaterra E, Ruggieri A, Evola S, Fattouch K, Bracale UM, Amodio E, Novo G, Andolina G, Novo S.. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in simple lesions: risk factors and incidence are affected by the definition utilized. *Intern Med*. 2011; 50 (9): 983-9. PMID: 21532220. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4976
26. Cowburn PJ, Patel H, Pipes RR, Parker JD. Contrast nephropathy post cardiac resynchronization therapy: an underrecognized complication with important morbidity. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7 (5): 899-903. PMID:15919239. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.023
27. Cox CD, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44: 327–37. PMID: 15051739. DOI: 10.1177/0091270004263466
28. Detrenis S, Meschi M, Bertolini L, Savazzi G. Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast nephropathy after angiographic procedures? *J Vasc Interv Radiol*. 2007; 18 (2): 177-85. PMID: 17327549. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2006.12.009
29. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado César LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (7): 1803-7. PMID: 15128882. https://doi.org/10.1093/ndt/gfh261
30. The ad-hoc working group of ERBP: Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, Van Biesen W. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (12): 4263–72. PMCID: PMC3520085. doi: 10.1093/ndt/gfs375
31. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005; 172 (11): 1461-71. PMID: 15911862. PMCID: PMC557983. DOI: 10.1503/cmaj.1040847
32. Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies. *Crit Care Nurse*. 2013; 33 (1): 37-46. PMID: 23377156. DOI: 10.4037/ccn2013680
33. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2 (1). Available from: www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines.
34. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Mödder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (1): 43-9. PMID: 10607766. https://doi.org/10.1093/ndt/15.1.43
35. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 7: 1393-9. PMID: 15464318. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
36. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006; 100: 11-5. PMID: 16612394. DOI: 10.1038/sj.ki.5000368
37. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet.* 2013; 382 (9906): 1714-22. PMID: 24004642. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1
38. Jaipaul N, Manalo R, Sadjadi SA, McMillan J. Obesity is not associated with contrast nephropathy. *J Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6: 213-7. PMID: 20526376. PMCID: PMC2878954. https://doi.org/10.2147/TCRM.S10198
39. Patel K, King CA, Jovin IS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011; 12 (2): 90-3. PMID: 21421186. DOI: 10.1016/j.carrev.2010.01.002

40. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2008; 40 (3): 749-55. PMID: 18438718. DOI: 10.1007/s11255-008-9368-1
41. Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008; 3 (1): 263–72. PMID: 18178787. DOI: 10.2215/CJN.03690907
42. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006; 113 (14): 1799-806. PMID: 16606801. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595090
43. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B. Statins for the prevention of contrast induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2011; 33 (4): 344-51. PMID: 21430372. DOI: 10.1159/000326269

УДК 616.61-073.75

ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ВОПРОСОВ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Пустовойт А. Л., Ярмола Т. И., Талаш В. В., Ткаченко Л. А., Кострикова Ю. А.

Резюме. Авторами проведен обобщающий анализ данных литературы по проблеме контраст-индуцированной нефропатии. При определении принципов стратификации тяжести острого повреждения почек необходимо учитывать исходный уровень функциональной способности почек. В категорию наиболее высокого риска развития контраст-индуцированной нефропатии попадают пациенты с заболеваниями почек, имеющих повышенный уровень сывороточного креатинина, а также больные сахарным диабетом, особенно в пожилом возрасте. В большинстве случаев рентгенконтрастное исследование является запланированной процедурой, и клиническая значимость проблемы повреждения почек может быть сведена к минимуму при выявлении пациентов группы риска, оценке степени риска/пользы при выборе наиболее информативного и безопасного метода исследования, своевременной коррекции факторов риска, подлежащих модификации и проведении профилактических мероприятий.

Ключевые слова: рентген-контрастные препараты, контраст-индуцированная нефропатия, острое повреждение почек, факторы риска.

UDC 616.61-073.75

Studying the Main Issues of Contrast-Induced Nephropathy (Review of Literature)

Pustovoyt A. L., Yarmola T. I., Talash V. V., Tkachenko L. A., Kostrikova U. A.

Abstract. The authors carried out a general analysis of literature data on the problem of contrast-induced nephropathy. On modern presentations pre-procedural methods of prophylaxis contrast-induced nephropathy must include: Abolition of nephrotoxic preparations a 3 twenty-four hours prior to procedure. Application of contrasting preparation of izo- or hypoosmolary is with a calculation minimum of effective volume of preparation.

Materials and Methods. We carried out determination of kreatinine, urea, electrolytes 3-4 twenty-four hours prior to and during 48-72 hours after an inspection. Hydratation of 0,9% of NaCl or 4% bicarbonate of natrium intravenous 1 ml/kg/hour during 6-12 hours before procedure and during 12-24 hours after it. Setting of N- of acetylcystein is 600 mgs (1200 mgs – at chronic illness of kidneys and diabetes mellitus) perorally 2 times on twenty-four hours, before procedure and in the day of procedure or 150 mg/kg intravenous during 5 hour it is recommended to use low or izoosmolary X-ray contrast facilities of the last generations and, at possibility, to use necessary doses minimum.

Results and Discussion. Thus, contrast-induced sharp damage of kidneys is serious, prognostic unfavorable complication undertaking an X-ray contrast study, however is prognostic enough disease.

During the determination of stratification severity of acute kidney injury it is necessary to take into account the initial level of kidneys functional ability. In the category of highest risk for contrast-induced nephropathy get patients with kidney disease have elevated levels of serum creatinine, as well as people with diabetes mellitus, especially in the elderly. In most cases, an X-ray contrast test is a planned procedure and the clinical significance of the kidney damage problem can be minimized in identifying patients at risk, assessing the risk / benefit in choosing the most informative and safe research method, correcting the risk factors, provided to modification and implementation of preventive measures.

Keywords: X-ray contrast preparations, contrast-induced nephropathy, acute renal damage, risk factors.

Стаття надійшла 09.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНИТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs03.02.217
УДК 378.147:004:616.31-089.23

Бєліков О. Б., Левандовський Р. А., Бєлікова Н. І.

ВИКОРИСТАННЯ ВІДЕОМАТЕРІАЛІВ В НАВЧАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ НА КАФЕДРІ ОРТОПЕДИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці,Україна

belikovsasha@ukr.net

Викладання навчальних дисциплін у вищому навчальному закладі передбачає ілюстрації і демонстрації схем предметів, явищ і процесів в зручній формі для їх розумового та зорового сприйняття за допомогою сучасних технічних засобів навчання. Проводився аналіз сприйняття студентами двох методик відеодемонстрації під час читання лекцій: оглядова - на початку лекції і в кінці її; під час проведення практичних занять: коли відеофільм переглядають повністю і коли – фрагментарно. Сучасним студентам вже нецікаві традиційні лекції і вони віддають перевагу більш інтерактивним засобам навчання. В організаційно-вступній частині лекції демонстрація відеоматеріалів вважається дієвим засобом підготовки аудиторії до сприйняття складної теми, загострення уваги на актуальності питань, які розглядатимуться, тобто формуванню мотивації глибокого сприйняття до вивчення теми. Застосування відеоматеріалів в кінці лекції дозволяє систематизувати та закріпити навчальний матеріал, впливає на загострення уваги слухачів на ключових моментах. Використання відеоматеріалів під час проведення практичних занять дозволяє, на думку викладачів, підвищити рівень успішності і якості навчання. Методика демонстрації на практичних заняттях відеофільмів повністю, але не більше 20-30 хвилин за часом, найбільш ефективна у студентів 3 курсу стоматологічного факультету. Для кращого запам'ятовування побаченого рекомендується використовувати «стоп-кадр». Методика демонстрації відеофільмів фрагментарно найбільш ефективна у студентів 4 курсу та випускного курсу стоматологічного факультету. Для більш зручного сприйняття матеріалу на кафедрі створена відеотека з записами фрагментів із тематики навчального предмета.

Ключові слова: навчальний процес, лекції, практичні заняття, відеоматеріали, ортопедична стоматологія.

Вступ. Реалізація освітніх завдань під час викладання будь-якого навчального предмета та його ефективність значною мірою залежать від умов, що створюються для пізнавальної діяльності. Викладання навчальних дисциплін у вищому навчальному закладі передбачає ілюстрування та демонстрування схем предметів, явищ і процесів у зручній для розумового та зорового їх сприйняття формі за допомогою сучасних технічних засобів навчання. Ці засоби навчання та наочності дозволяють не тільки доповнювати словесну інформацію викладача, але і самі виступають носіями змістовних повідомлень [4, 8].

Відомо, що наочні засоби навчання за умов їх доцільного використання в навчальному процесі сприяють ефективному вирішенню основних завдань освіти та професійного становлення майбутніх фахівців, зокрема [5]:

- забезпечують студентів новою і достовірною інформацією про явища і процеси, які вивчаються;
- пояснюють у динаміці принципи та дії складних механізмів;

- навчають алгоритму виконання різних видів діяльності;
- задовольняють бажання та інтереси студентів;
- забезпечують контроль і корекцію знань, умінь і навичок, мають ефективний зворотний зв'язок.

Більшість викладачів мають бажання використовувати новітні технології, тому що вбачають в них потенціал, але багатьом з них потрібно заохочення, щоби вкладати свій дорогоцінний час, який потрібен для подальших змін. Вони розуміють, що можливості, які з'являються в результаті використання сучасних технологій, спочатку роблять завдання більш важкими та на них потрібно витратити багато часу. Але потім це стає тією інвестицією, яка покриває всі витрати значною мірою у довгостроковій перспективі і робить викладача більш продуктивним, креативним і гнучким у своїй професії [4].

Підбір методики викладання для більш ефективної наочності і сприйняття студентами був проаналізований в роботах американського педагога Едгара Дейла [7]. Він придумав так званий «конус навчання», в якому демонструється важливість різних інструментів викладацької діяльності, збудованих в міру їх значимості в пірамідальному вигляді. На піку навчання в конусі Е. Дейла знаходиться читання і слухання (як здатність визначати, перераховувати, описувати і пояснювати інформацію). Але ці компоненти дають засвоєння лише 10% матеріалу. Нижче йде погляд на малюнок, перегляд відео, наочна демонстрація, спостереження за конкретними діями, тобто фактори до запам'ятовування, які засвоюються від 20 до 50%. Ще нижче конус містить у собі участь в екскурсії, виступ з промовою – запам'ятовуються на 70%. Нарешті, фундаментом конуса навчання є театральний виступ, імітація реальної діяльності і виконання реальної дії, що належить до засвоєння на 90% [7].

Треба зазначити, що застосування на занятті відеороликів сприяє розвитку різних сторін психічної діяльності студентів, і перш за все, уваги й пам'яті. Під час перегляду в навчальній аудиторії виникає атмосфера спільної пізнавальної діяльності. У цих умовах навіть неуважний студент стає уважним, а мимовільна увага переходить у довільну. Тобто використання різних каналів надходження інформації (слуховий, зоровий, моторне сприйняття) позитивно впливає на міцність фіксації матеріалу [1, 2, 5].

Специфіка предмету «Ортопедична стоматологія» потребує від майбутнього лікаря не тільки відмінних теоретичних знань та клінічного мислення, але і знань матеріалознавства, загальної механіки, хімії та конструкцій зубних протезів [6]. Тому результатом викладання цієї дисципліни є наявність великої кількості практичних навичок, як клінічних, так і лабораторних (технічних), які мають бути відпрацьовані на практичних заняттях для кращого сприйняття матеріалу. За допомогою фантомів щелеп студенти мають змогу відпрацьовувати препарування зубів, отримання відбитків, креслення майбутньої конструкції, відтворення воскової репродукції майбутнього зубного протеза й інше, а в умовах зуботехнічної лабораторії - можливість виготовити готову конструкцію або окремий етап її виготовлення.

Але брак тематичних пацієнтів, недостатнє матеріальне забезпечення навчального процесу потребує для кращої наочності більш яскравого і ефективного зорового сприйняття викладеного матеріалу, а саме: застосування в навчальному процесі відеоматеріалів.

Види навчального кіно: кіно- або відеофільм, кіно- або відеокурс, кіно- або відеохрестоматія, кіно- або відеофрагмент, кінокільцівка. Характерними особливостями навчального кіно є інформаційна насиченість, сильний емоційний вплив на аудиторію, регульований темп подачі інформації з екрана, керування процесом сприйняття інформації, цілісність і завершеність [1].

Мета дослідження. Охарактеризувати ефективність різних видів відеодемонстрації під час викладання дисципліни «Ортопедична стоматологія».

Матеріали і методи. В дослідженні приймали участь студенти 3–5 курсів стоматологічного факультету ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Проводився аналіз сприйняття студентами двох методик відеодемонстрації під час читання лекцій: оглядова на початку лекції та наприкінці її; під час проведення практичних занять: коли відеофільм переглядається повністю і коли – фрагментарно.

Результати дослідження та їх обговорення. В навчальному процесі кафедри ортопедичної стоматології демонстрація навчальних відеофільмів використовується під час читання лекцій та проведення практичних занять. Демонстрація відеоматеріалів під час читання лекцій може бути побудована в організаційно-вступній частині лекції та наприкінці її.

В організаційно-вступній частині лекції демонстрація відеоматеріалів вважається дієвим засобом підготовки аудиторії до сприйняття складної теми, загострення уваги на актуальності питань, які підлягають розгляду, тобто формуванні мотивації глибокого сприйняття до вивчення теми. На цьому етапі доцільно показувати слайди із зазначеною темою і переліком питань для вивчення. Завдяки сильному емоційному впливу демонстрація відеофільмів одразу налаштовує студентів на робочий

лад, скорочує до мінімуму момент необхідної психологічної адаптації, дає зорову основу для подальших логічних пояснень викладача. Але на початку лекції треба уникати показу кадрів, що несуть значне емоційне навантаження [1].

Застосування відеоматеріалів наприкінці лекції впливає на систематизацію та закріплення навчального матеріалу, на загострення уваги слухачів на його ключових моментах або для швидкої зміни думки про неправильно засвоєний матеріал.

Отже, під час читання лекцій зі щелепно-лицевої ортопедії, ортопедичного лікування захворювань тканин пародонта, захворювань скроневонижньощелепного суглоба, протезування при повній відсутності зубів, імплантології використовуються короткі відеоролики, які дозволяють студенту більш ефективно засвоїти викладений матеріал складних патологічних станів в ортопедичній стоматології. Як наочний матеріал використовуються відеофрагменти з анатомії, біомеханіки, клінічних та лабораторних етапів виготовлення деяких ортопедичних конструкцій. Але досвід читання лекцій показує, що використання відеоматеріалів не повинно дублювати лектора, а навпаки доповнювати викладений матеріал у більш стислому, зоровому сприйнятті.

Заняття, під час яких викладач використовує відеоматеріали, своєю методикою викладання дещо відрізняються від традиційних і викладач повинен дотримуватися певних правил:

- підготувати аудиторію до сприйняття нового матеріалу;
- передбачити форму перегляду і обговорення відеоматеріалів (індивідуальну, групову чи колективну);
- визначити характер допомоги відстаючим студентам;
- використовувати підчас заняття іншізасоби навчання;
- викладач має уміти поєднувати аудіовізуальні засоби із підручником, електронними носіями та мережею Інтернет [1].

Однією з найважливіших методичних вимог є необхідність вступного і заключного слова викладача до і після демонстрації фільму або відповідного коментованого супроводу.

Отже, використовувати відеофільм можна за двома методиками: коли відеофільм переглядається повністю і коли тільки його фрагменти. Перед переглядом відеофрагменту необхідно ставити перед аудиторією певну проблему При першій методиці для організації та керівництва пізнавальною діяльністю студентів можна використовувати прийом «стоп-кадр». Його призначення – статична демонстрація явищ, об'єктів, для якісного сприймання та усвідомлення яких необхідно збільшувати тривалість їх споглядання студентами. Під час «стоп-кадру» викладач може керувати пізнавальною діяльністю студентів, акцентуючи їхню увагу на найважливіших положеннях змісту кадру, а також робити необхідні, на його думку, роз'яснення й доповнення, задавати запитання щодо сприйняття змісту. Але треба пам’ятати, що перегляд відеоролика не повинен займати більше 20–30 хвилин заняття, тому що може призвести до перенапруження зорового та слухового аналізаторів студентів і, як наслідок, до зниження працездатності в цілому. Ми вважаємо, що такий варіант демонстрування найбільш ефективний у студентів 3 курсу стоматологічного факультету при перегляді навчальних відеофільмів з клініко-лабораторних етапів виготовлення дугових протезів (в оригінальній методиці фірми Bredent із 5 частин) із обов’язковою перервою для студентів.

Друга методика передбачає перегляд окремих фрагментів. Викладачем проводиться певна робота зі студентами між окремими фрагментами або навіть виконується самостійна робота після перегляду всього відеофільму. Для більш ефективного засвоєння матеріалу практичного заняття, коли демонструється навчальний відеофільм, тривалість його показу не повинна перевищувати 7–10 хвилин. Саме за межами цього часу відеофільм перестає виконувати функцію навчання і перетворюється на показ, що має суто просвітницькі цілі. Для демонстрації нами відібрані саме такі відеоролики, а більш значні за обсягом часу поділені на фрагменти (не більше трьох частин). Для більш зручного сприйняття матеріалу на кафедрі створена відеотека із записами фрагментів за тематикою навчального предмета. Така методика відеодемонстрації найбільш ефективна для студентів 4–5 курсів стоматологічного факультету. Саме цим студентам можна окремо продемонструвати клінічні і лабораторні етапи виготовлення ортопедичних конструкцій, алгоритм послідовності дій при обстеженні, препаруванні зубів під сучасні естетичні конструкції (вініри, безметалеву кераміку), адгезивного шинування зубів, прецизійність виготовлення дугових протезів на атачментах, випадків складного щелепно-лицевого протезування, протоколів проведення імплантації тощо. Тобто, той перелік практичних навичок, які нечасто можна побачити в клініці, але потребують засвоєння і відпрацювання. Отже, застосування другої методики доцільне під час узагальнення і систематизації великих за обсягом тем [1, 5].

Як показав досвід роботи, на початкових етапах застосування відеоінформації для узагальнення й систематизації знань обидві методики можна використовувати в комплексі. Доцільність комплексності в тому, що у студентів ще недостатньо сформовані

навички та прийоми сприймання, усвідомлення й засвоєння навчальної відеоінформації з екрана телевізора або монітора комп'ютера. Обидві методики дають позитивні результати щодо підвищення рівня знань студентів.

Заключення. Використання відеоматеріалів під час читання лекцій і проведення практичних занять є дієвим заходом наочності. Сучасних студентів вже не цікавлять традиційні лекції, а вони надають перевагу більш інтерактивним засобам навчання. Використання відеоматеріалів під час проведення практичних занять дозволяє, на думку викладачів, підвищити рівень успішності і якості навчання.

References

1. Avdoshenko NV. Vykorystannia videomaterialiv pid chas vykladannia lektsiinoho materialu. *Medsestrynstvo*. 2013; 4: 41-7. [Ukrainian]
2. Babak OI, Molodan VI, Lapshyna KA, Holenko TM. Videouroky – mozhlyvist vykorystannia yak symuliatsiinoho metodu u pedahohitsi Symuliatsiine navchannia v systemi pidhotovky medychnykh kadriv: *materialy L navch-metod konf, prysviachenoi 212-i richnytsi vid dnia zasnuvannia KhNMU (Kharkiv, 30 lyst. 2016 r.)*. Kharkiv: KhNMU, 2016. s 12-4. [Ukrainian]
3. Breslavets NM. Symuliatsiine navchannia na etapi formuvannia i vdoskonalennia indyvidualnykh profesiinykh navychok u studentiv Symuliatsiine navchannia v systemi pidhotovky medychnykh kadriv: *materialy L navch-metod konf, prysviachenoi 212-i richnytsi vid dnia zasnuvannia KhNMU (Kharkiv, 30 lyst. 2016 r.)*. Kharkiv: KhNMU, 2016. s 27-8. [Ukrainian]
4. Burovytska YuM. Informatsiino-komunikatsiini tekhnolohii u vyshchykh navchalnykh zakladakh: alhorytm vprovadzhennia. *Visnyk*. 2016; 13: 23-6. [Ukrainian]
5. Gadzhieva FG, Sen'ko VI. Ispol'zovanie videourokov na zanjatijah po anatomii cheloveka v svete innovacionnyh podhodov k obucheniju. 2016. Available from: URI: http://elib.grsmu.by/handle/files/1183. [Russian]
6. Golovchenko SG, Denisenko LN, Fedotova JuM. Sovershenstvovanie obrazovatel'nyh tehnologij professional'noj podgotovki vrachej stomatologov. *Fundamental'nye issledovanija*. 2014; 10 (6): 1085–8. [Russian]
7. Dejl Jedgar. Kak jeffektivno uchit'sja? [digital resourse]. Vsestoronnee razvitie vozmozhnostej cheloveka. Available from: http://www.yugzone.ru/articles/education.htm [Russian]
8. Muhametzjanova FG, Zabirov RV, Veselovskij AA. Innovacionnaja tehnologija sub'ektno-orientirovannogo podhoda v vuze [digital resourse]. *Andreevskie chtenija: sovremennye koncepcii i tehnologii tvorcheskogo samorazvitija lichnosti*. 2016. Available from: http://dspace.kpfu.ru/xmlui/handle/net/103957 [Russian]

УДК 378.147:004:616.31-089.23

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИДЕОМАТЕРИАЛОВ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ НА КАФЕДРЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Беликов А. Б., Левандовский Р. А., Беликова Н. И.

Резюме. Преподавание учебных дисциплин в высшем учебном заведении предполагает иллюстрации и демонстрации схем предметов, явлений и процессов в удобной форме для их умственного и зрительного восприятия с помощью современных технических средств обучения. Проводился анализ восприятия студентами двух методик видеодемонстрации – во время чтения лекций: обзорная – в начале лекции и в конце ее; во время проведения практических занятий: когда видеофильм просматривают полностью и когда – фрагментарно. Современным студентам уже неинтересны традиционные лекции и они предпочитают более интерактивные средства обучения. В организационно-вступительной части лекции демонстрация видеоматериалов считается действенным средством подготовки аудитории к восприятию сложной темы, обострению внимания на актуальности вопросов, подлежащих рассмотрению, то есть формированию мотивации глубокого восприятия к изучению темы. Применение видеоматериалов в конце лекции влияет на систематизацию и закрепление учебного материала, на обострение внимания слушателей на его ключевых моментах. Использование видеоматериалов во время проведения практических занятий позволяет, по мнению преподавателей, повысить уровень успеваемости и качества обучения. Методика демонстрации на практических занятиях видеофильмов полностью, но не более 20–30 минут по времени, наиболее эффективна у студентов 3 курса стоматологического факультета. Для лучшего запоминания увиденного рекомендуется использовать «стоп-кадр». Методика демонстрации видеофильмов фрагментарно наиболее эффективна у студентов 4 курса и выпускного курса стоматологического факультета. Для более удобного восприятия материала на кафедре создана видеотека с записями фрагментов по тематике учебного предмета.

Ключевые слова: учебный процесс, лекции, практические занятия, видеоматериалы, ортопедическая стоматология.

UDC 378.147: 004: 616.31-089.23

The Use of Video Materials in the Training Process of the Orthopedic Dentistry Department

Belikov A. B., Levandovskyi R. A., Belikova N. I.

Abstract. Teaching in a higher educational institution assumes illustrations and demonstrations of schemes and objects, phenomena and processes in a convenient form for their mental and visual perception with the help of modern technical means of teaching.

Materials and methods. An analysis of students' perception of two video demonstration techniques was conducted during the lecture: a review was used at the beginning and at the end of the lecture; during the practical classes: sometimes the video is viewed fully and sometimes partially. Modern students are no longer interested in traditional lectures and they prefer more interactive learning tools. In the organizational and introductory part of the lecture, the demonstration of video materials is considered to be an effective way of preparing the audience for the perception of a complex topic, increasing attention to the relevance of the considered issues, that is motivating a deep perception of the topic.

Results and discussion. The use of video materials at the end of the lecture influences the systematization and consolidation of the educational material, the sharpening of the listener's attention at its key points. Teachers think the use of video materials during the practical classes allows increasing the level of academic achievement and quality of instruction. The video films demonstration technique in practical lessons is more effective with students of the 3rd course of stomatological faculty, but no more than 20–30 minutes at a time. For better remembering what you see it is recommended to use a "freeze frame". The technique of partial video film demonstration is most effective for students of the 4th year and the final course of the dental faculty. For better understanding of the material we created the fragments video library at the department for demonstrating them during classes.

Conclusions. Using video materials while lecturing and conducting practical classes is an effective method of visualization as modern students prefer more interactive learning tools and they are no longer interested in traditional lectures. The use of video materials during practical classes allows to increase the level of success and quality of training.

Keywords: educational process, lectures, practical exercises, video materials, orthopedic dentistry.

Стаття надійшла 25.12.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.222
УДК 616 – 07:16

Шевченко Т. М., Полушкін П. М., Гладун В. М., Гальченко Д. В., Говоруха О. Ю.

ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИЧНОЇ ЛОГІКИ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДИПЛОМНИХ РОБОТ ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ»

Дніпровський національний університет ім. О. Гончара, Дніпро, Україна

klinlab@ua.fm

Завдяки медичній логіки реалізується алгоритм діагностичного пошуку в якому лабораторні методи дослідження займають одну з вирішальних ролей. Доцільним є приділити увагу вивченню логіки лікарського мислення при підготовці лікарів-лаборантів.

Мета роботи: провести експертну оцінку та аналіз застосування медичної логіки в виконанні дипломних робот з урахуванням відповідності лабораторних тестів патогенезу захворювань та створити функціональну модель написання цих робот.

Проведена експертна оцінка 23 дипломних робот. Була розроблена бальна система оцінювання з урахуванням дотримання законів логіки відповідно до патогенезу захворювань.

За результатами державної екзаменаційної комісії 78,26% робіт отримали максимальний бал 90–100, що свідчить про раціональний підхід до написання магістерських робот з використанням функціональної моделі.

Використання розробленої функціональної моделі застосування медичної логіки при клінічних лабораторних дослідженнях захворювань, дозволило раціонально підійти до написання магістерських робот, 78,26% випадків отримали максимальний бал оцінювання – 90–100.

Ключові слова: лабораторні тести, медична логіка, патогенез.

Вступ. Для підвищення якості теоретичних знань, практичних навиків з медичних дисциплін, діагностики та лікування хвороб, важливим є освоєння та дотримання законів логіки студентами-медиками [6, 10]. Оволодіння логічною наукою майбутніми фахівцями, дасть можливість свідомо будувати напрямки міркування, уникати діагностичних помилок, вміло і ефективно обґрунтовувати думки, удосконалювати мислення при побудові діагностичних висновків, тобто поліпшити методику діагнозу. Завдяки застосуванню в медицині логічного аналізу можливо реалізувати алгоритм діагностичного пошуку в якому лабораторні методи дослідження займають одну з вирішальних ролей. Тому доцільним є приділити увагу вивченню логіки лікарського мислення і при підготовці лікарів-лаборантів [5].

Загальновідомо, що логіка – це наука, що займається вивченням методів і принципів пізнавальної діяльності людини. Логічний підхід неможливий без визначення двох рівнів пізнання: емпіричного і теоретичного. Для медицини, найбільш прийнятним є емпіричний рівень пізнання предметом якого є реальність, безпосередньо відбивана органами чуття людини. По відношенню до неї можливе спостереження, вплив на її характерні риси шляхом дослідів, експериментів. Таким чином, емпіричне пізнання дає інформацію про предмет за допомогою спостереження, досвіду, експерименту. Менш затребуваним в медицині – є теоретичний (абстрактний) спосіб пізнання який вивчає часто предмети і явища, недоступні прямому фізіологічному відбиттю. Передбачається, що мислення у медичних працівників можливо (за винятком інтуїції) тільки на основі пізнання і без нього неможливо, пізнання без відчуття і сприйняття не буває [4, 7, 11]. Для глибинного опанування предметів і явищ недостатньо одного фізіологічного сприйняття. Необхідна складніша форма пізнання – абстрактне мислення. Воно значно глибше відображає навколишній світ і його процеси. Дійсне, якщо фізіологічне пізнання відображає факти, то абстрактне мислення дозволяє визначати загальні закономірності і закони [3].

Діагностика розглядається як специфічна форма пізнання, заснована на загальних принципах теорії пізнання. Складність медичної професії полягає в тому, що пізнаючи об'єкт, тобто хворобу, клініцист повинен завжди обдумувати і міркувати, але спиратися на знання про етіологію, патогенез, клініку нозологічної форми [15]. Цілком вірогідно, що абстрактне мислення – це найважливіший інструмент для медичного працівника, що дозволяє

пізнати незвідане, відокремити правду від брехні або зробити відкриття [13]. Ядром клінічного мислення є здатність до розумової побудови синтетичної і динамічної картини хвороби, переходу від сприйняття зовнішніх проявів захворювання до відтворення його «внутрішнього» – патогенезу [1, 9, 14]. Розвиток «розумового бачення», вміння включати будь-який симптом в логічний ланцюг міркувань є необхідним для майбутнього фахівця. Для розвитку і вдосконалення лікарського мислення потрібні знання і використання законів логіки. Саме логічне мислення дозволяє підвищити якість діагностики, лікування і профілактики хвороб [2, 8].

Мета роботи: провести експертну оцінку та аналіз застосування медичної логіки в виконанні дипломних робіт з урахуванням відповідності лабораторних тестів патогенезу захворювань та створити функціональну модель написання цих робіт.

Матеріали та методи дослідження. До експертної оцінки надано 23 дипломні магістерські роботи зі спеціальної 224 «Технології медичної діагностики та лікування», теми яких пов'язані з лабораторною діагностикою певних нозологічних форм та які закінчились захистом з оцінкою 75–100 балів. Експертну оцінку проводили відповідно з тематикою дипломних робот провідні фахівці: гастроентеролог, ендокринолог, кардіолог, акушер-гінеколог, педіатр. Була розроблена бальна система оцінювання дипломних робіт з урахуванням дотримання законів логіки в лабораторних дослідженнях відповідно до патогенезу захворювань. 1 бал нараховувався у разі відсутності використання законів логіки; 2 бали – при наявності використання закону тотожності; 3 – закону достатньої обґрунтованості; 4 – тотожності та обґрунтованості; 5 – тотожності, обґрунтованості та несуперечливості.

Таблиця 1 – Результати експертної оцінки магістерських дипломних робот (у балах)

Експерт-фахівець	Кількість балів				
	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
Гастроентеролог	0	0	0	2	2
Ендокринолог	0	0	0	2	1
Педіатр	0	0	0	3	2
Кардіолог	0	0	3	4	0
Акушер-гінеколог	0	0	2	1	1
Підсумки	0	0	5	12	6

Статистичну обробку отриманих даних проведено із застосуванням табличного редактора Microsoft Excel та загальноприйнятих статистичних методів. Зміни тієї чи іншої ознаки оцінено за критерієм Ст'юдента, відмінності між показниками вважались суттєвими у разі, якщо $p<0,05$. Проведено кореляційний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати експертної оцінки дипломних робіт показали, що в більшості випадків використовувалися закони логіки в лабораторній діагностиці окремих нозологічних форм. Так у 52,17 % (n=12) робіт використаний підхід до діагностики з позиції законів тотожності та обґрунтованості з зіставленням лабораторних досліджень з початковою та кінцевою частинами патогенезу. Закони логіки тотожності, обґрунтованості та несуперечливості в своїх дипломних роботах відобразили 26,08% (n=6) магістрів, обґрунтувавши всі етапи патогенезу захворювань. Відповідність тільки одному закону логіки – достатньої обґрунтованості, визначена у 21,73% (n=5) дипломних робот (**табл. 1**).

Таблиця 2 – Функціональна модель використання медичної логіки при клінічних лабораторних дослідженнях захворювань

<table>
<tr><td>Модуль1а. Теорія методології професійного ризику в медицині</td><td>Модуль 1б. Законодавча база України про працю та охорону здоров'я</td><td>Модуль 1в. Логіка медичного мислення Передбачає застосування класичних, логічних законів: закон тотожності; закон несуперечності; закон виключення третього; закон достатньої підстави</td><td>Модуль 2а. Перший етап патогенезу
Модуль 2б. Другий етап патогенезу
Модуль 2в. Третій етап патогенезу</td><td>Модуль 3а. Лабораторне визначення біохімічних, гістологічних, морфологічних характеристик захворювання</td><td>Модуль 3б. З метою корекції: лабораторний динамічний контроль</td><td>Модуль 3в. Використання морфологічного методу та біохімічної методики дослідження електролітів, макро-, мікроелементів крові</td></tr>
<tr><td colspan="3">Теорії: методології професійного ризику в медицини; функціо-нальних систем; управління. Закони логіки медичного мислення</td><td>Патогенез в теорії та практиці</td><td colspan="3">Алгоритм використання лабораторних тестів</td></tr>
<tr><td colspan="3">Блок 1</td><td>Блок 2</td><td colspan="3">Блок 3</td></tr>
</table>

У подальшому проведений кореляційний аналіз між врахуванням етапів патогенезу та використанням законів логіки в дипломних роботах магістрів та вставлена міцна пряма кореляція з коефіцієнтом +0,813 та достовірністю $p < 0,05$. Оцінювання показало необхідність удосконалення дипломних робот, тільки 26,08% (n = 6), застосували закони логіки та врахували етапи патогенезу в обґрунтовані підходів до лабораторної діагностики.

Відповідно до мети роботи нами виконана спроба створення експериментальної, функціональної моделі використання медичної логіки в клінічних лабораторних дослідженнях на прикладі патології системи травлення [12]. Для реалізації цього завдання зіставлені етапи патогенезу цієї групи захворювань з використанням законів логіки при лабораторному тестуванні.

Перший етап патогенезу захворювань органів травлення, пов'язаний з дисфункцією нервово-вегетативної регуляції трофіки та зміною моторно-евакуаторної та секреторної функції шлунково-кишкової системи. При виснаженні компенсаторних можливостей цих органів формується другий етап патогенезу, який супроводжується порушення регіонального клітинного живлення слизової оболонки з явищами осередкової дистрофії, атрофії. Розвивається порушення рівноваги на рівні адренергічних (симпатичних) та холінергічних (парасимпатичних) медіаторів. Третій етапу патогенезу пов'язаний з порушенням місцевих (локальних) механизмів травлення.

Відповідно етапам патогенезу закони медичної логіки передбачають застосування лабораторних тестів для першого етапу – визначення біохімічних, гістологічних, морфологічних досліджень. Для другого етапу патогенезу необхідним є динамічний контроль цих обстежень. Діагностичні прийоми на третьому етапі виконуються за допомогою морфологічного методу та біохімічної методики дослідження електролітів, макро-, мікроелементів крові.

Базуючись матеріалами дослідження нами створена експериментальна функціональна модель медичної логіки адекватного застосування клінічних лабораторних тестів в залежності від патогенезу. Модель складено з трьох взаємопов'язаних блоків:

Блок 1. Вмістить базову інформацію про теоретико-законодавчу основу моделі.

Блок 2. Інформація про патогенез шлунково-кишкових захворювань.

Блок 3. Вмістить інформацію про:

1. Первинну диференційну лабораторну діагностику;

2. Лабораторний динамічний контроль розвитку захворювання та його фармакотерапію (**табл. 2**).

За допомогою моделі, опираючись на закони логіки та існуючу інформацію про етапи патогенезу захворювань нами визначена логічна послідовність застосування лабораторних тестів в діагностичному процесі: дослідження гістологічних та морфологічних характеристик тканин органів; дослідження електролітів, макро- й мікроелементів крові; біохімічних досліджень. Для корекції фармакотерапії захворювань пропонується динамічне спостереження за вище перерахованими лабораторними тестами. Після експертної оцінки фахівцями дана модель була застосована в підготовці дипломних робіт, які в подальшому були направлені на захист у державну екзаменаційну комісію (ДЕК) (**табл. 3**).

Таблиця 3 – Результати захисту магістерських дипломних робот у ДЕК

Результат захисту в балах	90–100	75–90
Кількість робот	18	5

Таким чином, після оцінювання ДЕК 78,26% (n = 18) ($p < 0,05$) робіт отримали максимальний бал 90–100, що може стати доказом раціонального підходу до написання магістерських робот з використанням медичної логіки.

Підхід до підготовки студентів в написанні дипломних робот з дотриманням законів медичної логіки – один з реальних варіантів досягнення об'єктивності в діагностичному процесі, з урахуванням динамічного лабораторного контролю фармакотерапії захворювань.

Висновки. Експертна оцінка дипломних робот лікарями-фахівцями показала, що у 52,17% (n = 12) робіт використаний підхід до діагностики з позиції законів тотожності та обґрунтованості з зіставленням лабораторних досліджень з початковою та кінцевою етапами патогенезу. 26,08% (n = 6) магістрів в своїх дипломних роботах відобразили закони логіки тотожності, обґрунтованості та несуперечливості, обґрунтувавши всі етапи патогенезу захворювань. У 21,73% (n = 5) дипломних робот визначена відповідність тільки одному закону логіки – достатньої обґрунтованості. А, за результатами ДЕК – 78,26% робіт отримали максимальний бал 90–100, що може стати доказом раціонального підходу до написання магістерських робот з використанням розробленої та запропонованої функціональної моделі використання медичної логіки при клінічних лабораторних дослідженнях захворювань.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується удосконалення функціональної моделі застосування медичної логіки при клінічних лабораторних дослідженнях захворювань та аналіз ефективності її використання при підготовці дипломних робіт студентів.

References

1. Baymatov VN, Meshkov VM. *Pathological physiology: textbook*. Ed. VN Baimatov. M: INFRA-M, 2017. 411 p. https://doi.org/10.12737/16062. [Russian]
2. Goodrick E, Reay T. Constellations of institutional logics changes in the professional work of pharmacists. *Work and Occupations*. 2011; 38 (3): 372–416. doi: 10.1177/0730888411406824
3. Helgeland H, Flagstad G, Grtta J, Vandvik P, Kristensen H, Markestad T. Diagnosing pediatric functional abdominal pain in children (4-15 years old) according to the rome iii criteria: Results from a norwegian prospective study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2009; 49 (3): 309-15. doi:10.1097/MPG.0b013e31818de3ab.
4. Ivin AA. *Logic: Textbook*. Manual for university students. M: Onyks Publishing LLC: Mir and Education Publishing House, 2008. 336 p. [Russian]
5. Kitanina KYu, Khadartsev AA, Khromushin OV, Lastovetsky AG. Preparation of data for multifactor analysis in medicine and biology with the help of the algebraic model of constructive logic. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2016. Electronic edition №1: Publication 1-6. [Russian] doi: 10.12737/18601.
6. Khromushin VA, Kitanina KYu, Lastovetsky AG, Averyanova DA. Tactics of the application of the algebraic model of constructive logic in medicine and biology. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2016; Electronic edition №3: Publication 1-5. [Russian] doi: 10.12737/ 21275.
7. Korterink J, Rutten J, Venmans L, Benninga M, Tabbers M. Pharmacologic treatment in pediatric functional abdominal pain disorders: A systematic review. *The Journal of Pediatrics*. 2015; 166 (2): 424-31. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.067.
8. Kondratenko NR. Fuzzy logic systems with the use of general type fuzzy sets. *Naukovi visti NTUU KPI*. 2016; 1: 16–21. [Ukrainian]. doi: 10.20535/1810-0546.2016.2.51636
9. Lee NK, Park SK, Kim S. CT evaluation of hypervascular subepithelial masses and mass-like lesions in the gastrointestinal tract with pathologic correlation. *ECr Congress*. 2010: C-1568. doi: 10.1594/ecr2010/C-1568
10. Makhnev DA, Korzhavchikova NM. The medical information system as a universal tool to improve the efficiency of commercial activities of modern hospital NI Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017; 8 (2); 75-80. [Russian] doi 10/21886/2219-8075-2017-8-2-75-80
11. Mikhel DV. Philosophy of Therapeutic Choice: Medical Decision Making in the Context of Social and Cultural Transformations. *Izvestija Saratovskogo universiteta.* 2016; 774: 155. [Russian] doi: 10.18500/1819-7671-2016-16-2-155-161
12. Min Zhi, Eric L Dean, Jesse Tisen-Tupal, Julia Velan Rami Arnaut. Review of unreasonable prescribing of laboratory tests: Meta-analysis for 15 years. *Journal: Laboratory service*. 2017; 6 (2): 15-20 doi: 10.17116/labs20154335-43
13. Shmerlina IA. "Institutional logic": critical analysis of partitioned contexts. *Organization of studies*. 2016; 37 (1): 77-97. [Russian] doi: 10.1177 / 0170840615604503
14. Timermanis EB. Philosophy: a textbook for foreign students from the CIS countries. St Petersburg: Publishing house Polytechnic Un-ta, 2015. Available from: http://elib.spbstu.ru/dl/2/i17-145.pdf. [Russian] http://doi.org/10.18720/SPBPU/2/i17-145.
15. Urina MO. Gastrointestinal stromal tumor of stomach in patient with primary hyperaldosteronism. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2017; 2 (58): 78-81. [Ukrainian] doi: 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105622

УДК 616 – 07:16

ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ЛОГИКИ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ДИПЛОМНЫХ РАБОТ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ»

Шевченко Т. Н., Полушкин П. П., Гладун В. Н., Гальченко Д. В., Говоруха Е. Ю.

Резюме. Благодаря медицинской логики реализуется алгоритм диагностического поиска, в котором лабораторные методы исследования занимают одну из решающих ролей. Целесообразно уделить внимание изучению логики врачебного мышления при подготовке врачей-лаборантов.

Цель работы: провести экспертную оценку и анализ применения медицинской логики в выполнении дипломных работ с учетом соответствия лабораторных тестов патогенезу заболеваний и создать функциональную модель написания этих работ.

Материалы и методы исследования. Проведена экспертная оценка 23 дипломных работ. Была разработана балльная система оценивания с учетом соблюдения законов логики, в соответствии с патогенезом заболеваний.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам государственной экзаменационной комиссии 78,26% работ получили максимальный балл 90–100, что свидетельствует о рациональном подходе к написанию магистерских работ с использованием функциональной модели.

Выводы. Использование разработанной функциональной модели применения медицинской логики при клинических лабораторных исследованиях заболеваний, позволило рационально подойти к написанию магистерских работ – 78,26% случаев получили максимальный балл оценки – 90–100.

Ключевые слова: лабораторные тесты, медицинская логика, патогенез.

UDC 616 – 07:16

Application of Medical Logic for the Preparation of Diploma Papers on the Specialty "Technologies of Medical Diagnostics and Treatment"

Shevchenko T., Polushkin P., Gladun V., Galchenko D., Govorukha O.

Abstract. The mastery of logical science by future specialists will make it possible to consciously construct areas of reasoning, to avoid diagnostic errors, to improve the methodology of diagnosis. Due to medical logic, it is possible to implement an algorithm for diagnostic search in which laboratory methods of research occupy one of the crucial roles. Therefore, it is expedient to pay attention to the study of the logic of medical thinking and the preparation of laboratory doctors.

The purpose of the study was to conduct expert evaluation and analysis of the use of medical logic in the implementation of diploma work, taking into account the compliance of laboratory tests of pathogenesis of diseases and create a functional model for writing these robots.

Materials and methods. An expert evaluation of 23 diploma papers from the special 224 "Technologies of medical diagnostics and treatment" conducted. A ball system for the evaluation of thesis robots developed, taking into account compliance with the laws of logic in accordance with the pathogenesis of diseases. 1 point – lack of use of the laws of logic; 2 points – the use of the law of identity; 3 – a law of sufficient substantiality; 4 – identity and reasonableness; 5 – identity, reasonableness and consistency. Statistical processing performed in the Microsoft Excel spreadsheet editor.

Results. In 52.17% (n=12) works, the approach to diagnostics is used from the standpoint of the laws of identity and validity. The laws of the logic of identity, validity and consistency are reflected in 26.08% (n = 6). One law of logic - with sufficient justification – is 21.73% (n = 5). According to the results of the State Examination Commission, 78.26% of works received a maximum score of 90–100, which indicates a rational approach to writing master's works using a functional model.

Conclusion: In 52.17% (n = 12) works, an approach to diagnosis from the standpoint of the laws of identity and validity with the comparison of laboratory tests with the initial and final stages of pathogenesis is used. According to the results of the State Examination Commission – 78,26% (p <0,05) of works received a maximum score of 90–100, which can be a proof of a rational approach to writing master's works using the developed and proposed functional model of the use of medical logic in clinical laboratory studies of diseases .

Keywords: laboratory tests, medical logic, pathogenesis.

Стаття надійшла 15.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.227
УДК [612.08 + 616.81]- 092.9

Дмитренко Н. А.

БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ В СІМ'ЯНИКАХ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ТРИВАЛІЙ ГІПОМЕЛАТОНІНЕМІЇ

Полтавський національний педагогічний університет ім. В. Г. Короленка, Україна
nataliadmytrenko1@gmail.com

Активність супероксиддисмутази та каталази збільшилась, але активність супероксиддисмутази збільшилася майже вдвічі, ніж активність каталази. У зв'язку з тим, що супероксиддисмутаза є найбільшим продуцентом H_2O_2 у клітинах, то можна припустити деяке збільшення концентрації H_2O_2 як прооксидантного агента. Є літературні дані, що в сім`яниках провідними продуцентами супероксиданіонрадикалу (вихідна активна форма кисню) є мітохондріальний та мікросомальний електронно-транспортні ланцюги окиснення, а дихальний вибух фагоцитів дає у 8–22 рази менше супероксиду, але при стресі, запаленні, гама-опроміненні, старінні проходить дисбаланс генерації активних форм кисню, збільшується частка від дихального вибуху, що вражає мембрану клітин та призводить до некрозів. Внутрішньоклітинні генератори діють і на ДНК, але тут можливим захисним механізмом є мелатонін як антиоксидант, а збільшення пероксидації може гальмувати поділ клітин та викликати мутагенні пошкодження ДНК (деметилювання 5-метилцитозину, утворення 8-оксогуаніну).

Ключові слова: мелатонін, сім'яники, гіпомелатонінемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної теми «Вплив мелатоніну на функції систем організму», № держ. реєстрації 0106U002994.

Вступ. За останні сорок років збільшився інтерес до біологічної функції мелатоніну. Є дані, що мелатонін гальмує репродуктивні властивості жіночого організму, але мало відомостей про вплив мелатоніну на чоловічу статеву систему насамперед сім'яників [1, 3, 7].

Мелатонін – це гормон епіфізу, який продукується також і клітинами APUD-системи. В епіфізі мелатонін синтезується в темряві, внаслідок чого виникають суттєві зміни концентрації мелатоніну в день та вночі, що зумовлює біологічні ритми організму. Як нейромедіатор мелатонін активує проведення нервових імпульсів та сприяє засинанню. Як гормон, мелатонін блокує мітози, гальмує секрецію гормонів гіпоталамусу та гіпофізу, що знижує функцію гонад. Мелатонін складається з мембранних та ядерних (впливають на експресію генів) рецепторів. Мелатонін активує імунну систему. Він є найважливішим ендогенним антиоксидантом, який прямо інактивує кисневі радикали або впливає на експресію антиоксидантних та прооксидантних ферментів. Загалом мелатонін як нейромедіатор, гормон, цітокін підвищує адаптацію організму до змін навколишнього середовища. Тобто мелатонін є адаптогеном, який гальмує старіння та канцерогенез. Із віком в епіфізі накопичується мозковий пісок та зменшується секреція мелатоніну [1, 2, 3, 6, 15, 18, 23, 26].

Чоловіча репродуктивна система складається з сім`яників, деяких різних додаткових залоз та допоміжного апарату. Сім`яники виробляють мейозом сперматозоїди та як ендокринний орган – чоловічий статевий гормон тестостерон. Вважається, що мелатонін гальмує в гіпоталамусі секрецію гонадоліберинів, у гіпофізі – гонадотропінів, що зменшує продукцію тестостерону сім`яниками. У людини цикл сперматогенезу складає біля 74 ± 4 діб, у щурів – 48 ± 2 діб. Сперматогенез потребує в сім`яниках низького рівня неферментативного вільнорадикального перекисного окиснення за рахунок підвищеного рівня антиоксидантного захисту [4, 5, 6, 8, 13, 14].

Прооксидантно–антиоксидантна система складається з генерації активних форм кисню, які ініціюють неферментативне вільнорадикальне перекисне окиснення, що лімітується антиоксидантним захистом [9, 10, 11, 12 19, 25].

Таблиця 1 – Біохімічні зміни в сім'яниках щурів при хронічній 55-денній гіпомелатонінемії

Показник	Інтактна група	Гіпомелатонінемія
МДА–0, мкмоль/кг	79,4±3,8	85,0±2,2
МДА–1,5, мкмоль/кг	123,1±2,6	141,0±4,2 p<0,01
Приріст МДА, %	55,2	65,9
СОД, Ум. од.	25,6±4,0	35,8±1,7 p<0,05
Каталаза, од.акт.	12,2±1,1	15,2±0,2 p<0,05

Примітка: За 100% взято значення МДА-0.

Праця людей у нічну зміну, спання при світлі, значне освітлення міст, полярні дні сприяють гіпомелатонінемії. В аптеках у вільному продажі є мелатонін як снодійне, яким користуються безконтрольно. Але в літературі немає відомостей про взаємозв`язок гіпомелатонінемії з прооксидантно-антиоксидантним станом сім`яників.

Мета роботи – дослідження біохімічних змін в сім'яниках щурів при хронічній тривалій гіпомелатонінемії.

Матеріал і методи дослідження. Для виконання поставлених завдань були проведені досліди in vivo на щурах-самцях лінії Wistar масою 180–190 г. Умовну норму склали 6 інтактних тварин. У другій дослідній групі з 6 щурів відтворювали гіпомелатонінемію: тварин терміном 55 діб, що порівнюється з терміном сперматогенезу в щурів (48 діб) витримували при цілодобовому освітленні, а в останню добу не давали спати. Евтаназію проводили під гексеналовим наркозом шляхом відбору крові зі шлуночка серця. Тварини утримувалися в умовах згідно зі "Стандартними правилами з упорядкування, устаткування та утримання експериментальних біологічних клінік (віварііів)". При роботі з лабораторними тваринами дотримувалися правил біоетики, морально-етичних норм, про що є висновок комісій (протокол № 31 від 26.09.2005 р.). Утримання щурів відповідало нормам типових віварііів та ґрунтувалося на відповідних документах [2, 5, 17].

Таблиця 2 – Мітотичний індекс та патології мітозу у клітинах сім'яників при 55-денній гіпомелатонінемії

Показник	Інтактна група	Гіпомелатонінемія
Мітотичний індекс, кількість клітин в стані мітозів на 1000 клітин	11,60 ± 0,82	14,41 ± 0,79 p<0,05
Патології мітозів, %	14,20 ± 3,00	55,31 ± 0,67
Профаза, %	10,0 ± 2,0	29,0 ± 3,0
Патології профази, %	12,0 ± 2,0	32,5 ± 4,0
Метафаза, %	21,0 ± 3,0	21,0 ± 2,0
Патології метафази, %	7,1 ± 1,0	5,0 ±1,0

Примітка: % до кількості мітотичних клітин в мітозі.

Визначали коефіцієнт маси сім`яників, концентрацію у них вторинних продуктів вільнорадикального перекисного окиснення біополімерів до (МДА–0) та після (насамперед малоновий діальдегід, МДА–1,5) півторагодинної інкубації гомогенату в прооксидантному залізо–аскорбінатному буферному розчині, активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази. З додаткових залоз відбирали рідину для оцінки вмісту сперматозоїдів, їх життєздатність та кількість патологічних форм. Статистичну обробку цифрових результатів проводили за Ст'юдентом-Фішером.

Результати дослідження та їх обговорення. При тривалій гіпомелатонінемії вихідний рівень вторинних продуктів пероксидації (МДА–0) та приріст МДА за час інкубації гомогенату сім`яників достовірно не відрізнялися від норми, але на 15% ($p < 0,01$) збільшився вміст МДА після інкубації, тобто антиоксидантний захист сім`яників недостатній (**табл. 1**). Але в сім`яниках збільшилася на 40% ($p < 0,05$) активність супероксидисмутази та на 25% ($p < 0,05$) активність каталази. СОД є головним продуцентом у клітинах пероксиду водню – активній формі кисню, що руйнується каталазою. Внаслідок того, що ріст активності СОД випереджає на 15% ріст активність каталази, можна припустити, що це слабе місце антиоксидантного захисту, яке обумовило, за реакцією Габера–Вейса, підвищення концентрації МДА–1,5. Слід відмітити, що СОД і каталаза найактивніші з усіх ферментів [4, 15, 18, 27].

Слід відмітити, що відсутність у тварин всіх груп виразок шлунку та кишечника вказує на незначну роль стресу в наведених даних. Раніше показано, що в сім`яниках ведучими продуцентами супероксиданіонрадикалу (вихідна активна форма кисню) є мітохондріальний та мікросомальний електронно–транспортні ланцюги окиснення, а дихальний вибух фагоцитів дає в 8–22 рази менше супероксиду, але при стресі, запаленні, гама–опроміненні, старінні відбувається дисбаланс генерації активних форм кисню, збільшується частка від дихального вибуху, що вражає мембрану клітин та призводить до некрозів. Внутрішньоклітинні генератори діють і на ДНК, але тут можливим захисним механізмом є мелатонін як антиоксидант [9, 12,13,20]. Збільшення пероксидації може гальмувати поділ клітин та викликати мутагенні пошкодження ДНК (деметилювання 5–метилцитозину, утворення 8–оксогуаніну) [11,12,15].

Найбільш різноманітні морфологічні й гістологічні зміни в препаратах сім'яників спостерігали у тварин, які підлягали цілодобовому освітленню 55 днів.

Кліткові елементи у всіх полях зору мікроскопа на гістологічних препаратах мали поліморфну

будову, в окремих ділянках – видовженої форми. Ядра клітин були гіперхромні, а при великому збільшенні мікроскопа відмічалося крайове та маргинальне розташування гетерохроматину. Остання обставина вказувала на значну проліферативну активність клітинних елементів.

У всіх гістологічних препаратах відмічалась велика кількість клітин, які знаходяться у стані мітотичного ділення. Але зустрічалася велика кількість відхилень від нормального перебігу мітозу (**табл. 2**).

Серед патологій мітозу зустрічаються патології метафаз, 7,5% складали двогрупові, тригрупові метафази з мостами, багатогрупові метафази, більше 5,5% всіх клітин поділу знаходилися в стадії паталогічних анафази й телофази (тригрупова анафаза з відставанням хромосом, пізня телофаза з мостами).

При більш детальному дослідженні морфологічних особливостей патологій мітозу в третій експериментальній групі ми спостерігали хроматидні розриви, ацентричні й точкові фрагменти, обмін хромосом.

Більш половини всіх клітин мали різні аномалії: розриви та обміни хромосом, багатополюсні мітози, утворення анафазних і телофазних мостів. Найбільш часто зустрічалися грубі порушення структури хромосом, які спричиняли у клітин, що діляться, колхициноподібну дію (к–мітоз) у результаті порушення фібрилярного апарату ахроматичного веретена ділення клітин.

Крім вищеописаних змін клітин, що діляться, необхідно відмітити наступні гістологічні особливості будови сім'яників. Перш за все, звертало на себе увагу зменшення еластичних волокон у оболонці в той час, коли загальна кількість аргірофільних і колагенових волокон різко збільшується. Зміни в стромі стосуються перш за все судин, волокнистих структур і клітин.

Кількість колагенових і еластичних волокон у міжканальцевій стромі дещо збільшиться, стає більше й аргірофільних волокон. Строма в ділянках, де розміщуються звужені й склерозовані канальці з проявами інтратубулярного склерозу, фіброзується й гіалінізується.

Таблиця 3 – Функціональний стан сім'яників при 55-денний гіпомелатонінемії

Показник	Інтактна група	Гіпомелатонінемія
Коефіцієнт маси обох сім'яників, %	0,98±0,03	1,14±0,03 p<0,01
Кількість сперматозоїдів, х 10^6	48,6±0,95	48,8±0,9
Нежиттєздатні форми сперматозоїдів, %	18,7±1,7	16,8±0,4
Нежиттєздатні форми сперматозоїдів, х 10^6	9,04±0,55	8,15±0,04
Патологічні сперматозоїди, %	16,9±1,0	16,2±0,6
Патологічні сперматозоїди, х 10^6	8,4±0,5	7,74±0,24

Внутрішній діаметр канальців зменшується, але потовщується й гіалінізується базальна мембрана, а також зовнішня оболонка канальців. Форма клітин Сертолі також підлягає морфологічним змінам. Так, серед них переважають елементи не з кутовими, а з округлими набухлими ядрами або гіпертрофірованими, гарно контурованими ядерцями, які розміщені диффузно по поверхні ядра. У їх цитоплазмі зустрічаються суданофільні включення й великі гранули незрілого ліпофусцину, який розміщується переважно в перінуклеарному просторі [2, 27].

Крім прямої антиоксидантної дії мелатоніну та його опосередкованої дії через секрецію гонадотропінів, припускаємо вплив модифікацій рівня активностей інших органів на функціонування сім`яників (**табл. 3**).

Висновок. При хронічній гіпомелатонінемії (терміном 55 діб) виявилося, що антиоксидантний захист у сім'яниках недостатній, що випливає зі збільшення вмісту малонового діальдегіду після 1,5 год інкубації гомогенату сім'яників у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині.

Перспективи подальших досліджень. Потребує подальшого дослідження стан чоловічої репродуктивної системи при інших варіантах гіпомелатонінемії.

References

1. Anisimov VN. Fiziolohicheskie funktsii epifiza. *Rossiyskiy fiziolohicheskiy zhurnal im IM Sechenova*. 2000: 1-13. [Russian]
2. Bondarenko LA. Sovremennye predstavleniya o fiziolohii epifiza. *Neypofiziolohiya*. 1997; 3: 212-37. [Russian]
3. Bondarenko LA, Hevorkyan AR. Sutochnye ritmy vklyucheniya N-melatonina v orhany hipotalamo-hipofizarno-tireoidnoy sistemy u krys v opitakh in vitro. *Byulleten eksperimentalnoy biolohii i meditsiny*. 2007; 143 (6): 693-5. [Russian]
4. Dmitrenko NA. Histolohichni zmini honad pri eksperimentalniy khronichniy hipomelatoninemiyi. *Zbirnik naukovikh prats*. 2007. s 158-62. [Ukrainian]
5. Zapadnyuk II, Zapadnyuk VI, Zakhariya EA, Zapadnyuk BV. *Laboratornye zhivotnye.* K: Vishcha shkola, 1983. 382 s. [Russian]

6. Pishak VP, Bulik RYe. Dobovi zmini shchilnosti melatoninovikh retseptoriv 1A u neyronakh suprakhiazmatichnikh yader hipotalamusa shchuriv za umov riznoi funktsionalnoi aktivnosti shishkopodibnoi zalozi. *Fiziol zhurnal*. 2008; 54 (4): 11-5. [Ukrainian]. https://doi.org/10.15407/fz54.04.011
7. Pochernyaeva V, Kovalenko V. Antioksidanty i reproduktivnaya funktsiya khryakov-proizvoditeley. *Zootekhnika.* 1997; 2: 27-9. [Russian]
8. Reznikov AH. Vzhlyad patofizioloha-endokrinoloha na problemu vozrastnoho defitsita androhenov u muzhchin (LOH-sindrom). *Mizhnarodniy endokrinolohichniy zhurnal*. 2014; 62 (6): 11-8. [Russian]
9. Teppermen Dzh, Teppermen Kh. *Fiziolohiya obmena veshchestv i endokrinnoy sistemy*. M: Mir, 1989. 656 s. [Russian]
10. Tsebrzhinskiy OI. Oksidativna aktivnist u spermatozoidiv. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2000; 4: 75-7. [Ukrainian]
11. Tsebrzhinskiy OI. Problema osnov rehulyatsiy na riznikh rivnyakh zhivoho. *Visnik Kiyivskoho derzhavnoho universitetu im T Shevchenka. Fiziolohiya. Problemi rehulyatsiyi fiziolohichnikh funktsiy*. K: KHU, 2000; 6: 61-4. [Ukrainian]
12. Tsebrzhinskiy O.I. *Teoreticheskaya biolohiya i filosofiya*. Poltava, 2008. 49 s. [Russian]
13. Tsebrzhinskiy OI. Rol izmeneniy antioksidantnoho statusa orhanizma i okislitelnykh povrezhdeniy DNK v zhiznennom tsikle kletok. *Nauchnyi vestnik Tyumenskoho hosudarstvennoho universiteta*. 1999; 4: 56-62. [Russian]
14. Chazov EI, Isachenko VA. *Epifiz: mesto i rol v sisteme neyroendokrinnoy rehulyatsii*. M, 1974. 375 s. [Russian]
15. Frenkel YuD, Anasevich YaV, Hilmutdinova MSh, Zvarich KM , Zubrik DV, et al. Viznachennya kilkosti ta dzherel superoksidu v orhanakh shchuriv pri hipo- ta hipermelatoninemiyakh. *X Mizhnarodni novorichni chitannya: zb nauk prats*. Mikolaiv, 2010; 10: 137–41. [Ukrainian]
16. Frenkel YuD, Pshichenko VV, Tsebrzhinskiy OI. Morfofunktsionalna orhanizatsiya klitin shishkopodibnoi zalozi za yikh morfometriyeyu*. Aktualni problemi suchasnoi biolohiyi ta zdorov'ya lyudini: XI mizhnar nauk konf: zb nauk prats*. Mikolaiv : MNU im VO Sukhomlinskoho, 2011; 11: 219–23. [Ukrainian]
17. Frenkel YuD, Semenchuk SV, Laricheva EN, Tsvyakh OA, et al. Vliyanie izbytka melatonina na sostoyanie prooksidantno-antioksidantnoy sistemy. *Visnik stomatolohiyi*. 2010; 5 (73): 40. [Russian]
18. Frenkel YuD, Chebotar LD, Antonova EI, Anasevich YaV, Hilmutdinova MSh, et al. Vliyanie izbytka melatonina na prooksidantno-antioksidantnyi status orhanov. *Reactive Oxygen Species, Nitric Oxide, Antioxidants and Human Health: 8-th National Scientific Practical Conference with International Participation: abstracts, Smolensk, Russia, 25-29 May 2014*. Smolensk, 2014. s 220–2. [Russian]
19. Shatalin BO, Kostenko VO. Pokazniki funktsionalnoho stanu spermi bilikh shchuriv za umov sukupnoi diyi na orhanizm nitratu natriyu ta renthenivskoho oprominennya. *Aktualni problemi suchasnoi meditsini: Visn Ukrainskoi med stomatol akademiyi*. 2016; 16 (3): 192-5. [Ukrainian]
20. Shostya AM, Kovalenko VF, Usenko SO, ta in. Rol aktivnikh form kisnyu v rehulyatsiyi spermatohenezu ta zaplidnenni u ssavtsiv. *Svinarstvo. Mizhvidomchiy tematichniy naukoviy zbirnik*. Poltava: Tekhnoservis, 2007. s 66-75. [Ukrainian]
21. Basaria S. Reproductive aging in men. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013; 42 (2): 255-70. PMID: 23702400. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.02.012
22. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2013. *European Journal of Cancer*. 2013; 49 (6): 1374-403. PMID: 23485231. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
23. Pye SR, Huhtaniemi IT, Finn JD, Lee DM, O'Neill TW, Tajar A, Bartfai G, et al. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (4): 1357-66. PMID: 24423283. DOI: 10.1210/jc.2013-2052
24. Reiter RJ. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals. *News Physiol Sci*. 2000; 15: 246-50. PMID: 11390919. https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2000.15.5.246
25. Reznikov AG. The point of view of pathophysiologistendocrinologist on the problem of age-related androgen deficiency in men (LOH-syndrome). *Mizhnarodnyi endocrinologichnyi zhurnal*. 2014; 62 (6): 11-8.
26. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *Cancer Journal for Clinicians*. 2013; 63 (1): 11-30. PMID: 23335087. DOI: 10.3322/caac.21166
27. Yassin DJ, Doros G, Hammerer PG, Yassin AA. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. *J Sex Med*. 2014; 11: 1567-76. PMID: 24712761. DOI: 10.1111/jsm.12523

УДК [612.08 + 616.81]- 092.9

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕМЕННИКАХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОМЕЛАТОНИНЕМИИ

Дмитренко Н. А.

Резюме. Активность супероксиддисмутазы и каталазы увеличилась, но активнось супероксиддисмутазы увеличилась почти вдвое, чем активность каталазы. В связи с тем, что супероксиддисмутаза является самым большим продуцентом H_2O_2 в клетках, то можно допустить некоторое увеличение концентрации H_2O_2 как прооксидантного агента.

Есть литературные данные, что в семенниках проводящими продуцентами супероксидами ион радикала (исходная активная форма кислорода) являются митохондриальная и микросомальная электронно-транспортная цепь окисления, а дышащий взрыв фагоцитов дает в 8–22 раза меньше супероксида. Но при стрессе, воспалении, гамма-облучении, старении проходит дисбаланс генерации активных форм кислорода, увеличивается часть от дыхательного взрыва, который поражает мембрану клеток и приводит к некрозам. Внутриклеточные генераторы действуют и на ДНК, но тут возможным защитным механизмом является мелатонин как антиоксидант, а увеличение пероксидации может тормозить деление клеток и вызывать мутагенные повреждения ДНК.

Ключевые слова: мелатонин, семенники, гипомелатонинемия.

UDC [612.08 + 616.81]- 092.9

Biochemical Changes in the Rats' Testicles in the Chronic Long-term Hypomelatoninemia

Dmytrenko N. A.

Abstract. The activity of superoxide dismutase and catalase was increased, but the activity of superoxide dismutase was increased almost 2 times than the activity of catalase.

The purpose of the work was to study biochemical changes in the testicles of rats in chronic long-term hypomelatoninemia.

Material and methods of research. To perform the tasks, we conducted experiments in vivo on male rats of the Wistar line weighing 180–190 g. The standard norm was 6 intact animals. In the second experimental group, 6 rats reproduced hypomelatoninemia: animals of 55 days, compared with the term spermatogenesis in rats (48 days), were kept at round-the-clock light, and on the last day they were not allowed to sleep. Euthanasia was performed under hexenal anesthesia by selecting blood from the ventricle of the heart. Animals were kept in conditions fixed in the "Standard Rules for Organizing, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (vivarium)". When working with laboratory animals, they adhered to the rules of bioethics, moral and ethical norms described in the conclusion of the commissions (Minutes № 31, September 26, 2005). The retention of rats was consistent with the standards of typical vivarium and was based on relevant documents.

Results and discussion. Due to the fact that superoxide dismutase is the major producer of H_2O_2 in the cells, we supposed some increasing in the concentration of H_2O_2 as prooxidant agent. Some researchers say that there is mitochondrial and microsomal electron-transport chain oxidation and respiratory burst of phagocytes in the testicles of the leading producers of the superoxide anion radical (output active form of oxygen). This reaction gives 8-22 times less superoxide.

Conclusions. The influence of stress, inflammation, gamma irradiation, aging cause the imbalance in generating reactive oxygen species, increases the proportion of the respiratory burst damaging the cell membrane, and leads to necrosis. Intracellular generators influence on the DNA, but here comes a possible protective mechanism of melatonin as an antioxidant. At the same time, increasing of peroxidation may inhibit cell division and cause mutagenic DNA damage (demethylation of 5-methylcytosine, forming of 8-oxoguanine).

Keywords: melatonin, testicles, hypomelatoninemia.

Стаття надійшла 08.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.232
УДК 579.841.21:535.21-2-026.613.8:616-002.3-092.9-085.28

Дубовик О. С.[1], Мішина М. М.[1], Коробов А. М.[2]

ОЦІНКА ВПЛИВУ СВІТЛОДІОДНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЧУТЛИВІСТЬ ЗБУДНИКІВ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ДО ПРОТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ

[1]Харківський національний медичний університет, Кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова, Україна

[2]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Науково-дослідна лабораторія квантової біології та квантової медицини, Україна

mishina1969mmm@gmail.com

Проведена мікробіологічна оцінка впливу світлодіодного випромінювання синього й червоного спектрів на чутливість мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних процесів до протимікробних препаратів. Показано, що світлодіодне випромінювання синього та червоного спектрів сприяє підвищенню чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів.

Ключові слова: протимікробні препарати, світлодіодне випромінювання синього та червоного спектрів, мікроорганізми, збудники гнійно-запальних процесів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлену роботу виконано у відповідності з плановою тематикою науково-дослідної роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова ХНМУ «Експериментальне мікробіологічне обґрунтування протимікробної терапії гнійно-запальних захворювань», № держ. реєстрації 0114U003390.

Вступ. Серед багатьох проблем сучасної медицини вагоме місце посідає стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, що нажаль, на сьогодні є світовою проблемою [1]. Підвищення рівня полірезистентності бактерій в останні роки ускладнює клініцистам вибір адекватної, ефективної і безпечної протимікробної терапії та обумовлює виникнення гнійно-запальних ускладнень. Боротьба з антибіотикостійкими мікроорганізмами в даний час розпалюється з новою силою, тому що кількість резистентних штамів мікробів з року в рік збільшується [2].

Зараз неухильно ведеться пошук найбільш оптимальних та раціональних методів лікування. В даний час дослідниками вивчено дію оптичного випромінювання з різною довжиною хвилі на фізіологічні та патологічні процеси макроорганізму [3, 4]. Світлодіодне випромінювання в останній час стало ефективною альтернативою лазерним системам з таких причин, як низька вартість, наявність у різних діапазонах довжин хвиль від ультрафіолетової до ближньої інфрачервоної області спектру, вузька смуга випромінювання та швидкість світлової флуоресценції, крім того, можуть бути створені різні за розмірами світлодіодні пристрої для розміщення на великих площах, й вони не створюють високу температуру, що не може призвести до додаткового пошкодження тканини. Зараз світлодіодне випромінювання використовується в клініці при лікуванні різних захворювань та представляється перспективним альтернативним підходом до боротьби з патогенними бактеріями. Так закордонними фахівцями було досліджено ефекти in vitro світлового випромінювання блакитного спектру світлодіодного випромінювання на двох звичайних аеробних та анаеробних бактеріях й було повідомлено про різні бактерицидні дії залежно від довжини хвилі [5, 6]. Проведені досліди, в яких показано, що поліхроматичне світлодіодне випромінювання з високою інтенсивністю широкого спектру з довжиною хвилі пригнічує життєдіяльність бактерій в інфікованих діабетичних виразках [7]. Однак, вплив світлодіодного випромінювання різних спектрів на антибіотикочутливість бактерій та встановлення бактерицидного ефекту у комплексній протимікробній терапії досі не виявлені. Тому визначення впливу світлодіодного випромінювання на чутливість мікроорганізмів до протимікробних препаратів є досить актуальним.

Отже, **метою** даного **дослідження** було визначення впливу світлодіодного випромінювання червоного та синього спектрів на чутливість мікроорганізмів, що є збудниками гнійно-запальних процесів, до протимікробних препаратів, які широко використовуються у практичній медицини.

Об’єкт і методи дослідження. Матеріал від хворих з гнійною патологією забирали і доставляли

в лабораторію згідно з вимогами взяття і доставки матеріалу для мікробіологічних лабораторій, запропонованих медичною академією післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ [8]. Матеріалом для дослідження служили: ранова тканина, гній, перев'язувальний та шовний матеріал. Мікробіологічне дослідження проводили загальноприйнятими методами [9]. Чутливість ізолятів до антимікробних засобів з різним механізмом дії на мікробну клітину вивчали за допомогою мікротестсистеми «ТНКтестГр». Тест-система являє собою полістиролові планшети одноразового використання, у комірках яких містяться аналогічні набори ліофілізованих протимікробних препаратів у поживному середовищі термінальних концентрацій, що дозволяє диференціювати мікроорганізми за ступенем чутливості одночасно до антимікробних препаратів: ампіциліну, цефепіму (новапіму), цефоперазону, цефазоліну, цефатоксиму, цефтазидиму, цефтріаксону, гентаміцину, амікацину, ципрофлоксацину, доксицикліну – для грамнегативних бактерій та еритроміцину, ванкоміцину, цефепіму, рифампіцину, ципрофлоксацину, гентаміцину, лінкоміцину – для грампозитивних бактерій. Велика концентрація відповідає мінімальному значенню для стійких штамів. Мала концентрація відповідає максимальному значенню мінімальної концентрації, що пригнічує розмноження мікроорганізмів (для чутливих штамів). Для визначення чутливості за допомогою мікротестсистеми «ТНК-тест» використовували бактеріальну суспензію, яку вимірювали на фотометрі “Densi-La-Meter” й концентрацію доводили відповідно до ступенів за McFarland за допомогою суспензійного середовища, а потім вносили у комірки. Планшети закривали та інкубували при температурі 37 °С протягом 18 год. [10].

Опромінення *in vitro* проводилось світлодіодними джерелами синього (440–480 нм) й червоного (620–740 нм) випромінювання фотонної матриці апарата Коробова «Барва-Флекс» [11, 12], що містить світлодіодну матрицю з суперлюмінісцентними світлодіодами і блок живлення. Урахування й аналіз здобутих результатів проводили за допомогою автоматичного аналізатора «Multisran EX» (тип 355).

Для статистичної обробки результатів використовували програми Exel і Biostat [13, 14].

Результати дослідження та їх обговорення. При визначенні комплексного впливу світлодіодного випромінювання та протимікробних препаратів на бактеріальну культуру *P.mirabilis* було встановлено, що за впливу світлодіодного випромінювання синього спектру чутливість ізолятів до протимікробних препаратів посилюється: до ампіциліну у 4,2 рази (порівняно з дією тільки ампіциліну), до цефепіму (новапіму) – у 5,2 рази, цефоперазону – у 3,6 рази, до цефазоліну – у 3,4 рази, до цефатоксиму – у 3 рази, до цефтазидиму – у 3,7 рази, до цефтріаксону – у 3,4 рази, до гентаміцину – у 3,8 рази, до амікацину – у 4,6 рази, до ципрофлоксацину – у 9,3 рази, до доксицикліну – у 3,7 рази **(рис. 1)**.

За комплексної дії червоного спектру світлодіодного випромінювання чутливість мікроорганізмів до протимікробних препаратів також посилюється, але значно менше: до ампіциліну у 1,3 рази, до цефепіму (новапіму) та до цефатоксиму – у 2,6 рази, цефоперазону – у 2,2 рази, до цефазоліну та до амікацину – у 2 рази, до цефтазидиму – у 1,8 рази, до цефтріаксону та до гентаміцину – у 1,9 рази, до ципрофлоксацину – у 3,5 рази, до доксицикліну – у 1,6 рази порівняно з дією тільки протимікробних препаратів.

Аналогічна картина спостерігається при комплексному застосуванні протимікробних препаратів та світлодіодного випромінювання на бактеріальну культуру *E.coli* **(рис. 2)**.

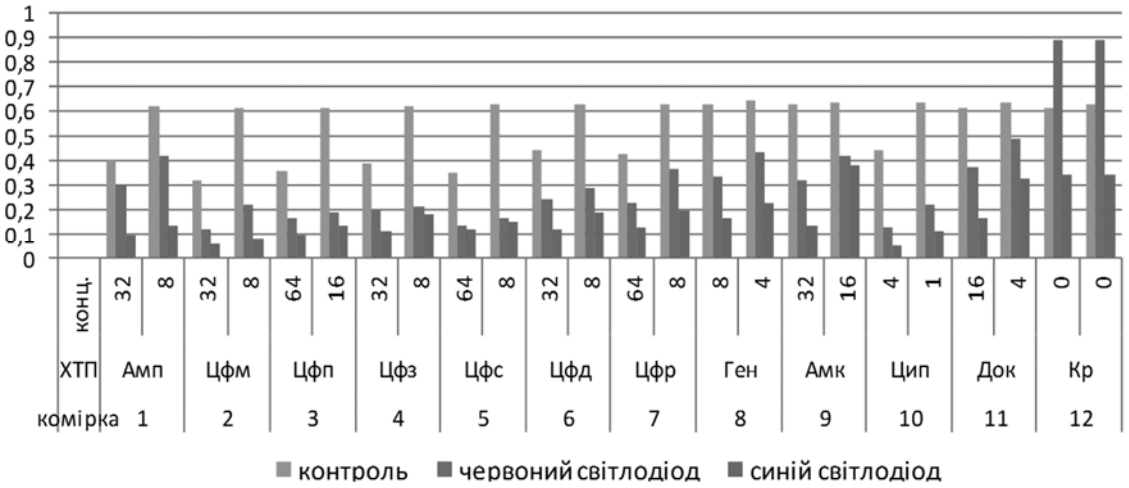


Рис. 1. Вплив світлодіодного випромінювання синього й червоного спектрів та протимікробних препаратів на ізоляти *P.mirabilis*

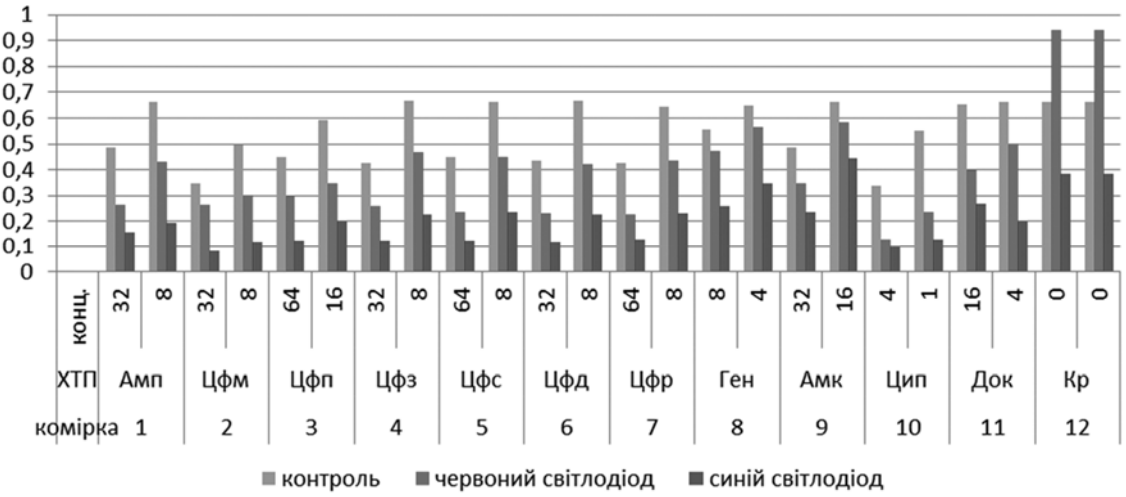


Рис. 2. Вплив світлодіодного випромінювання синього й червоного спектрів та протимікробних препаратів на ізоляти *E.coli*

За результатами дослідження встановлено, що ізоляти *E.coli* були чутливі до цефепіму (новапіму) та ципрофлоксацину та за впливу червоного спектру світлодіодного випромінювання чутливість *E.coli* до цефепіму посилювалась у 1,3 рази, а за впливу синього спектру світлодіодного випромінювання – у 4,2 рази порівняно з дією тільки антибактеріального препарату та у 8,1 рази порівняно з контрольними значеннями; чутливість *E.coli* до ципрофлоксацину посилювалась у 2,6 рази за впливу червоного спектру світлодіодного випромінювання, а за впливу синього спектру світлодіодного випромінювання – у 3,5 рази порівняно з дією тільки антибактеріального препарату та у 7 разів порівняно з контрольними значеннями.

При застосуванні даного методу для визначення антибіотикочутливості ізолятів *S.aureus* за впливу червоного світла та протимікробних препаратів було виявлено, що виділені штами проявляли стійкість до гентаміцину, еритроміцину, рифампіцину, лінкоміцину, цефепіму – у коміркax мікропланшетів як з більшою, так й з меншою концентрацією антибактеріальних препаратів був наявний ріст культури **(рис. 3)**.

Встановлено, що штами *S.aureus* були чутливі до ципрофлоксацину й ванкоміцину тільки у коміркax з максимальною концентрацією препаратів. За впливу синього та червоного спектрів оптичного випромінювання чутливість бактеріальної культури *S.aureus* до протимікробних препаратів посилюється. Так, наприклад, за впливу червоного спектру світлодіодного випромінювання чутливість до ципрофлоксацину посилюється у 3,2 рази, а за впливу синього спектру – у 3,8 рази; до цефепіму у max концентрації – за впливу червоного спектру світлодіодного випромінювання чутливість посилюється у 1,7 рази, а за впливу синього спектру – у 5,1 рази, що дає підставу рекомендувати комплексне застосування світлодіодного випромінювання синього спектру разом з протимікробними препаратами.

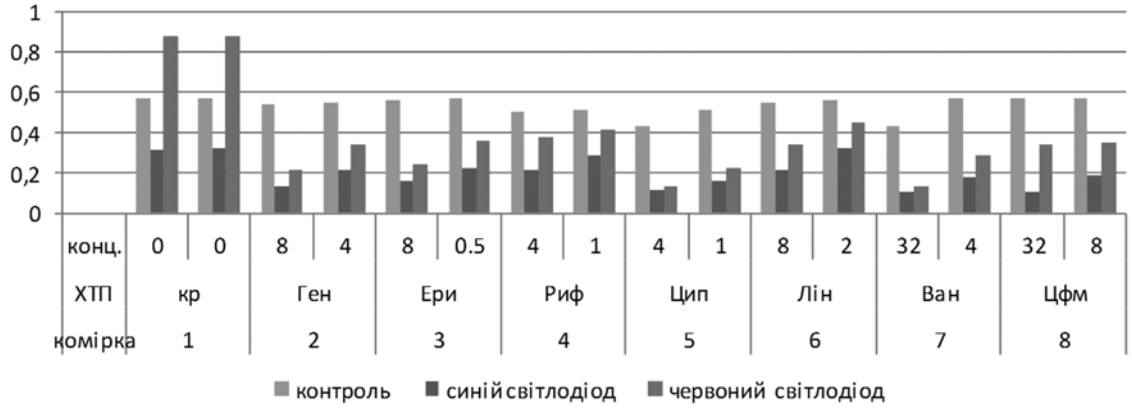


Рис. 3. Вплив світлодіодного випромінювання синього й червоного спектрів та протимікробних препаратів на ізоляти *S.aureus*

Висновки. Таким чином, в результаті даного дослідження обґрунтовано можливість застосування у комплексній терапії локалізованих гнійно-запальних процесів світлодіодного випромінювання синього та червоного спектрів, що сприяє підвищенню чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів.

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку є вивчення впливу протимікробних препаратів та світлодіодного випромінювання синього та червоного спектрів на динаміку загоєння вогнища запалення на експериментальних моделях.

References

1. Lyeontyeva AV, Voronkova OS, Vinnikov AI. Chutlyvist do antybiotykiv hramnehatyvnykh bakteriy – zbudnykiv uskladnen ranovykh poverkhon. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2016; 1 (2): 163-7. [Ukrainian]
2. Ginyuk VA, Rychagov GP, Popkov OV, i dr. Primenenie svetodiodnoy fotoregulyatornoy i fotodinamicheskoy terapii pri lechenii ostrogo paraproktita. *Voennaya meditsina: nauchno-prakticheskiy retsenziruemyy zhurnal*. 2015; 3: 106-7. [Russian]
3. Deyneko AS, Vovk VA, Oleynik VA. Primenenie apparata «Fotonnaya matritsa Korobova «Barva-Fleks» v usloviyakh otdeleniya intensivnoy terapii. *Materialy yubileynoy KhKh Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Primenenie lazerov v meditsine i biologii», Kharkov: NPMBK «Lazer i zdorove»*. Kharkov, 2003. s 20. [Russian]
4. Kenzhekulov KK. Novye podkhody k lecheniyu gnoynykh ran. *Sovremennaya meditsina: aktualnye voprosy: sb st po mater LIV-LV mezhdunar nauch-prakt konf*. Novosibirsk: SibAK. 2016; 4-5 (49): 114-21. [Russian]
5. Guffey JS, Wilborn J. In vitro bactericidal effects of 405-nm and 470-nm Blue Light. *Photomed Laser Surg*. 2006; 24: 684–8. PMID: 17199466. DOI: 10.1089/pho.2006.24.684
6. Guffey JS, Wilborn J. Effects of combined 405-nm and 880-nm light on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Photomed Laser Surg*. 2006; 24: 680–3. PMID: 17199465. DOI: 10.1089/pho.2006.24.680
7. Hamblin MR, Viveiros J, Yang C, Ahmadi A, Ganz RA, Tolkoff MJ. Helicobacter pylori accumulates photoactive porphyrins and is killed by visible light. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 2822–7. PMID: 15980355. PMCID: PMC1168670. DOI: 10.1128/AAC.49.7.2822-2827.2005
8. Bilko IP. Vymohy do vzyattya ta dostavky materialu dlya mikrobiolohichnykh doslidzhen. *Suchasni infektsiyi*. 2001; 3: 106–9. [Ukrainian]
9. *Metodicheskie ukazaniya po primeneniyu unifitsirovannykh mikrobiolohicheskikh (bakteriolohicheskikh) metodov issledovaniya v kliniko-diahnosticheskikh laboratoriyakh*. Prilozhenie I k Prikazu Ministerstva zdravookhraneniya SSSR № 535 ot 22 Apr 1985. 123 s. [Russian]
10. Korneva EH. Prymenenye polystyrolovykh plastyn pry opredelenyi chuvstvytelnosty bakteryi k antybyotykam. *Laboratornoe delo*. 1987; 9: 709 -10. [Ukrainian]
11. Korobov AM, Korobov VA, Lesnaya TA. *Fototerapevticheskie apparaty Korobova serii «Barva».* Kharkov: IPP «Kontrast», 2008. 176 s. [Ukrainian]
12. *Patent* 80355 *Ukraine*, MPK' C12N 13/00, A61N 5/06. Prystriy dlya vplyvu optychnoho vyprominyuvannya in vitro na patohenni bakteriyi / Korobov AM, Tsyhanenko AYa, Mishyna MM, Dubovyk OS; zayavnyk ta patentovlasnyk KhNU im VN Karazina. № u201213663; zayavl.29.11.2012; opubl. 27.05.2013, Byul. № 10.
13. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biolohicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel*. K: MORION, 2000. 320 s. [Russian]
14. Osipov VP, Lukyanova EM, Antipkin YuH, i dr. *Metodika statisticheskoy obrabotki meditsinskoy informatsii v nauchnykh issledovaniyakh*. K: Planeta lyudey, 2002. 200 s. [Russian]

УДК 579.841.21:535.21-2-026.613.8:616-002.3-092.9-085.28

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СВЕТОДИОДНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Дубовик Е. С., Мишина М. М., Коробов А. М.

Резюме. Проведена микробиологическая оценка влияния светодиодного излучения синего и красного спектров на чувствительность микроорганизмов, возбудителей гнойно-воспалительных процессов, к противомикробным препаратам. Показано, что оптическое излучение синего и красного спектров способствует повышению чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам.

Ключевые слова: противомикробные препараты, светодиодное излучение синего и красного спектров, микроорганизмы, возбудители гнойно-воспалительных процессов.

UDC 579.841.21:535.21-2-026.613.8:616-002.3-092.9-085.28

Evaluation of the LED Radiation Influence on the Pathogens of Purulent and Inflammatory Processes Sensitivity to Antimicrobial Drugs

Dubovyk O. S., Mishyna M. M., Korobov A. M.

Abstract. Resistance of microorganisms to antibacterial drugs is one of the most acute problems of modern medicine which, unfortunately, has global character today. As the number of resistant microbial strains is rapidly

increasing, the fight against antibiotic-containing microorganisms is going on to find the most optimal and rational methods of treatment. Therefore, the definition of the influence of LED radiation on the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs is very relevant.

Thus, *the purpose of this study* was to determine the effect of LED radiation of red and blue spectra on the sensitivity of microorganisms, which are pathogens of purulent and inflammatory processes, to antimicrobial drugs that are widely used in practical medicine.

Materials and methods. Materials of purulent pathology patients were taken and delivered to the laboratory in accordance with the requirements for taking and delivering the materials for microbiological laboratories proposed by Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv. Materials for research were the following: wound cloth, manure, dressing and suture material. The microbiological study was carried out using generally accepted methods. The sensitivity of isolates to antimicrobial agents with different mechanism of action on the microbial cell was studied using the microtestsystem TNKtestGr. In vitro radiation was carried out by LED sources of blue (440-480 nm) and red (620-740 nm) radiation of the photon matrix of the Korobov apparatus "Barva-Flex", which contains a LED matrix with super-fluorescent light-emitting diodes and a power supply. Consideration and analysis of the results were carried out with the help of the automatic analyzer "Multisran EX". Exel and Biostat programs were used for statistical processing of the results.

Results and discussion. In determining the complex effect of LED radiation and antimicrobial drugs on the bacterial culture of *P.mirabilis*, it was found out that, due to the influence of the light emitting diode of the blue spectrum, the sensitivity of the isolates to the antimicrobial agents increases: to ampicillin 4.2 times (compared with the action of only ampicillin), to cefepime (novapima) – 5.2 times, cefoperazone – 3.6 times, cefazolin – 3.4 times, cefatoxime – 3 times, ceftazidime – 3.7 times, ceftriaxone – 3.4 times, to gentamicin – 3.8 times, to amikacin – 4.6 times and to ciprofloxacin – 9.3 times to doxycycline – 3,7 times. In the complex action of the red spectrum of LED radiation, the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs also increased, but not so much: to ampicillin – 1.3 times, to cefepime (napipime) and ceftaxime – 2.6 times, cefoperazone – 2.2 times, to cefazolin and to amikacin – 2 times, to ceftazidime – 1.8 times, to ceftriaxone and to gentamicin – 1.9 times, to ciprofloxacin – 3.5 times, to doxycycline – 1.6 times as compared to using only antimicrobial drugs.

A similar pattern was observed in the complex application of antimicrobial drugs and LED radiation to the bacterial culture of *E.coli*. According to the results of the study, it was found out that *E.coli* isolates were active in sensitive to cefepime (naufa) and ciprofloxacin, and due to the influence of the red spectrum of the LED radiation, the sensitivity of *E.coli* to cefepime was increased by 1.3 times, and by the effect of the blue LED spectrum at 4,2 times compared with the action of antibacterial preparation alone and 8.1 times compared with control values. The sensitivity of *E.coli* to ciprofloxacin was increased by 2.6 times for the influence of the red spectrum of LED radiation, and by the influence of the blue spectrum of the LED radiation – by 3.5 times compared with the action of the antibacterial drug alone and 7 times compared with the control values.

When using this method for the determination of antibiotic susceptibility of *S.aureus* isolates under the influence of red light and antimicrobial agents, it was revealed that the strains isolates showed resistance to gentamicin, erythromycin, rifampicin, lincomycin, cefepime – in cells of microplatelets with both greater and less concentration of antibacterial of drugs was the growth of culture.

Due to the influence of the blue and red spectra of the LED radiation, the sensitivity of *S.aureus* bacterial culture to antimicrobial drugs was intensified. For example, for the influence of the red spectrum of the LED radiation, the sensitivity to ciprofloxacin is increased by 3.2 times, and by the influence of the blue spectrum – by 3.8 times; due to the influence of the red spectrum of light-emitting diode radiation, the sensitivity to cefepime was increased by 1.7 times, and by the influence of the blue spectrum – by 5.1 times. These results let us recommend the complex application of the LED of the blue spectrum together with the antimicrobial drugs.

Conclusions. Thus, as a result of this study, we substantiated the possibility of using LED of blue and red spectra in the complex therapy of localized purulent-inflammatory processes, which contributes to increasing the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs.

Further research in this area is the study of the influence of antimicrobial drugs and LED radiation of blue and red spectra on the dynamics of healing of the inflammation center on experimental models.

Keywords: antimicrobial drugs, LED radiation of blue and red spectra, microorganisms, pathogens of purulent and inflammatory processes.

Стаття надійшла 11.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.237
УДК 579.862.2.044:615.33
Івчук В. В., Ковальчук Т. А.

МІКРОБІОТА БРОНХО-ЛЕГЕНЕВОГО АПАРАТУ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ОБСТРУКТИВНОЇ ХВОРОБИ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини» МОЗ України, Кривий Ріг, Україна

ivchukv@yahoo.com

Встановлено, що за перебігу хронічного обструктивного захворювання легень професійної етіології, серед виділеної мікробіоти є грампозитивні (48,9%), грамнегативні (27,6%) мікроорганізми та дріжджоподібні гриби (23,5%). Значну питому вагу мали штами *Staphylococcus aureus* (26,7%), *Candida albicans* (22,3%), *Klebsiella pneumoniae* (10,9%), *Escherichia coli* (9,3%), *Streptococcus viridans* (5,7%) та *Staphylococcus epidermidis* (5,5%). У структурі видового складу мікроорганізмів виділених з мокротиння хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології, залежно від стадії перебігу захворювання переважали: *S. aureus* (29,2%), *K. pneumoniae* (12,5%) та *E. coli* (9,7%) – за хронічного обструктивного захворювання легень 1 стадії; *S. aureus* (31,8%), *E. coli* (11,9%) та *K. pneumoniae* (10,6%) – за хронічного обструктивного захворювання легень 2 стадії; *S. aureus* (18,8%), *K. pneumoniae* (9,7%) та *S. epidermidis* (9,7%) – за хронічного обструктивного захворювання легень 3 стадії.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, мікробіоценоз повітроносних шляхів, гірничодобувна промисловість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно з планом науково-дослідної роботи ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини» у рамках держбюджетної теми: «Розробка сучасних науково обґрунтованих методів діагностики, лікування та профілактики пневмоконіозу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень у працівників гірничорудної промисловості України», № державної реєстрації 0114U002695.

Вступ. Захворювання бронхолегеневої системи професійної етіології займають чільне місце у структурі профзахворювань [6]. Проблема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) залишається актуальною і по сьогоднішній день, незважаючи на суттєвий прогрес у розвитку сучасної пульмонології [2, 11, 14, 21, 26]. Сутністю ХОЗЛ є обструкція бронхів, яка виникає внаслідок запалення та порушення функції зовнішнього дихання, що призводить до прогресування захворювання, фіброзу та ремоделювання дихальних шляхів, деструкції паренхіми легень, системних порушень [8]. Патогенетичною основою прогресування ХОЗЛ є збільшення вмісту інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлини-α та С-реактивного білку, які посилюють обструкцію бронхів та збільшують ризик негативного перебігу захворювання. Ці маркери запалення, діючи на ендотелій судин, поглиблюють явища ендотеліальної дисфункції, збільшуючи ризик розвитку системних ускладнень захворювання [1, 3].

Існує припущення, що мікробна колонізація або інфекція є головною причиною загострень ХОЗЛ. Через пошкодження мукоциліарного кліренсу, внаслідок впливу шкідливих факторів, трахеобронхіальне дерево колонізується умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ). Останні, поглиблюють порушення у війчастому апараті та посилюють хронічну запальну відповідь. В результаті формується «порочне коло» у патогенезі ХОЗЛ. Формуванню гіперреактивності нижніх дихальних шляхів сприяють гіперчутливість та еозинофільне запалення, що індукується бактеріальними агентами [13, 17, 18]. Перехід ХОЗЛ від стадії ремісії до загострення відбувається внаслідок поступового збільшення кількості мікроорганізмів у дихальних шляхах [25, 27].

Аналіз літературних джерел показав, що основними мікроорганізмами, які викликають загострення та прогресування ХОЗЛ є *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. В цих роботах вказується на взаємозв'язок інфікованості даними бактеріями з погіршенням вентиляційної функції легень [18, 25, 27].

Узагальнення наукових публікацій останніх років показує, що перебування мікроорганізмів у дихальних шляхах є складовою патогенезу ХОЗЛ і, навіть, поза стадії загострення, вони приймають участь у прогресуванні ХОЗЛ, в більшості випадків, через активацію ефекторних клітин запалення [15, 16, 19, 20, 23, 24].

Взаємодія представників мікробіоценозу повітроносних шляхів, їх роль у патологічному розвитку ХОЗЛ продовжують досліджуватись. Значення мікробної складової у патогенезі ХОЗЛ працівників гірничодобувної промисловості залишається практично не вивченим.

Мета дослідження. Встановити характер мікробного спектру мокротиння працівників гірничодобувної промисловості з ХОЗЛ професійної етіології.

Об'єкт і методи дослідження. Було проаналізовано результати мікробіологічних досліджень мокротиння у 300 хворих. Відповідно до класифікації ХОЗЛ, були виділені хворі з першою (ХОЗЛ 1 – 100 осіб), другою (ХОЗЛ 2 – 100 осіб) і третьою (ХОЗЛ 3 – 100 осіб) стадією захворювання разом із зазначенням у діагнозі основних клінічних симптомів [8].

Матеріалом для мікробіологічного дослідження слугувало спонтанно експектороване мокротиння, отримане від хворих до початку лікування. Забір мокротиння проводився вранці натщесерце, після ретельної санації ротової порожнини. Зразки мокротиння збирали у стерильні контейнери і доставляли протягом 2 годин до бактеріологічного відділу клініко-діагностичної лабораторії клініки інституту. У лабораторії проводили мікроскопію мазків для оцінки якості біоматеріалу. Зразки мокротиння вважали прийнятними за наявності клітин епітелію бронхів та макрофагів. Для бактеріального дослідження застосовували загальноприйняті мікробіологічні методики [9]. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили дотримуючись класифікації Бергі (1997).

Перед посівом біологічного матеріалу, готували мазки з мокротиння. Препарати фарбували за Грамом. Для посіву мікроорганізмів використовували наступні поживні середовища (ПС) – кров'яний агар (КА), шоколадний агар, жовтково-сольовий агар (ЖСА), Ендо і Сабуро агар, м'ясо-пептонний бульйон (МПБ). Посів мокротиння на ПС проводили протягом 1-2 годин після збору біологічного матеріалу. До 9 мл МПБ додавали 1 мл мокротиння. Гомогенізували матеріал в ємності з бусами протягом 20 хвилин. Потім робили посів на ЖСА, Ендо і Сабуро агар. Інкубацію засіяних середовищ проводили в термостаті при температурі 37 °С: Ендо агар – 24 години, ЖСА – 48 годин, Сабуро агар – при температурі 22 °С – 24 години, а потім 72 години при кімнатній температурі. Далі готували серійні розведення у МПБ. Для цього 0,5 мл мокротиння (розведення 1:9) додавали до 4,5 мл МПБ до отримання розведення 10^{-7}. Із отриманих розведень робили посів на 2 чашки Петрі з КА. Інкубували посіви 24 години в термостаті з температурою 37 °С.

Після інкубації чашок Петрі з ПС, визначали культуральні властивості мікроорганізмів. Далі готували мазки з колоній мікроорганізмів, фарбували їх за Грамом. За результатами мікроскопіювання і тесту на визначення каталази, визначали родину виділених мікроорганізмів та проводили їх ідентифікацію, залежно від встановленої родини. Виділення мікроорганізмів у діагностичних титрах (10^6 КУО/мл і вище) вважалось критерієм клінічної значимості бактеріального агенту.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office.

Результати досліджень та їх обговорення. Літературні джерела та результати власних досліджень свідчать, що провідну роль у перебігу ХОЗЛ професійної етіології відіграють як сапрофітні бактерії, так і умовно-патогенні мікроорганізми. Для них характерна мінливість, що відбувається під впливом багатьох факторів [10].

Проведене нами дослідження складових мікробіоти мокротиння дає уявлення про структуру мікроорганізмів та динаміку їх зміни залежно від стадії перебігу обструктивної хвороби професійної етіології.

При бактеріологічному дослідженні мокротиння від 300 хворих на ХОЗЛ, було виділено 439 штами мікроорганізмів. Від загальної кількості виділених штамів грампозитивні бактерії склали 215 (48,9%), грамнегативні бактерії 121 (27,6%) та дріжджоподібні гриби роду Candida 103 (23,5%).

В залежності від стадії перебігу ХОЗЛ, кількість штамів грампозитивних бактерій різниться. Їх число поступово зменшується в разі прогресування хвороби. Так, за перебігу ХОЗЛ 1 питома вага грампозитивних бактерій склала 52,1%, ХОЗЛ 2 – 49,0%, ХОЗЛ 3 – 45,8% (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Питома вага грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів у мокротинні хворих на ХОЗЛ професійного генезу в залежності від стадії перебігу захворювання

Відношення до барвника	ХОЗЛ 1		ХОЗЛ 2		ХОЗЛ 3	
	Абс. число	Питома вага,%	Абс. число	Питома вага,%	Абс. число	Питома вага,%
Грампозитивні бактерії	75	52,1	74	49,0	66	45,8
Грамнегативні бактерії	38	26,4	44	29,1	39	27,1
Всього бактерій	113		118		105	
У т.ч. весь видовий склад мікроорганізмів	144		151		144	

Разом з тим, динаміка грамнегативних бактерій є незначною. Їх питома вага дещо зростає за 2 стадії перебігу обструктивної хвороби і становить 29,1%.

Всі виділені грампозитивні бактерії належали до родин *Micrococcaceae* та *Streptococcaceae* (**рис. 1**).

Перша була представлена родом *Staphylococcus*, на долю яких припадала значна кількість виділених штамів, що становило 74, 4% від всіх грампозитивних бактерій. Із них переважну більшість штамів було визначено як *Staphylococcus aureus*, що становить 73,1% від всіх стафілококів та 26,7% від загальної кількості виділених штамів.

Меншою була питома вага коагулазонегативних стафілококів, які були представлені видом *Staphylococcus epidermidis*, – виділено 24 штами, що становить 15,0% від загальної кількості стафілококів та 5,5% від загальної кількості виділених штамів.

Представники родини *Streptococcaceae* були виділені у 55 випадках при захворюванні на ХОЗЛ і становили 25,6% від загальної кількості грампозитивних бактерій. Вони були представлені родом *Streptococcus*. Виділені стрептококи належали до трьох видів – *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* та *S. pneumoniae*, питома вага яких у структурі виділених мікроорганізмів становила 2,3%, 5,7% та 4,6% відповідно. У структурі грампозитивних мікроорганізмів ці бактерії становили відповідно 4,7%, 11,6% та 9,3%.

В залежності від стадії перебігу хвороби, питома вага грампозитивних бактерій в мокротинні хворих на ХОЗЛ професійного ґенезу, різниться (**табл. 2**).

Так, на 1 стадії обструктивного захворювання переважав *S. aureus* 42 (29,2%), а разом з погіршенням перебігу хвороби до 2 стадії, кількість штамів золотистого стафілококу зросла до 48 (31,8%). Третя стадія хронічного обструктивного захворювання легень характеризувалась істотним зменшенням числа даних бактерій – 27 (18,8%). Немаловажну роль у патогенезі даного захворювання відіграє *S. pneumoniae*. Кількість штамів цього мікроорганізму зменшується разом з прогресуванням ХОЗЛ професійної етіології: ХОЗЛ 1 – 12 (8,3%), ХОЗЛ 2 – 8 (5,3%), а на 3 стадії дані бактерії взагалі не були виділені. Штами *S. viridans* та *S. epidermidis* мали подібний кількісний тренд в залежності від стадії обструктивної хвороби. Для другої стадії перебігу захворювання характерним було зменшення штамів цих бактерій, відносно першої стадії – 7 (4,6%) та 4 (2,6%) відповідно. Разом з погіршенням перебігу захворювання до третьої стадії (ХОЗЛ 3) кількість даних мікроорганізмів у мокротинні збільшувалась відповідно до 9 (6,3%) та 14 (9,7%).

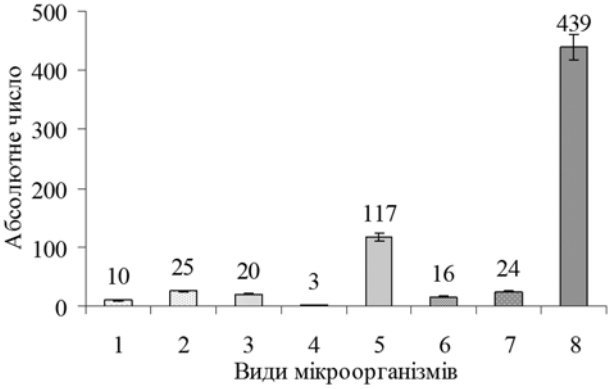


Рис. 1. Структура грампозитивних бактерій виділених з мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології. Види мікроорганізмів:
1 – *S. pyogenes*, 2 – *S. viridans*, 3 – *S. pneumoniae*, 4 – *S. warneri*, 5 – *S. aureus*, 6 – *S. haemolyticus*, 7 – *S. epidermidis*, 8 – всього

Третя стадія перебігу обструктивного захворювання також характеризувалась відносним збільшенням кількості таких грампозитивних бактерій,

Таблиця 2 – Видовий склад грампозитивних мікроорганізмів у мокротинні за ХОЗЛ професійного генезу в залежності від стадії перебігу захворювання

Мікроорганізми	ХОЗЛ 1		ХОЗЛ 2		ХОЗЛ 3	
	Абс. число	Питома вага,%	Абс. число	Питома вага,%	Абс. число	Питома вага,%
S. pyogenes	2	1,4	3	2,0	5	3,5
S. viridans	9	6,3	7	4,6	9	6,3
S. pneumoniae	12	8,3	8	5,3	0	0
S. warneri	0	0	0	0	3	2,1
S. aureus	42	29,2	48	31,8	27	18,8
S. haemolyticus	4	2,8	4	2,6	8	5,6
S. epidermidis	6	4,2	4	2,6	14	9,7
Всього бактерій	75		74		66	
У т.ч. весь видовий склад мікроорганізмів	144		151		144	

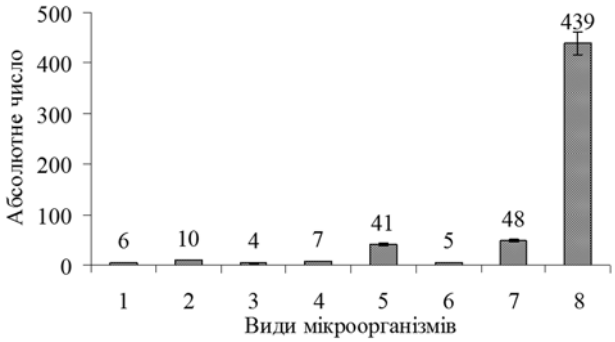


Рис. 2. Структура грамнегативних бактерій виділених з мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології. Види мікроорганізмів:

1 – *C. intermedius*, 2 – *C. freundii*, 3 – *E. aerogenes*, 4 – *E. cloacea*, 5 – *E. coli*, 6 – *P. aeruginosa*, 7 – *K. pneumoniae*, 8 – всього

як *S. pyogenes* та *Streptococcus haemolyticus* – 5 (3,5%) і 8 (5,6%). Їх питома вага на перших двох стадіях була найменшою: 1,4% та 2,8% відповідно. Цікавим був і той факт, що на третій стадії захворювання в незначній кількості у мокротинні з'явився *Streptococcus warneri*, його питома вага склала 2,1%.

Серед грамнегативних бактерій виділених з мокротиння хворих на ХОЗЛ 95,9% становили ентеробактерії та 4,1% – неферментуючі грамнегативні бактерії від загальної кількості грамнегативних бактерій, що склали 121 штами (**рис. 2**).

Ентеробактерії були представлені значною кількістю мікроорганізмів. Зокрема, провідне місце серед виділених бактерій належало штамам *Klebsiella pneumoniae*. Їх було ідентифіковано 48, що становить 39,7% від загальної кількості грамнегативних мікроорганізмів. Вони становили 41,4% від всіх ентеробактерій і 10,9% від загального числа виділених штамів.

Немаловажну роль серед ідентифікованих мікроорганізмів відіграють штами *Escherichia coli*. Їх питома вага склала 33,9% від загальної кількості грамнегативних мікроорганізмів, 35,3% – від всіх ентеробактерій і 9,3% від загальної кількості виділених штамів. Штами *Enterobacter* у загальній структурі грамнегативних бактерій становили 11 (9,1%). Питома вага серед грамнегативних ентеробактерій роду *Citrobacter* склала 13,8%: для *Citrobacter intermedius* – 5,2% і для *Citrobacter freundii* – 8,6%.

Серед неферментуючих грамнегативних бактерій, виділених з мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології, переважно виділялись представники роду *Pseudomonas*, які були представлені видом *P. aeruginosa*. Він у загальній структурі виділених штамів мікроорганізмів становив 1,1%.

Отримані за результатами досліджень дані дають можливість стверджувати, що найбільша питома вага серед грамнегативних мікроорганізмів припадає на вид *K. pneumoniae* – 12,5%, що був виділений з мокротиння хворих на ХОЗЛ першої стадії (**табл. 3**).

Прогресування обструктивного захворювання веде до зменшення кількості цих бактерій – 14 (9,7%) при ХОЗЛ 3. Однак, навіть за такої динаміки, їх питома вага все ж переважає серед інших грамнегативних мікроорганізмів, які виділяються за тяжкого перебігу захворювання (ХОЗЛ 3).

Питома вага штамів *E. coli* на першій стадії розвитку обструктивного захворювання (ХОЗЛ 1) становила 9,7%, а на другій (ХОЗЛ 2) – 11,9%. Третя стадія (ХОЗЛ 3) супроводжувалась зниженням кількості цих бактерій майже вдвічі – 6,3% у порівняння з ХОЗЛ 2.

Перша стадія обструктивного захворювання (ХОЗЛ 1) характеризувалась відсутністю штамів *C. freundii* та *Enterobacter aerogenes*. На другій та третій стадії штами даних грам-негативних мікроорганізмів мали незначну питому вагу, відповідно 1,3% та 2,0% – за ХОЗЛ 2 і 0,7% для *E. aerogenes* за ХОЗЛ 3. Штами *C. freundii* з питомою вагою 5,6%

Таблиця 3 – Представники грамнегативних мікроорганізмів в мокротинні за ХОЗЛ професійного генезу в залежності від стадії перебігу захворювання

Мікроорганізми	ХОЗЛ 1		ХОЗЛ 2		ХОЗЛ 3	
	Абс. число	Питома вага,%	Абс. число	Питома вага,%	Абс. число	Питома вага,%
C. intermedius	3	2,1	3	2,0	0	0
C. freundii	0	0	2	1,3	8	5,6
E. aerogenes	0	0	3	2,0	1	0,7
E. cloacea	3	2,1	1	0,7	3	2,1
E. coli	14	9,7	18	11,9	9	6,3
P. aeruginosa	0	0	1	0,7	4	2,8
K. pneumoniae	18	12,5	16	10,6	14	9,7
Всього бактерій	38		44		39	
У т.ч. весь видовий склад мікроорганізмів	144		151		144	

були характерними для третьої стадії обструктивної хвороби.

Питома вага *C. intermedius* та *Enterobacter cloacea* за ХОЗЛ 1 була однаковою і становила 2,1%. Відмінність у динаміці між цими двома штамами полягала в тому, що за ХОЗЛ 2 питома вага *E. cloacea* зменшилась до 0,7% і збільшилась до 2,1% за ХОЗЛ 3, а для *C. intermedius* вона була на рівні 2,0% за ХОЗЛ 2 і за ХОЗЛ 3 дані бактерії зникли з мікробіоти мокротиння.

Штам неферментуючих грамнегативних бактерій *P. aeruginosa* з'являється в мокротинні хворих на ХОЗЛ другої стадії з незначною питомою вагою 0,7%, яка зростає до 2,8% за ХОЗЛ 3.

Гриби роду *Candida* є одним з основних представників нормального мікробного спектру людини. Їх можна виявити в шлунково-кишковому тракті, на слизових оболонках та шкірі. Крім того, вони широко розповсюджені у зовнішньому середовищі. Гриби *Candida spp*. відносяться до умовно-патогенних мікроорганізмів, які викликають опортуністичні системні мікози при зниженні імунного статусу людини.

Як видно з **рисунку 3**, гриби роду *Candida* були представлені видами *Candida albicans* 22,3% та *Candida tropicalis* 1,1% від загальної кількості виділених мікроорганізмів.

У 136 (31,0%) пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень спостерігалося виділення асоціацій мікроорганізмів – *C. albicans* та *S. aureus*.

Аналіз розподілу дріжджових грибів роду *Candida* за різних стадій обструктивного захворювання показав перевагу на користь виду *C. albicans* (**табл. 4**).

Питома вага *C. albicans* поступово зросла з 20,1% за ХОЗЛ 1 до 26,4% за ХОЗЛ 3. Для грибів *C. tropicalis*, навпаки, спостерігається тенденція до зниження, хоча і незначної, питомої ваги з 1,4% за ХОЗЛ 1 до 0,7% за ХОЗЛ 3.

Динаміка питомої ваги асоціацій грибів *C. albicans* та бактерій штаму *S. aureus* мала дещо зростаючий характер за ХОЗЛ 2 – склала 33,8%, а за ХОЗЛ 3 несуттєво знизилась до 30,6%. Однак, кількість таких асоціацій за ХОЗЛ 3 все ж переважала над такими, що були виділені з мокротиння хворих на ХОЗЛ 1 – 28,5%.

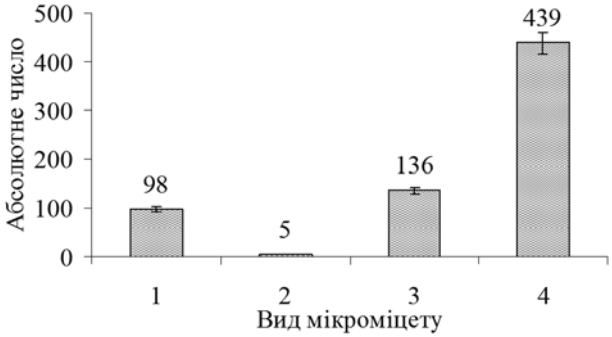


Рис. 3. Структура дріжджоподібних грибів роду Candida та їх асоціацій у хворих на ХОЗЛ професійного генезу. Вид мікроміцету:
1 – *C. albicans*, 2 – *C. tropicalis*, 3 – асоціації, 4 – всього

За літературними даними, домінуючими мікроорганізмами при бактеріологічному дослідженні зразків мокротиння у хворих із загостренням ХОЗЛ та найбільш вірогідними збудниками є *H. influenzae*, *S. pneumoniae* та *M. catarrhalis*, питома вага котрих, за різними даними досліджень складає 13–46%, 7–26% та 9–20% відповідно [5, 12, 22]. Рідше виділяються *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* та представники родини *Enterobacteriaceae* [5].

У нашому дослідженні домінуючими мікроорганізмами у мокротинні хворих з загостренням ХОЗЛ професійної етіології виявились: *S. aureus* (26,7%), *C. albicans* (22,3%), *K. pneumoniae* (10,9%), *E. coli* (9,3%), *S. viridans* (5,7%) та *S. epidermidis* (5,5%). Штам *K. pneumoniae* є третім за частотою виявлення після *S. aureus* та *C. albicans*, що можливо, пов'язано з частими випадками госпіталізації пацієнтів з ХОЗЛ професійної етіології, або, можливо, обумовлено особливостями видової структури інфекційного процесу у хворих на обструктивне захворювання в даному регіоні.

Штам *M. catarrhalis* у нашому дослідженні не був виявленим, хоча, за даними ряду іноземних авторів, він є причиною біля 13% інфекційних

Таблиця 4 – Розподіл дріжджоподібних грибів роду Candida та їх асоціацій в структурі мікроорганізмів мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології

Мікроміцети	ХОЗЛ 1		ХОЗЛ 2		ХОЗЛ 3	
	Абс. число	Питома вага,%	Абс. число	Питома вага,%	Абс. число	Питома вага,%
C. albicans	29	20,1	31	20,5	38	26,4
C. tropicalis	2	1,4	2	1,3	1	0,7
Всього грибів	31		33		39	
Асоціації	41	28,5	51	33,8	44	30,6
У т.ч. весь видовий склад мікроорганізмів	144		151		144	

загострень ХОЗЛ у західноєвропейських країнах та США [4].

Дані літературних джерел свідчать про взаємозв'язок між важкістю загострення ХОЗЛ (за показниками об'єму форсованого видиху – $ОФВ_1$) та характером виділеної мікробної флори. Так, при значенні $ОФВ_1$ більше 50-80% (ХОЗЛ 2) основними бактеріями, які сприяють загостренню, виявились *S. pneumoniae* та *S. aureus* (46,7%). При погіршенні бронхіальної прохідності ($ОФВ_1$ від 30 до 50% – ХОЗЛ 3) питома вага *S. pneumoniae* та *S. aureus*, зменшувалась до 26,7%. При $ОФВ_1$ менше 30% (ХОЗЛ 4) кількість даних мікроорганізмів склала до 23,1%. Інші дослідження показують перевагу в кількості *P. aeruginosa* та *H. influenzae* при $ОФВ_1$ менше 50%. Автори даних робіт пропонують розглядати таке зниження в якості прогностичного показника та фактору високого ризику інфікування *P. aeruginosa* та *H. influenzae* [7].

В той же час, наші дослідження показали, що при ХОЗЛ 1 у мокротинні переважали *S. aureus* (29,2%), *K. pneumoniae* (12,5%) та *E. coli* (9,7%); при ХОЗЛ 2 – *S. aureus* (31,8%), *E. coli* (11,9%) та *K. pneumoniae* (10,6%); при ХОЗЛ 3 – *S. aureus* (18,8%), *K. pneumoniae* (9,7%) та *S. epidermidis* (9,7%).

Наявність дріжджоподібних грибів *C. albicans* (20,1-26,4%) та їх асоціацій (28,5-33,8%) і, в значно меншій кількості, *C. tropicalis* (0,7-1,4%) в дихальних шляхах, пов'язана з більш вираженим порушенням дихальної функції (низький $ОФВ_1$), тобто з несприятливим клінічним перебігом ХОЗЛ [10].

Таким чином, існує залежність між кількісними співвідношеннями мікробних збудників загострення ХОЗЛ професійної етіології та дихальною недостатністю з важким перебігом захворювання. Крім того, наведені результати можуть мати значення при обранні антибактеріальної терапії.

Висновки. Характер бактеріальної та грибкової мікрофлори, що колонізує нижні дихальні шляхи хворих на ХОЗЛ професійної етіології на стадії загострення, пов'язаний з клінічними особливостями та важкістю перебігу захворювання. Встановлено, що кількісне співвідношення, як серед грампозитивних, так грамнегативних мікроорганізмів виділених у хворих на ХОЗЛ професійної етіології, має значне коливання, залежно від стадії перебігу захворювання. Штами грампозитивних коків виявляються у мокротинні хворих на ХОЗЛ професійної етіології на більш ранніх етапах захворювання з відносно сприятливим перебігом хвороби.

Перспективи подальших досліджень. Виявлення та дослідження властивостей інфекційних агентів на різних стадіях перебігу обструктивної хвороби легень професійної етіології у працівників гірничодобувної промисловості, може розширити уявлення про перебіг запального процесу та допомоги у проведенні адекватної терапії загострень даного захворювання.

References

1. Basanets' AV, Lubyanova IP. Profzakhvoryuvanist' – aktual'na problema suchasnosti. *Okhorona pratsi*. 2011; 2: 42-5. [Ukrainian]
2. Bysenova NM, Erhalyeva AS, Mytus NM. Etyolohycheskaya struktura mokroty bol'nykh s obostrenyem KHOBL. *Klynycheskaya medytsyna Kazakhstana*. 2013; 2: 13-8. [Russian]
3. Bobrov SV, Shpahyna LA, Kuznetsova HV. Effektyvnost' ranney dyahnostyky y profylaktyky khronycheskoy obstruktyvnoy bolezny lehkykh u rabotnykov promyshlennykh predpryyatyy (rezul'taty prospektyvnoho nablyudenyya). *Medytsyna truda y promyshlennaya ekolohyya*. 2011; 10: 6-10. [Russian]
4. Zubkov MN. Moraxella catarrhalis: rol' v patolohiyi lyudyny, identyfikatsiya ta antybiotykorezystentnist'. *Infektsiyi ta antymikrobna khimioterapiya*. 2001; 3: 38-41. [Ukrainian]
5. Karpova ON, Punyn AA. Spektr etieolohichnykh znachushchykh mikroorhanizmiv u m'yazakh u khvorykh z zahostrennyam khronichnoyi obstruktyvnoyi khvoroby lehen'. *Praktychna medytsyna*. 2012; 1 (56): 81-4. [Ukrainian]
6. Kundiyev YuI, Nahorna AM. Profesiyna zakhvoryuvanist' v Ukrayini u dynamitsi dovhotryvaloho sposterezhennya. *Ukrayins'kyy zhurnal z problem medytsyny pratsi.* 2005; 1: 3-11. [Ukrainian]
7. Mavrodyy VM. Antybakterial'na terapiya pry usunenni khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoryuvannya lehen'. *Ukrayins'kyy terapevtychnyy zhurnal*. 2007; 1: 64-8. [Ukrainian]
8. *Nakaz MOZ Ukrayine N 555 vid 27.06.2013*. «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni lehen'». Kyiv. 2013; 146. [Ukrainian]
9. *Prykaz N 535 Russia* "Ob unyfykatsyy mykrobyolohycheskykh metodiv doslidzhennya, shcho zastosovuyut'sya v kliniko-diahnostychnykh laboratoriyakh likuval'no-profilaktychnykh zakladiv. Moskva. 1985; 126. [Russian]
10. Rekalova EM. Vzayemozv'yazok mikroflory dykhal'nykh shlyakhiv z klinichnymy osoblyvostyamy khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoryuvannya lehen'. *Ukrayins'kyy pul'monolohichnyy zhurnal*. 2005; 3: 23-6. [Ukrainian]
11. Tets HV. Vybor antybyotykov pry smeshannykh ynfektsyyakh u patsyentov s khronycheskoy obstruktyvnoy bolezn'yu lehkykh. *Praktycheskaya pul'monolohyya*. 2015; 4: 21-5. [Russian]
12. Alvarez-Sala JL, Kardos P, Martiner-Beltran J, Coronel P, Aguilar L. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditorenpivoxil versus cefuroximeaxetil. *Antimicrob. Agents. Chemother*. 2006; 50: 1762-7. PMID: 16641447. PMCID: PMC1472220. DOI: 10.1128/AAC.50.5.1762-1767.2006

13. Bari MR, *Hiron MM, Zaman SM, Rahman MM, Ganguly KC*. Microbes responsible for acute exacerbation of COPD. *Mymensingh medical journal: MMJ*. 2010; 19 (4): 576-85. PMID: 20956903
14. Beasley V, Joshi PV, Singanayagam A, Molyneaux PL, Johnston SL, Mallia P. Lung microbiology and exacerbations in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012; 7: 555-69. PMID: 22969296. PMCID: PMC3437812. DOI: 10.2147/COPD.S28286
15. Braeken DCW, Houben-Wilke S, Smid DE, Rohde GGU, Drijkoningen J JC, Wouters EFM, Spruit MA, Franssen FME. Sputum microbiology predicts health status in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016; 11: 2741-8. DOI: 10.2147/COPD.S117079
16. Chambers DC, Gellatly SL, Hugenholtz Ph, Hansbro PhM. JTD special edition ´Hot Topics in COPD – The microbiome in COPD. *Journal of thoracic disease*. 2014; 6 (11): 1525-31. PMCID: PMC4255167. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.08
17. Curran T, Coulter WA, Fairley DJ, McManus T, Kidney J, Larkin M, Moore JE, Coyle PV. Development of a novel DNA microarray to detect bacterial pathogens in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Microbiology*. 2010; 80 (3): 257-61. PMID: 20074591. https://doi.org/10.1016/j.mimet.2010.01.004
18. Dy R, Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2016; 22 (3): 196-202. PMID: 26964078. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000268
19. Garcia-Nunez M. Bacterial and viral microbiomes in COPD exacerbations of unidentified cause. *European Respiratory Journal*. 2014; 44 (58): 2534.
20. Garcia-Nunez M, Marti S, Puig C, Perez-Brocal V, Millares L, Santos S, Ardanuy C, Moya A, Liñares J, Monsó E. Bronchial microbiome, PA biofilm-forming capacity and exacerbation in severe COPD patients colonized by P. aeruginosa. *Future Microbiology*. 2017; 12 (5): 379-92. PMID: 28339291. https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0127
21. Hassett DJ, Borchers MT, Panos RJ. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): evaluation from clinical, immunological and bacterial pathogenesis perspectives. *Journal of Microbiology*. 2014; 52 (3): 211-26. PMID: 24585052. https://doi.org/10.1007/s12275-014-4068-2
22. Langan CE, Craufield R, Briesch S, Pettit R. Randomized, double-blind stady of grepafloxacin versus amoxycillin in patients with acute bacterial exacerbations of chionic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother*. 1997; 40: 63-72. PMID: 9484875. https://doi.org/10.1093/jac/40.suppl_1.63
23. Leung JM, Tiew PY, Mac Aogáin M, Budden KF, Yong VF, Thomas SS[4], Pethe K, Hansbro PM, Chotirmall SH. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology*. 2017; 22 (4): 634-50. PMID: 28342288. DOI: 10.1111/resp.13032
24. Madhavi S. Bacterial etiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Microbiology and Biotechnology Research*. 2017; 2 (3): 440-4
25. Marin Monsó AE, Garcia-Nuñez M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, Agustí A, Morera J. Variability and effects of bronchial colonisation in patients wich moderate COPD. *European Respiratory Journal*. 2010; 35 (2): 295-302. DOI: 10.1183/09031936.00126808
26. Nseir S, Ader F, Lubret R, Marquette CH. Pathophysiology of airway colonization in critically ill COPD patient. *Current drug targets*. 2011; 12 (4): 514-20. PMID: 21194404. https://doi.org/10.2174/138945011794751537
27. Renom F, Yáñez A, Garau M, Rubí M, Centeno M-J, Gorriz M-T, Medinas M, Ramis F, Soriano JB, Agustí A. Prognosis of COPD patients requiring frequent hospitalization: role of airway infection. *Respiratory medicine*. 2010; 104 (6): 840-48. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.010

УДК 579.862.2.044:615.33

МИКРОБИОТА БРОНХОЛЕГОЧНОГО АППАРАТА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Ивчук В. В., Ковальчук Т. А.

Резюме. Установлено, что при течении хронического обструктивного заболевания легких профессиональной этиологии, среди выделенной микробиоты являются грамположительные (48,9%), грамотрицательные (27,6%) микроорганизмы и дрожжеподобные грибы (23,5%). Значительный удельный вес имели штаммы *Staphylococcus aureus* (26,7%), *Candida albicans* (22,3%), *Klebsiella pneumoniae* (10,9%), *Escherichia coli* (9,3%), *Streptococcus viridans* (5,7%) и *Staphylococcus epidermidis* (5,5%). В структуре видового состава микроорганизмов выделенных из мокроты больных хроническим обструктивным заболеванием легких профессиональной этиологии, в зависимости от стадии течения заболевания, преобладали: *S. aureus* (29,2%), *K. pneumoniae* (12,5%) и *E. coli* (9,7%) – при хроническом обструктивном заболевании легких 1 стадии; *S. aureus* (31,8%), *E. coli* (11,9%) и *K. pneumoniae* (10,6%) – при хроническом обструктивном заболевании легких 2 стадии; *S. aureus* (18,8%), *K. pneumoniae* (9,7%) и *S. epidermidis* (9,7%) – при хроническом обструктивном заболевании легких 3 стадии.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, микробиоценоз воздухоносных путей, горнодобывающая промышленность.

UDC 579.862.2.044:615.33

Microbiota of the Bronchopulmonary Apparatus in the Exacerbation of the Obstructive Pulmonary Disease of Professional Etiology

Ivchuk V. V., Kovalchuk T. A.

Abstract. Microbial colonization or infection is one of the main causes of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The transition of obstructive pulmonary disease from the stage of remission to exacerbation is due to a gradual increase in the number of microorganisms in the respiratory tract.

The purpose of the work was to establish the nature of the microbiological spectrum of sputum in the mining industry workers with chronic obstructive pulmonary disease of professional etiology.

Materials and methods. Microbiological, microscopic, statistical.

Results. It has been established that gram-positive (48.9%), gram-negative (27.6%) microorganisms and yeast-like fungi (23.5%) were among the microbiota isolated during the course of chronic obstructive pulmonary disease of the professional etiology. *Staphylococcus aureus* strains (26.7%), *Candida albicans* (22.3%), *Klebsiella pneumoniae* (10.9%), *Escherichia coli* (9.3%), *Streptococcus viridans* (5.7%) and *Streptococcus viridans* (5.7%) had a significant specific gravity *Staphylococcus epidermidis* (5.5%). In the structure of the species composition of microorganisms isolated from sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease of the professional etiology, *S. aureus* (29.2%), *K. pneumoniae* (12.5%) and *E. coli* (9.7%) – for chronic obstructive pulmonary disease 1; *S. aureus* (31.8%), *E. coli* (11.9%) and *K. pneumoniae* (10.6%) – for chronic obstructive pulmonary disease 2; *S. aureus* (18.8%), *K. pneumoniae* (9.7%) and *S. epidermidis* (9.7%) – with chronic obstructive pulmonary disease 3.

Conclusion. Character of bacterial and mycotic microflora that colonizes lower standard of patients on chronic obstructive pulmonary disease of professional etiology on the stage of intensifying is related to the clinical features and weight of disease flow. It is set that quantitative correlation, as among the gram-positive, such gram-negative microorganisms of distinguished for patients with chronic obstructive pulmonary disease of professional etiology, had considerable oscillation, depending on the stage of disease flow. The stamms of gram-positive cocci appear in patients' sputum with chronic obstructive pulmonary disease of professional etiology on more early stages of disease from relatively by the favorable disease flow.

Prospects for further research. An exposure and research of pathogens features at different stages of obstructive pulmonary disease flow of professional etiology for the workers of mining industry can extend an idea about motion of inflammatory process and help in realization of adequate therapy of this disease exacerbation.

Keywords: a chronic obstructive pulmonary disease, microbiocenosis of airways, mining industry.

Стаття надійшла 20.12.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.245
УДК 612.649.011.87.014.3:615.014.41:547.569.2

Макашова О. Є.[1], Зубова О. Л.[1], Зубов П. М.[1], Михайлова О. О.[1,2], Бабійчук Л. О.[1]

ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТІВ НА СТАН КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ЯДРОВМІСНИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННЯ ЇХ ДО УМОВ, ЩО МОДЕЛЮЮТЬ ФІЗІОЛОГІЧНІ

[1]Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

[2]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Olena.makashova@gmail.com

У роботі проведено порівняльний аналіз ефективності кріопротекторних сумішей, що містять різні концентрації проникаючого кріопротектора ДМСО та антиоксидантів, при кріоконсервуванні ядровмісних клітин кордової крові та після перенесення їх до умов, наближених до фізіологічних. Показано, що додавання до кріозахисного середовища аскорбінової кислоти, N-ацетил-L-цистеїна або глутатіона сприяє зниженню кількості клітин із надлишковим вмістом активних форм кисню і підвищенню показників збереженості та життєздатності ядровмісних клітин після перенесення їх до умов, що моделюють фізіологічні. Найбільший цитопротекторний ефект спостерігається в пробах, кріоконсервованих із 7,5 і 10% ДМСО з додаванням глутатіону в концентрації 1 та 3 мМ, де зберігається до 75% ядровмісних клітин в життєздатному стані, порівняно з двома іншими антиоксидантами в оптимальних концентраціях, які забезпечують життєздатність лише до 65% клітин.

Ключові слова: ядровмісні клітини кордової крові, кріоконсервування, диметилсульфоксид, активні форми кисню, аскорбінова кислота, N-ацетил-L-цистеїн, глутатіон.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у відповідності з плановою тематикою науково-дослідної роботи відділу кріоцитології «Вивчення механізмів модифікації структурних параметрів та метаболічного стану ядровмісних клітин кордової та еритроцитів донорської крові під впливом різних кріозахисних розчинів та низьких температур», № державної реєстрації 0114U001320.

Вступ. Після проведення серій успішних трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин кордової крові (КК) та отримання беззаперечних доказів її ефективності і безпеки, у багатьох наукових центрах світу активно ведуться розробки протоколів її кріоконсервування з метою підвищення показників збереженості та життєздатності клітин [3]. Більшість з них базується на застосуванні проникаючого кріопротектора ДМСО в ефективних концентраціях. Проте вони не враховують, що під час кріоконсервування ядровмісні клітини (ЯВК) КК зазнають значного стресорного впливу, в результаті чого відбувається накопичення високих концентрацій активних форм кисню (АФК), які, як свідчать літературні дані [8], можуть ініціювати розвиток апоптозу та загибель клітин як до, так і після кріоконсервування. Тому додавання до кріозахисного середовища антиоксидантів [7] може сприяти підвищенню збереженості та життєздатності ЯВК КК як відразу після кріоконсервування, так і після перенесення до умов, що моделюють фізіологічні. Оскільки існують припущення, що в процесі кріоконсервування клітини отримують певні сигнали, які роблять їх «схильними» до розвитку апоптозу, але не ініціюють його розвиток у цей момент [10]. важливим завданням для науковців є не тільки проведення їх оцінки відразу після розморожування, а й визначення відстроченого виживання клітин після перенесення до фізіологічних умов.

Виходячи з цього, **метою роботи** було оцінити ефективність кріоконсервування ЯВК КК, кріоконсервованих у захисних розчинах, що містять різні концентрації ДМСО та антиоксидантів, після перенесення до умов, що моделюють фізіологічні.

Матеріали і методи досліджень. Виділену декстраном із М.в. 60 кДа фракцію ЯВК КК, обробляли 25%-м розчином ДМСО до кінцевих концентрацій в пробі 5, 7,5 і 10%. До кріозахисних середовищ також вносили антиоксиданти: аскорбінову кислоту (АК) в концентраціях 0,1 та 0,15 мМ; N-ацетил-L-цистеїн (АЦ) – 10 та 15 мМ та глутатіон в концентраціях 1 та 3 мМ. Кріоконсервування проводили зі швидкістю 1–3 ºС в хвилину до –80 ºС, з наступним зануренням у рідкий азот на програмному заморожувачі Cryoson. Відтавання здійснювали при 37÷40 ºС на водяній бані при постійному

погойдуванні до зникнення твердої фази. Абсолютну кількість клітин підраховували в камері Горяєва [4]. Життєздатність ЯВК оцінювали за стандартним ISHAGE протоколом з використанням моноклонального антитіла CD45FITC і ДНК-барвника 7-аміноактіноміцина D (7AAD) методом проточної цитофлуориметрії на проточному цитофлуориметрі FACS Calibur [9]. Кількість клітин із надлишковим вмістом АФК в клітинах визначали на проточному цитофлуориметрі за допомогою флуоресцентного зонду дихлородигідрофлуоресцеїн диацетату ($DCFH_2$-DA). Для моделювання трансфузії частину клітин після розморожування переносили до розчину Хенкса й інкубували при 37ºС протягом години. Розведення складало 1:10. Статистичну обробку результатів проводили методом Стьюдента-Фішера з використанням програми «Excel» («Microsoft Office», США). Відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Оскільки ключовими ініціаторами та медіаторами холод-індукованого апоптозу можуть бути АФК, утворення яких, в силу різних причин, активізується під час кріоконсервування [6], найбільш перспективним напрямком їх елімінації може бути додавання до середовища кріоконсервування антиоксидантів. У роботі були використані глутатіон – головний антиоксидант клітини [5], N-ацетил-L-цистеїн (АЦ), який характеризується не тільки безпосередньою антиоксидантною активністю, але й бере участь у синтезі глутатіону та забезпеченні тіоловими групами цитоскелетні структури, тим самим зберігаючи клітини від руйнування [7] і аскорбінова кислота, яка в залежності від обраної концентрації може здійснювати як анти-, так і прооксидантний вплив на клітини [1].

Проведений аналіз результатів збереженості та життєздатності ЯВК, кріоконсервованих із ДМСО без додавання антиоксидантів показав, що найбільш захищеними виявилися клітини, кріоконсервовані з ДМСО у концентрації 7,5% та 10%. За даних концентрацій, після часу інкубації в умовах, що моделюють фізіологічні, зниження показників збереженості та життєздатності було менш вираженим, хоча й достовірно нижчим на 15-20% порівняно з даними відразу після кріоконсервування. В пробі кріоконсервованій з ДМСО у концентрації 5% втрати абсолютної кількості клітин були значуще більшими (до 2 разів), ніж відразу після розморожування. При цьому, в даній пробі спостерігалось достовірне зниження кількості клітин із надлишковим вмістом АФК приблизно у 2 рази порівняно з даними, отриманими одразу після розморожування. Це пов'язано з втратою значної кількості клітин, що співпадає з даними зі збереженості. Кількість DCF^+-клітин після інкубації проб, кріоконсервованих із ДМСО в концентрації 7,5 та 10% залишалась на рівні результатів, отриманих одразу після розморожування.

Таким чином, перенесення деконсервованих клітин до умов, що моделюють фізіологічні викликає зниження збереженості та життєздатності ЯВК і чим менше оптимізоване кріозахисне середовище, тим ці зміни більш виражені. Однією з причин цього може бути накопичення активних форм кисню (АФК) під час кріоконсервування, ймовірно в силу інгібування антиоксидантної системи під час впливу фізико-хімічних стрес-факторів кріоконсервування [2]. У зв'язку з цим, доцільно було провести дослідження з оцінки ефективності внесення антиоксидантів у кріозахисні розчини з метою зменшення накопичення АФК і запобігання розвитку окисного стресу в клітинах після перенесення їх до умов, що моделюють фізіологічні.

Результати аналізу збереженості ЯВК КК, кріоконсервованих із різними концентраціями ДМСО в поєднанні з аскорбіновою кислотою в концентрації 0,1 та 0,15 мМ (**табл.**) після годинної інкубації в

Таблиця – Кількість збережених та життєздатних ЯВК КК після кріоконсервування з ДМСО у різній концентрації та антиоксидантами і перенесення до умов, що моделюють фізіологічні

Антиоксиданти (мМ)		Збереженість			Життєздатність		
		Концентрація ДМСО, %					
		5	7,5	10	5	7,5	10
Контроль (без АО)		34,3 ± 1,2	51,6 ± 1,5	55,1 ± 1,2	46,4 ± 0,8	59,3 ± 2,2	55,6 ± 1,5
Аскорбінова кислота	0,1	44,0 ± 1,6*	59,7 ± 1,2*	61,3 ± 0,9*	50,5 ± 1,8*	62,8 ± 2,1*	56,6 ± 2,2
	0,15	42,8 ± 1,9*	61,7 ± 2,3*	61,9 ± 2,3*	52,9 ± 1,6*	65,2 ± 1,4*	53,0 ± 1,8
N-ацетил-L-цистеїн	10	49,6 ± 2,2*	68,8 ± 2,6*	70,3 ± 2,7*	52,0 ± 2,2*	60,6 ± 3,4	57,0 ± 4,6
	15	49,3 ± 3,6*	70,1 ± 2,8*	73,2 ± 3,3*	82,7 ± 2,9*	61,3 ± 2,4	57,5 ± 2,5
Глутатіон	1	63,4 ± 1,6*	79,0 ± 1,8*	75,0 ± 2,3*	60,0 ± 1,8*	75,9 ± 1,1*	68,6 ± 1,7*
	3	63,8 ± 1,9*	77,9 ± 1,4*	79,2 ± 1,4*	58,4 ± 2,1*	74,6 ± 1,3*	70,9 ± 1,2*

Примітки: Дані представлено у відсотках, у вигляді M ± SE. * – різниця статистично значуща по відношенню до відповідної групи клітин, кріоконсервованої без внесення антиоксидантів; $p < 0,05$.

умовах, що моделюють фізіологічні показали, що найбільший рівень даного показнику спостерігався в пробах із ДМСО в концентрації 7,5% та 10% (середній показник складав біля 60%). У даних експериментальних групах також спостерігалось деяке збільшення життєздатності на 4-6% у порівнянні з даними, отриманими без додавання антиоксидантів. Це може бути пов'язно напряму з антиоксидантним ефектом даної кислоти, який обумовлений тим, що АК перехоплює АФК і відновлює їх, не дозволяючи викликати пов'язані зі збільшенням їхнього рівня пошкодження клітин.

Визначення цитопротекторного ефекту N-ацетил-L-цистеїна на ЯВК КК після годинної інкубації в умовах, що моделюють фізіологічні, продемонструвало (**табл.**) підвищення рівня збереженості клітин в усіх експериментальних групах та, особливо, у пробах, кріоконсервованих із розчинами антиоксиданта в концентрації 10 та 15 мМ з 7,5 та 10% ДМСО (до 73,2%), в яких відзначалась найменша кількість клітин із надлишковим вмістом АФК. Даний цитопротекторний ефект можна пояснити не тільки антиоксидантною активністю АЦ завдяки SH-групам, але й тим, що він бере участь у синтезі глутатіона – основного антиоксиданту клітини.

Додавання даних концентрацій антиоксиданту до проб, кріоконсервованих із 5% також підвищувало рівень досліджуваного показника, проте ці дані були нижчі ніж у пробах із 7,5% та 10% ДМСО. Аналіз відсотка життєздатних $CD45^+$-клітин виявив достовірні відмінності від контрольних значень тільки в групі з 5% ДМСО (**табл.**). В даній пробі спостерігалось збільшення кількості життєздатних клітин по відношенню до контрольних значень, до яких не було додано антиоксиданти.

Оскільки ключова роль у захисті клітин від оксидативного стресу відводиться системі глутатіону, наступним антиоксидантом, який було використано у нашій роботі, став глутатіон. Проведені дослідження показали (**табл.**), що даний антиоксидант сприяє збільшенню кількості збережених клітин до 75–79% в пробах із 7,5 та 10% ДМСО у комбінації з 1 та 3 мМ глутатіоном. У даних експериментальних групах було отримано до 60–75% життєздатних клітин, що на 14–16% більше порівняно з відповідними контрольними значеннями без додавання антиоксиданту. Це говорить про значний вклад глутатіону у захист клітин від пошкоджуючих факторів кріоконсервування.

На наступному етапі визначали кількість клітин із надлишковим вмістом АФК після перенесення ЯВК, кріоконсервованих у розчинах із різною концентрацією ДМСО та антиоксидантами, до умов, що моделюють фізіологічні.

При інкубації кріоконсервованих ЯВК в розчинах, що містять ДМСО та АК, протягом години в умовах, що моделюють фізіологічні було виявлено збільшення кількості DCF^+-клітин (**рис.**) у групах із 5 та 7,5% ДМСО на 6 та 14%, відповідно, порівняно з даними, отриманими без додавання антиоксидантів. Ми припускаємо, що це може бути пов'язано з тим, що в даних зразках аскорбінова кислота сприяє збільшенню кількості збережених клітин (**табл.**), що йдуть до аналізу, порівняно з контрольними значеннями без додавання антиоксидантів. У пробі з ДМСО в концентрації 10% аскорбінова кислота у застосованих концентраціях (0,1 м та 0,15 мМ) не змінювала кількість клітин із надлишковим вмістом АФК порівняно з відповідними пробами, до яких не вносили антиоксидант. У цих групах можна говорити лише про тенденцію до збільшення кількості клітин із надлишковим вмістом АФК. Ці дані можуть свідчити про те, що аскорбінова кислота має тимчасову антиоксидантну дію та не здатна попередити надмірне накопичення АФК в ЯВК КК після перенесення їх до фізіологічних умов, що може призвести до загибелі клітин та стати причиною зниження ефективності препарату ЯВК КК.

Позитивний вплив на клітини спостерігався в пробах, кріоконсервованих із ДМСО в концентрації 7,5 та 10% ДМСО та АЦ у концентрації 10 і 15 мМ, де дана комбінація кріопротектору та антиоксиданту сприяла зменшенню вмісту DCF^+-клітин із 18,9%

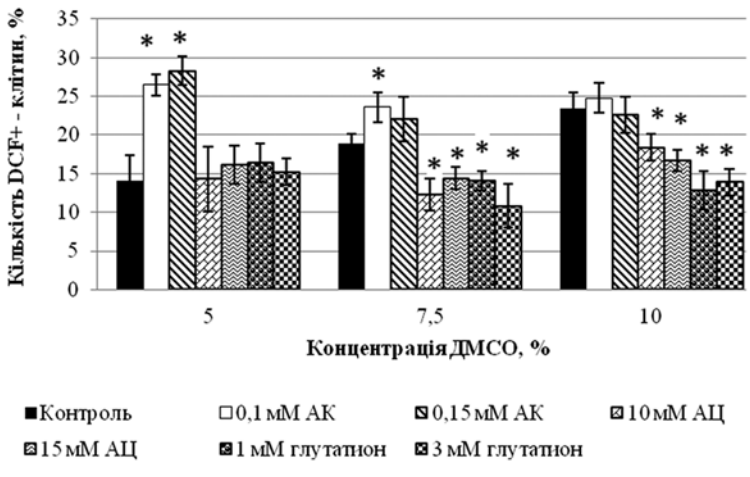


Рис. Кількість ядровмісних клітин кордової крові із надлишковим вмістом АФК після кріоконсервування в розчинах із різною концентрацією ДМСО і антиоксидантів та перенесення до умов, що моделюють фізіологічні.

Примітка: Дані представлено у відсотках, у вигляді M ± SE. * – різниця статистично значуща по відношенню до відповідних контрольних значень без додавання антиоксиданта із рівнем $p < 0,05$.

у контролі без внесення антиоксиданта до 12,3% при 7,5% ДМСО та з 23,4% до 16,7% при 10% ДМСО, що підтверджує цитопротекторні властивості даної речовини.

Кріоконсервування ЯВК у розчинах, що містять глутатіон (**рис.**) сприяло зниженню DCF^+-клітин в усіх експериментальних групах, окрім 5% ДМСО, де відбулась значна руйнація клітин, про що свідчать дані зі збереженості та життєздатності. Проте кріоконсервування $CD45^+$-клітин із додаванням глутатіону в кінцевій концентрації 1 та 3 мМ і ДМСО в концентрації 7,5 та 10% сприяло достовірному зниженню $CD45^+DCF^+$-клітин приблизно на 7 та 11%. Комбінація ДМСО в концентрації 7,5% та ефективних концентрацій глутатіону (1 та 3 мМ) сприяла зниженню кількості клітин із надлишковим вмістом АФК з 19% у контролі до 11% навіть після перенесенні до умов, що моделюють фізіологічні, що говорить про виражені антиоксидантні властивості даної речовини.

Висновки

1. Інкубація протягом години деконсервованих ЯВК в умовах, що моделюють фізіологічні, призводить до зниження показників збереженості й життєздатності порівняно з даними, отриманими одразу після кріоконсервування. Тобто, стан клітин, визначений одразу після розморожування не може дати повну оцінку якості препаратів кордової крові.
2. Кріоконсервування ЯВК з ДМСО в концентрації 7,5 та 10% з додаванням аскорбінової кислоти в концентрації 0,1 та 0,15 мМ та подальше перенесення до умов, що моделюють фізіологічні, продемонструвало достовірне підвищення як загальної кількості збережених клітин, так і числа життєздатних до 65%. Проте збільшення кількості клітин із надлишковим вмістом АФК свідчить про подальший розвиток окисного стресу в клітинах, який призведе до додаткової втрати клітин.
3. Глутатіон та АЦ забезпечували виражене зниження кількості клітин із надлишковим вмістом АФК та достовірне підвищення збереженості та життєздатності. Найбільший цитопротекторний ефект мав глутатіон, який сприяв підвищенню рівня збереженості та життєздатності ЯВК КК до 75%.

Перспективи подальших досліджень. Оскільки надлишкове накопичення АФК в клітинах здатне привести до подальшої загибелі клітин шляхом апоптозу або некрозу, доцільно було б провести дослідження з впливу антиоксидантів на кількість клітин які перебувають на різних стадіях апоптозу/некрозу після кріоконсервування з ДМСО та перенесення їх до умов, що моделюють фізіологічні.

References

1. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1569 (1-3): 1-9. PMID: 11853951. https://doi.org/10.1016/S0304-4165(01)00235-5
2. Babijchuk LA, Makashova OYe, Zubov PM, Zubova OL. Estimation of antioxidant properties of N-acetyl-L-cysteine during cord blood cryopreservation with DMSO. *Cell Biology*. 2015; 78.
3. Ballen K, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood.* 2013; 122: 491–8. PMCID: PMC3952633. doi: 10.1182/blood-2013-02-453175
4. Davis JM. *Basic Cell Culture. A Practical Approach*. Oxford University Press; 2002. 382 p.
5. Filomeni G, Rotilio G, Ciriolo MR. Glutathione disulfide induces apoptosis in U937 cells by a redox-mediated p38 MAP kinase pathway. *FASEB J*. 2003; 17: 64–6. PMID: 12424221. DOI: 10.1096/fj.02-0105fje
6. Fleury C, Mignotte B, Vayssière JL. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling. *Biochimie*. 2002; 84 (2-3): 131–41. PMID: 12022944. https://doi.org/10.1016/S0300-9084(02)01369-X
7. Linping Hu, Hui Cheng, Yingdai Gao, Ming Shi, Yanfeng Liu, Zheng Hu, Jing Xu, Lugui Qiu, et al. Antioxidant N-acetyl-L-cysteine increases engraftment of human hematopoietic stem cells in immune-deficient mice. *Blood*. 2014; 124 (20): 45–8. PMCID: PMC4231425. doi: 10.1182/blood-2014-03-559369
8. Kim KM, Huh JY, Hong SS, Kang MS. Assessment of cell viability, early apoptosis, and hematopoietic potential in umbilical cord blood units after storage. *Transfusion*. 2015; 55 (8): 2017–22. PMID: 25858170. DOI: 10.1111/trf.13120
9. Schmid I, Krall WJ, Uittenbogaart CH, Braun J, Giorgi JV. Dead cell discrimination with 7-amino-actinomycin D in combination with dual color laser flow cytometry. *Cytometry*. 1992; 13: 204–8. PMID: 1547670. DOI: 10.1002/cyto.990130216
10. Yakovlev AG, Faden AI. Mechanisms of neural cell death: implications for development of neuroprotective treatment strategies. *J Amer Soc Exper Neuro Therapeutics*. 2004; 1: 5–16. PMCID: PMC534908. doi: 10.1602/neurorx.1.1.5

УДК 612.649.011.87.014.3:615.014.41:547.569.2

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА СОСТОЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ИХ В УСЛОВИЯ, МОДЕЛИРУЮЩИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ

Макашова Е. Е., Зубова О. Л., Зубов П. М., Михайлова О. А., Бабийчук Л. А.

Резюме. В работе проведен сравнительный анализ эффективности криопротекторных смесей, содержащих различные концентрации проникающего криопротектора ДМСО и антиоксидантов, при криоконсервировании ядросодержащих клеток кордовой крови и после переноса их в условия, моделирую-

щие физиологические. Показано, что добавление в криозащитную среду аскорбиновой кислоты, N-ацетил-L-цистеина или глутатиона способствует снижению количества клеток с избыточным содержанием активных форм кислорода и повышению показателей сохранности и жизнеспособности ядросодержащих клеток после переноса их в условия, моделирующие физиологические. Наибольший цитопротекторный эффект наблюдается в пробах, криоконсервированных с 7,5 и 10% ДМСО с добавлением глутатиона в концентрации 1 и 3 мМ, где сохраняется 75% ядросодержащих клеток в жизнеспособном состоянии, по сравнению с двумя другими антиоксидантами в оптимальных концентрациях, которые обеспечивают жизнеспособность только до 65% клеток.

Ключевые слова: ядросодержащие клетки кордовой крови, криоконсервирование, диметилсульфоксид, активные формы кислорода, аскорбиновая кислота, N-ацетил-L-цистеин, глутатион.

UDC 612.649.011.87.014.3:615.014.41:547.569.2

The Effect of Antioxidants on the State of Cryopreserved Human Cord Blood Nucleated Cells after Transferring them to Conditions Close to Physiological

Makashova O. Ye., Zubova O. L., Zubov P. M., Mykhailova O. O., Babijchuk L. A.

Abstract. The use of cord blood (CB) hematopoietic progenitor cells for the past 15 years has been firmly established in practical medicine as an effective treatment for diseases of various origins. In this regard, it remains relevant for developing the protocols for cells storage at low temperature. Most of them are based on the use of penetrating cryoprotectant DMSO in effective concentrations. However, they do not take into account the fact that during cryopreservation cord blood nucleated cells are subjected to a significant stress, resulting in the accumulation of high concentration of reactive oxygen species (ROS). The literature analysis evidences that ROS can initiate the development of apoptosis and cell death both before and after cryopreservation. Therefore, the addition of antioxidants to the cryoprotective medium can improve the preservation rate and viability of cord blood nucleated cells both immediately after cryopreservation and after transferring them to conditions close to physiological.

There are assumptions that in the process of cryopreservation cells are subjected of certain signals that make them "susceptible" to the development of apoptosis, but not initiate its development at this moment. Therefore, an important task for scientists is not only to conduct their evaluation immediately after thawing, but also to determine the delayed survival of cells after transferring them to conditions close to physiological. Based on this, *the purpose of the work* was to evaluate the effectiveness of cryopreservation of cord blood nucleated cells (CBNCs) that were cryopreserved in protective solutions containing various concentrations of DMSO and antioxidants after transferring to conditions close to physiological.

The efficacy of application of ascorbic acid, N-acetyl-L-cysteine and glutathione in combination with DMSO in cryopreservation of CBNCs has been evaluated. It has been shown that in the process of cryopreservation with DMSO and after transferring to conditions that are close to physiological, the preservation and viability of CBNCs decreased. One of the reasons for this may be the accumulation of reactive oxygen species (ROS) in cells during freezing. The addition of antioxidants to the cryoprotective medium can significantly increase the stability of the CBNCs against the effects of cryopreservation factors and improve the preservation and viability indices. A comparative analysis of antioxidants revealed that ascorbic acid at concentrations of 0.1 and 0.15 mM and N-acetyl-L-cysteine (10 and 15 mM) in combination with 7.5% and 10% DMSO increased the number of preserved viable CBNCs up to 65% in comparison to the samples without adding these antioxidants. Addition of glutathione at a concentration of 1 and 3 mM to cryoprotective medium with 7.5% and 10% DMSO was able to maintain a viable state of up to 75% of the CBNCs. This may be due to the fact that glutathione and acetylcysteine reduced the number of cells with excess content of ROS after transferring the cells to conditions close to physiological.

Keywords: cord blood nucleated cells, cryopreservation, dimethyl sulfoxide, reactive oxygen species, ascorbic acid, N-acetyl-L-cysteine, glutathione.

Стаття надійшла 12.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DIO: 10.26693/jmbs03.02.250
УДК 504.75.05

Нечай О. С.[1], Гнатів П. С.[2], Хоботна І. М.[1]

ТРАНСФОРМАЦІЯ ДОВКІЛЛЯ І РЕПРОДУКЦІЙНЕ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ

[1]Інститут спадкової патології АМН України, Львів, Україна
[2]Львівський національний аграрний університет, Україна
onechay.doc@gmail.com

Подана аналітична оцінка сучасної екоситуації загалом в Україні та конкретно у різних за інтенсивністю техногенного тиску на довкілля регіонах Львівщини. За станом забрудненості навколишнього природного середовища Сокальський район значно відрізняється від Турківського в негативну сторону. Проаналізовані демографічні процеси й динаміка загального здоров'я місцевого населення. Погіршення демографічної ситуації найбільше помітне на Сокальщині, де сильно забруднене довкілля і наймасштабніше змінена екоситуація.

Доведено, що виробничо-господарська активність і спричинений нею теперішній стан довкілля у регіонах по-різному, але істотно впливають на показники загального й репродукційного здоров'я постійних мешканців відносно чистого й забрудненого районів. На тлі зниження народжуваності та депопуляції спостерігаємо зниження репродукційного здоров'я у жінок, які постійно мешкали у забруднених районах у порівнянні з чистою територією. У структурі загальної патології за частотою на першому місці були анемії, на другому – хвороби сечовивідних шляхів, на третьому – хвороби щитоподібної залози, на четвертому – серцево-судинні захворювання. У структурі мертвонароджуваності, яка охоплює випадки антенатальної та інтранатальної загибелі плода, по Сокальському району частота випадків антенатальної загибелі плода була вищою (3,7%) порівняно з умовно чистим Турківським районом (0,9% – $P < 0,05$).

Ключові слова: трансформація, довкілля, здоров'я, мутагенез, моніторинг.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексних тем, які виконані в Інституті спадкової патології АМН України: «Дослідження екогенетичних ефектів хімічного забруднення довкілля на організм дітей і репродуктивну функцію жінок» (№ державної реєстрації 0196U006741) та «Генетичний моніторинг репродукції населення України, що постраждало від радіації після катастрофи на ЧАЕС» (№ державної реєстрації 0199U001343). Робота виконана в рамках міждержавної угоди, укладеної між Інститутом спадкової патології НАМН України (м. Львів) і Ягелонським університетом (Польща, м. Краків).

Вступ. Згідно з даними Інституту демографії та соціальних досліджень НАН України, темпи депопуляції в державі до 2050 р. будуть наростати разом зі зниженням питомої ваги жінок дітородного віку в структурі населення та рівнем народжуваності. На 2051 рік за різними прогнозами чисельність мешканців може опуститися до 42,3 млн, 36,0 або й 24,8 млн осіб [11].

З іншого боку, трансформація навколишнього природного середовища як у глобальному масштабі, так і в регіонах чинить різнобічний вплив безпосередньо на фізичне здоров'я людей і на демографічні процеси. Зміни в біогеосфері збільшили темпи мутагенезу і нагромадження генетичного тягаря в популяції людини. Вже накопичено чимало наукових даних стосовно погіршення показників репродукційного здоров'я жінок, зростання частоти несприятливих наслідків вагітності, підвищення рівня генетичних ефектів на надмірно забруднених територіях [7, 12].

Мета дослідження – з'ясувати актуальний стан довкілля в різних районах Львівщини: Турківському та Сокальському й оцінити його вплив на генетичне й загальне здоров'я місцевого населення.

Матеріал та методи дослідження. Об'єкт дослідження – репрезентативні групи жінок, що постійно мешкають у Турківському й Сокальському районах, предмет вивчення – вплив умов проживання на демографічну ситуацію, репродукційне здоров'я жінок і генетичні наслідки для їхнього потомства в локальних популяціях. Методи дослідження: порівняльно-екологічні; клініко-епідеміологічні; статистичні й графічні з використанням комп'ютерних програм для моделювання результатів обчислень.

Результати досліджень та їх обговорення. Теперішня ***екоситуація у регіонах*** формується головно під впливом господарської діяльності та

залежить від щільності населення. Територія Турківського району становить 5,5% від усієї Львівщини, а кількість населення на 2001 рік – лише 2,1% від загальної в області [10]. Заселеність території тут – лише 46 осіб/км^2, що втричі менше, ніж у середньому на Львівщині та на чверть менше, ніж у Сокальському районі. Землі Турківщини на 21% зайняті луками та на 55% лісами, розорані лише 19% угідь. Натомість Сокальщина має 41% ріллі та лише 23% лісів. Водночас порушених гірничими роботами та промисловим виробництвом тут станом на 2001 рік було 741 га, а забудовано 6,8 тис. га земель [5], у той час як на Турківщині зруйнованих ландшафтів немає, а забудовано вдвічі менше території.

Від 1990 року на Львівщині простежене зменшення сумарної кількості викидів, проте відсоток забруднень від пересувних джерел зріс від 88% у 1995 році до 92% у 1997 році.

Отже, екологічна ситуація на територіях, де виконані нами наукові дослідження, була різною. За станом на 1996 рік вона охарактеризована за шестиступеневою шкалою загальної забрудненості навколишнього середовища в Україні [4]. Сокальський район Львівщини, як з боку Волинської області, так і з півдня, розташований у смузі забрудненої і дуже забрудненої території (міста Нововолинськ, Сокаль, Червоноград, Соснівка, Кам'янка-Бузька – III–IV ступені). Загалом, величина техногенного навантаження на природне середовище за розрахунками В. А. Барановського і П. Г. Шищенка [1] по Сокальському району в цілому – вища середньої й висока, по Турківському району – найнижча на Львівщині та у сільській місцевості України. За інтегральними індексами антропогенного навантаження (5 ступенів) на навколишнє середовище, що враховують і його забрудненість, Турківщина мала другий ступінь, Сокальщина – четвертий.

На підставі вивчення офіційної статистичної інформації та аналізу наукової літератури робимо висновок, що за станом забрудненості навколишнього природного середовища Сокальський район значно відрізняється від Турківського. На території Сокальщини та м. Червоноград: атмосферне повітря забруднене пилом та іншими завислими частинками, оксидом вуглецю, діоксидами азоту й сірки, сірководнем, сірковуглецевими сполуками, фтористим воднем, акрелеїном, бенз(а)піреном, формальдегідом, аміаком, фенолами; питна вода містить надлишок заліза, місцями ртуті, свинцю, нітратів, фенолів, фтору, ртуті, свинцю, марганцю, кобальту, кадмію; ґрунти, забруднені солями важких металів, фтору і характеризуються підвищеною активністю стронцію-90, цезію-137, плутонію-239 [8]. Переважна більшість вище згаданих ксенобіотиків є мутагенами вираженої активності [3]. Отже, ці два райони є достатньо репрезентативними для проведення комплексних досліджень із метою оцінки шкідливості проживання людей у техногенно трансформованому навколишньому середовищі. Турківський район є цілком придатним, як контрольний, з огляду на кращу якість довкілля. На підтвердження цього зазначимо, що за узагальненнями Л. Г. Руденка та ін. [4] за екологічною шестиступеневою оцінкою умов проживання територія Турківщини охарактеризована як сприятлива і помірно сприятлива (I–II ступені), територія Сокальщини – здебільшого, як задовільна й погіршена (III–IV ступені).

Ми проаналізували ***демографічну ситуацію*** у двох районах: техногенно забрудненому Сокальському і Турківському, який розташований на умовно чистій території [9, 10]. Народжуваність в умовно чистому районі впродовж 1997–2001 років була в середньому на 48% вищою, ніж на Сокальщині й становила 13,8 народжень на 1000 мешканців проти 9,3. Проте, за останні три роки вона почала помітно знижуватися в обох районах. Аналіз рівня смертності за цей же період свідчить про те, що цей показник зростав не залежно від рівня забруднення навколишнього середовища. Вищою смертність була у Турківському районі й становила у середньому 12,8 випадків на 1000 мешканців, в Сокальському районі – 11,6 на 1000. Недостатній рівень медичного забезпечення у віддаленому Турківському районі спричинює вищі показники смертності та нівелює переваги чистоти території проживання.

Найчіткіше демографічні тенденції та загальний рівень здоров'я відображають показники природного приросту населення [9, 10]. У досліджуваних районах тільки на Турківщині спостерігали позитивний приріст населення: 1997 р. – +1,2; 1998 р. – +2,7; 1999 р. – +1,1; 2000 р. – +0,4. Винятком був 2001 рік, в якому приріст населення став від'ємним і становив –1,1:1000. У забрудненому районі упродовж п'яти років відбувалося поступове зменшення кількості мешканців у наслідок зниження народжуваності й високої смертності. Проте, урбанізація стимулює міграцію населення до м. Сокаль і м. Червоноград дотепер [19].

Аналіз стану навколишнього природного середовища й демографічних тенденцій у двох районах Львівщини свідчить, що погіршення демографічної ситуації найбільше помітне на Сокальщині, де сильно забруднене довкілля і наймасштабніше змінена екологічна ситуація, що не може негативно не позначатися на ***загальному, генетичному й репродукційному здоров'ї населення.***

Упродовж останніх десятиліть увага науковців була зосереджена на оцінках несприятливого впливу різних чинників виробничої сфери й

навколишнього середовища на організм жінки під час вагітності, на організм плода й новонародженої дитини. Репродукційна система жінок є дуже уразливою до впливу несприятливих чинників навколишнього середовища. Загроза залежить від їхнього походження й інтенсивності дії, яка часто є різною, інколи нижчою від порогового рівня шкідливості, проте від цього не є менше небезпечною [15, 17].

На тлі зниження народжуваності та від'ємного природного приросту населення спостерігаємо зниження репродукційного здоров'я у жінок, які постійно мешкали у забруднених районах у порівнянні з чистою територією. У структурі загальної патології за частотою на першому місці були анемії, на другому – хвороби сечовивідних шляхів, на третьому – хвороби щитоподібної залози, на четвертому – серцево-судинні захворювання.

З-поміж вагітних забруднених районів спостерігали високу частоту захворювання на анемію. В середньому за 1997–2001 роки більше як у половини всіх жінок із Сокальського району (56,6%) була діагностована анемія різного ступеня важкості. Рівень захворювання за цією нозологією в Сокальському районі був вищим у порівнянні із показником Турківського району (P<0,00), де він становив у середньому лише 238,8 випадків на 1000 жінок. Частота захворювань сечовивідних шляхів серед вагітних Сокальського району була в 3,8 разів вищою, ніж у контрольній популяції, і становила в середньому 17,0% у порівнянні з 4,5% (P < 0,0001) на Турківщині. Найвищу захворюваність щитоподібної залози зазначаємо у мешканок Сокальського району – 13,6%, а в контрольній популяції – лише 10,2%. Різниця між двома, охопленими дослідженням, територіями була достовірною. Порівняно з невеликою частотою з-поміж вагітних у досліджуваних популяціях траплялася патологія серцево-судинної системи (природжені та набуті вади розвитку серця, гіпотонія, гіпертонія та ін.). Найвищу частоту цієї патології спостерігали в Сокальському районі, яка становила 9,6% вагітних, у мешканок Турківщини – відповідно 2,4% (P<0,0001).

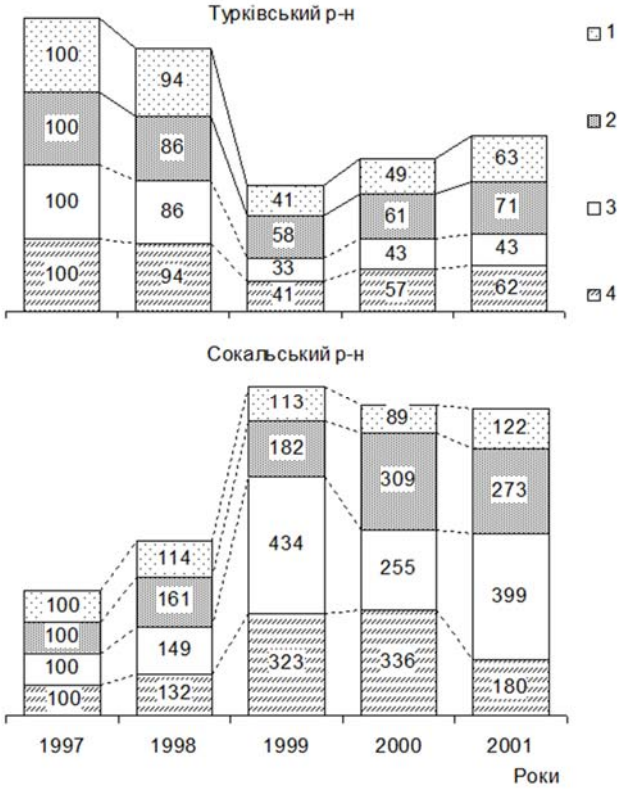


Рис. Динаміка загальних захворювань вагітних жінок у регіонах із різним ступенем забруднення довкілля (у % до 1997 року):

1 – анемії; 2 – сечовивідних шляхів; 3 – щитоподібної залози; 4 – серцево-судинні

На підставі з'ясування динаміки упродовж 1997–2001 років спостереження зазначимо, що рівень захворювання за виокремленими нозологіями в контрольному Турківському районі до 1999 року зменшувався, і лише в 2000 і 2001 роках знову збільшувався (**рис.**).

У забрудненому Сокальському районі він порівняно із 1997 роком лише зростав із різною інтенсивністю по роках спостережень, та у 1999 році рівень захворювань вагітних досяг максимуму. Наприклад, частота хвороб щитоподібної залози тут у цей рік була 334%, серцево-судинні захворювання у 2000 році збільшилися до 236% і т.д.

Не пов'язані з екоумовами на загал такі хвороби, як венозні ускладнення на Сокальщині за вказаний період лише зростали за частотою і досягли максимуму в 2000 році – 299%; випадки набряків, протеїнурії, гіпертензивних розладів у 1999 році зросли до 192%. Натомість на Турківщині за вказаний період лише останні захворювання почастішали, венозні ускладнення у чистому районі ставали менше поширеними серед вагітних.

Обчислення із застосуванням критерію Пірсона (χ^2) показали, що з високим ступенем достовірності (P < 0,005) можна стверджувати про існування залеж-ності між рівнями забруднення навколишнього середовища й частотами захворювання вагітних жінок на анемію, хвороби сечовидільної системи й щитоподібної залози, на серцевосудинні захворювання.

Нами проаналізовано 12 тис. пологів, які відбулися упродовж 1997–2001 років у Сокальському й Турківському районах. Виявлена загальна стійка тенденція до зменшення числа жінок, які народжували. За такої демографічної тенденції середньорічна кількість передчасних пологів коливалася від

3,8 до 4,2%, і від стану довкілля у регіонах за математичними критеріями не залежала. Проте їх частка в загальній кількості пологів упродовж 5-ти років мала слабку тенденцію до збільшення на забрудненій території, і таку ж не стійку до зниження в умовах Турківського району.

За частотою ускладнень в пологах на першому місці були ускладнені пологи, на другому – гіпертензивні розлади, які виникали під час пологів, на третьому – аномалії родової діяльності, на четвертому місці виявилися передлежання та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. В середньому за 1997–2001 роки частота ускладнених пологів з-поміж двох районів була найвищою на Сокальщині і становила 159,9–287,0 на 1000 пологів. Частота гіпертензивних розладів під час пологів була вищою в забрудненому районі і становила в середньому 109,5 на 1000 пологів (P<0,001). На Турківщині частота виникнення гіпертензивних розладів була в 1,4 рази нижчою порівняно із забрудненим районом проживання. На Сокальщині виявлена найбільша частота аномалій родової діяльності – 102,1 на 1000 пологів. На Турківщині частота цієї нозології була істотно нижчою – 48,3 на 1000 пологів (P<0,0001). Передлежання та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у вагітних із Сокальщини у двічі перевищували аналогічний показник у вагітних із Турківщини.

Показовими є частота й структура несприятливих наслідків вагітності в умовах різного рівня забрудненості довкілля. У контексті моніторингу індукованих мутацій у статевих клітинах дослідженню підлягає потомство індивідів, які є під постійним його впливом, а не самі індивіди. У ранніх стадіях онтогенезу при появі мутацій *de novo* на генному чи хромосомному рівні ймовірність елімінації ембріона зростає. Більшість зигот людини в результаті шкідливих мутацій гине або втрачає здатність до поділу [6]. Тому, за нашими спостереженнями, на тлі зниженої народжуваності та істотного погіршення репродукційного здоров'я жінок, які постійно проживали в умовах забрудненого довкілля, зростала загальна частота несприятливих наслідків вагітності.

Частота самовільних викиднів є інформативними показником для моніторингу за генетичними ефектами в популяції, оскільки більша їх частина відбувається на ранніх термінах вагітності. У зв'язку з відносно високою частотою цього явища, отримання достовірної інформації можливе в дослідженнях порівняно невеликих популяцій. Ми встановили, що частота самовільних викиднів (СВ) у досліджуваних регіонах упродовж п'яти років коливалася в межах від 3,9 до 10,3 на 100 бажаних вагітностей. Середні показники за весь період дослідження становили в Турківському районі 4,6% і в Сокальському районі 8,6%. Отже, частота СВ у контрольній популяції була істотно нижчою, ніж на забрудненій території (P < 0,0001). Із 1997 до 2000 року на Сокальщині простежена стійка тенденція до підвищення частот СВ у популяціях. Очевидно, що довготривалі наслідки безконтрольного забруднення довкілля в останні десятиліття функціонування в СРСР потужного військовопромислового комплексу і екологічно шкідливого хімізованого колгоспного виробництва у різних регіонах України будуть мати неоднакові впливи на популяції [2].

Одним із показових індикаторів при проведенні моніторингу за мутаціями в статевих клітинах є внутрішньоутробна загибель ембріонів і плодів. Причиною фетальної смертності в І-му та ІІ-му триместрах вагітності, крім хромосомних аномалій та аномалій розвитку без порушень каріотипу, можуть ставати генні мутації. Отже, встановлення частки завмерлих вагітностей у структурі самовільних викиднів у певній мірі може відображати рівень хромосомних або генних мутацій у гаметах людини, а також наявності впливу тератогена в період вагітності.

В досліджених популяціях, у переважній більшості, СВ відбувалися в терміні до 12 тижнів вагітності, що становило 55,5–61,1% від їх загальної кількості. Від усієї їх кількості частота завмерлих вагітностей становила 19,3% у Турківському районі, та 29,2% у Сокальському районі, і була достовірно вищою (P < 0,001; χ^2 = 69,57).

За необхідності провести порівняння популяції, яка перебуває під впливом негативних чинників, з контрольною популяцією, слід вивчати показники загальної внутрішньоутробної загибелі плодів, включаючи випадки пізньої фетальної смертності. У популяціях районів Львівщини з різним рівнем забруднення навколишнього середовища нами вивчена частота й структура смертності новонароджених у перинатальний період упродовж 1997–2001 років. Отримані дані свідчать, що показник перинатальної смертності в Турківському районі упродовж п'яти років коливався в межах 4,2–6,6‰ і становив у середньому 5,1‰, що мало найнижче значення в порівнянні з іншими дослідженими популяціями. У Сокальському районі середній показник перинатальної смертності становив 8,7‰. Статистичне обчислення підтвердило достовірну різницю тільки між Турківським і Сокальським районами (t = 2,07 за P < 0,05).

За даними літератури, перинатальна смертність залежить від багатьох причин і зокрема, від стану здоров'я батьків, стану фетоплацентного комплексу, ускладнень у перебігу вагітності та пологів [13, 14, 17, 18]. Важливим є знати «внесок» у

цей показник частоти внутрішньоутробної загибелі, яка може бути використана як індикатор частоти мутацій у статевих клітинах [6]. Аналіз усіх випадків мертвонароджуваності упродовж 1997–2001 років у популяціях показав, що в Турківському районі частота мертвонароджуваності в середньому становила 2,0‰, в Сокальському районі – 4,9‰. Статистичний аналіз підтвердив достовірність різниці за цим показником між умовно чистим районом і забрудненим (P<0,05).

У структурі мертвонароджуваності, яка охоплює випадки антенатальної та інтранатальної загибелі плода, по Сокальському району частота випадків антенатальної загибелі плода була вищою (3,7‰) порівняно з умовно чистим Турківським районом (0,9‰ – P < 0,05). За частотою інтранатальної загибелі плода досліджені популяції істотно не відрізнялися. Клінічний аналіз свідчить, що з причин пізньої фетальної смертності патологія плаценти та пуповини становила 47,6%. Показники ранньої неонатальної смертності були вищими в Сокальському районі (3,8‰), ніж у Турківському (3,1‰).

Частка природжених вад розвитку (ПВР) у структурі перинатальних втрат, згідно із даними світової й вітчизняної літератури [13], залишається на одному з чільних місць з-поміж причин перинатальної смертності. За 1997–2001 роки спостережень [9, 10] у районах дослідження в перинатальний період померло 246 новонароджених. Серед них ПВР виявлені у 52-ох випадках, що становило 21,1%.

За нашими даними, найвищий рівень ПВР серед перинатальних втрат встановлений у Сокальському районі, де він сягав 29,3% у середньому за п'ять років, у Турківському районі – 11,1%. В кількісному та відсотковому відношенні ПВР переважали серед новонароджених, які померли в ранньому неонатальному періоді й рівень їх становив на Турківщині 18,2%, на Сокальщині – 54,5%. Статистично достовірна різниця за цим критерієм була підтверджена (P < 0,05).

ПВР та хромосомна патологія серед випадків пізньої фетальної смертності траплялася із меншою частотою, ніж при СВ у ранні терміни вагітності. Тому для отримання статистично достовірної інформації при порівнянні популяцій за даними показниками, необхідно проводити широкомасштабні дослідження. За рекомендаціями низки авторів із цією метою необхідно обстежити від 25 до 50 тис. новонароджених [6, 16]. У виникненні цієї патології відіграють роль не тільки поява хромосомних і генних мутацій *de novo* внаслідок спонтанного або індукованого мутагенезу, а й мультифакторіальна патологія, виникнення якої залежить від комбінації спадкових і зовнішніх чинників. Тому важливою є оцінка мутаційної і сегрегаційної компоненти спадкової обтяженості сучасних поколінь. Припускаючи те, що сегрегаційний вантаж в популяціях районів, де проводилося дослідження є однаковим, можна вважати інтенсивність мутагенезу в районах з підвищеним рівнем забруднення навколишнього середовища вищою.

Висновки та перспективи подальших досліджень. На забрудненій території (Сокальский р-н Львівської обл.) активніше відбувалися негативні демографічні процеси в локальній популяції і виявлений найбільший спад кількості населення, порівняно з умовно чистою місцевістю (Турківський р-н Львівської обл.).

Погіршення репродукційного здоров'я жінок проявлялося у підвищенні частоти екстрагенітальної патології у вагітних (анемії, хвороби сечовивідних шляхів і щитоподібної залози, серцевосудинні захворювання), та ускладнень під час пологів (аномалії родової діяльності, гіпертензивні розлади). Виявлений вищий рівень несприятливих наслідків вагітності (внутрішньоутробної загибелі ембріонів і плодів, самовільних викиднів) в популяціях із забруднених регіонів, як наслідок мутаційного процесу в статевих клітинах їхніх постійних мешканців. Це є свідченням несприятливого генетичного процесу, а саме збільшення генетичного тягаря у популяціях регіонів, де людський організм змушений із різним успіхом адаптуватися до несприятливих умов урбо- і техногенно трансформованого довкілля.

Отже, перетворення довкілля, що супроводжується надмірним забрудненням повітря, вод, ґрунтів, а відповідно й місцевих продуктів харчування, за інших нормальних умов проживання, має виразний негативний вплив на вагітну, плід і новонародженого, загальне й генетичне здоров'я населення. Тому, на тлі гетерозиготності сучасних популяцій, що постійно зростає, за посилення спонтанного й індукованого мутагенезу, необхідним є проведення постійного як глобального, так і регіонального медико-генетичного моніторингу за аналізованими явищами.

References

1. Baranovskyi VA, Shyshchenko PH. *Ukraina. Tekhnohenna nebezpeka, masshtab 1 : 3 000 000*. K: VKF TS ZS Ukrainy, 2004. [Ukrainian]
2. Vasiuta SI. *Radianskyi ekotsyd v Ukraini: istorychni vytoky, trudnoshchi podolannia*. Ternopil: SMP Aston, 2000. [Ukrainian]
3. Havryliuk YY, Lunha YN, Sozanskyi OA. *Prohnozyrovanye henetycheskykh posledstvyi faktorov okruzhaiushchei sredы y medyko-henetycheskoe konsultyrovanye pry mutahennykh vozdeistvyiakh.* Metodycheskye rekomendatsyy. M, 1990. [Ukrainian]

4. Rudenko LH, Razov VP, Baranovskyi VA. Ekolohichna otsinka terytorii za umovamy prozhyvannia naselennia. *Ekolohichna entsyklopediia*. 2006: 3 (1): A–E. K: TOV "Tsentr ekolohichnoi osvity ta informatsii". [Ukrainian]
5. Rudko HI, Skatynskyi YP, Fedosieiev VP. Ekolohichnyi stan heolohichnoho seredovyshcha yak faktor masovoho zakhvoriuvannia ditei fliuorozom v Chervonohradskomu hirnycho-promyslovomu raioni. *Mineralni resursy Ukrainy*. 1997; 4: 28-42. [Ukrainian]
6. *Rukovodstvo po izuchenyiu henetycheskykh effektov v populiatsyiakh cheloveka*. Zheneva: VOZ, 1989. [Russian]
7. Smiyan IS. Kurort-vyznachna lanka ozdorovlennya ditej z xronichnoyu patologiyeyu. *Medychna gidrologiya ta reabilitaciya*. 2010; 2: 6-10. [Ukrainian]
8. Smoliar NI, Rudko HI, Korzhynskyi YS, ta in. Poperedni dani pro vplyv deiakykh faktoriv navkolyshnoho seredovyshcha na stan zdorovia ditei shakhtarskoho rehionu Lvivshchyny. *Probl ekolohichnoi bezpeky ta kerovanoho kontroliu dynamichnykh pryrodno-tekhnohennykh system*. K, 1999. s 106-7. [Ukrainian]
9. *Statystychnyi dovidnyk pokaznykiv stanu zdorovia naselennia Lvivskoi oblasti za 2000 rik*. Lviv: OTsMS LOKL, 2001. [Ukrainian]
10. *Statystychnyi shchorichnyk Lvivskoi oblasti za 2001 rik*. Chastyna II. Lviv: LOUS, 2002. 363-70. [Ukrainian]
11. Tymchenko OI. Zdorov'ia naselennia v Ukraini: sohodennia i perspektyvy. *Aktualni pytannia hihiieny ta ekolohichnoi bezpeky Ukrainy* (chetverti marzieievski chytannia, prysviacheni 125-richchiu z dnia narodzhennia OM Marzieieva). Vyp 8. K: Derzh. ustanova «Instytut hihiieny ta medychnoi ekolohii im OM Marzieieva AMN Ukrainy», 2008. s 145-6. [Ukrainian]
12. Tymchenko OI, Lynchak OV, Pokanevych LR, Pedan TM, Procyuk OV, Kachko GO, Omel`chenko EM, Pol`ka OO. Chastota ta jmovirnist` deyakyx reproduktyvnyx rozladiv u zhinok, yaki meshkayut` u naselenyx punktax, zabrudnenyx radionuklidamy` vnaslidok avariyi na ChAES. *Zhurnal Nacional`noyi akademiyi medychnyx nauk Ukrayiny*. 2016; 22 (2): 240-51. [Ukrainian]
13. Tymchenko OI, Procyuk OV, Omel`chenko EM, Lynchak OV, Pokanyevych TM, Mykytenko DO, Kachko GO, Kabanecz` TM. Genetychni procesy u populyaciyax: mozhlyvosti adaptaciyi naselennya do umov dovkillya. *Dovkillya ta zdorovya.* 2014; 3: 4-10. [Ukrainian]
14. Shaldun DR. Prohnozuvannia i profilaktyka perynatalnykh vtrat na suchasnomu etapi. *Pediatriya, akusherstvo ta ginekologiya*. 2007; 1: 48-51. [Ukrainian]
15. Tsallahova LV, Czallagova LV, Majsuradze LV, Popova LS. Korrekcyya cytogenetycheskyx narushenyj u beremennыx, podverzhennyx kombynyrovannomu dejstvyyu metallopolyutantov. *Vestnyk mezhdunarodnoj akademyy nauk ekologyy y bezopasnosty zhyznedeyatel`nosty*. 2010; 15 (4): 108-9. [Russian]
16. Havryluk Y, Sozansky O, Akopyan G, Lozynska M. Genetic Monitoring after the Chernobyl Nuclear Assident. *Cytology and Genetics*. 1992; 26 (4): 12-6.
17. Nechay O, Havrylyuk J. The Study of Reproductive Losses and Placental condition in Lviv Region. *International Conference "Placentologic Monitoring Studies and Ecotoxicologic Aspects of Genetic Diseases". Cracow, 2000.* Part 2.
18. Zadrozna M, Zamorska L, Nechay O, Zolnierek M, Niwelinski J. Noxious Effect of Progressing Environmental Pollution in Southern Poland on the Human Placenta and Foetus. *International Conference "Anthropogenic Changes of the Content of Elements in the Environment and Human Food Chain".* Cracow, 1997. s 80-3. (English)
19. *Statystychnyj shhorichnyk L`vivskoyi oblasti za 2012 rik*. L`viv: GUS u L`vivs`kij oblasti, 2013. II. 271 s.

УДК 504.75.05

ТРАНСФОРМАЦИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Нечай О. С., Гнатив П. С., Хоботна И. М.

Резюме. Представлена аналитическая оценка современной экоситуации в целом в Украине и конкретно в различных по интенсивности техногенного давления на окружающую среду районах Львовской области. По состоянию загрязненности окружающей среды Сокальский район значительно отличается от Турковского в отрицательную сторону. Проанализированы демографические процессы и динамика общего здоровья местного населения. Ухудшение демографической ситуации больше всего заметно в Сокальском районе, где сильно загрязненна окружающая среда и масштабно изменена экоситуация.

Доказано, что производственно-хозяйственная активность и вызванное ею нынешнее состояние окружающей среды в регионах по-разному, но существенно влияют на показатели общего и репродукционного здоровья постоянных жителей относительно чистого и загрязненного районов. На фоне снижения рождаемости и депопуляции наблюдаем снижение репродукционного здоровья у женщин, которые постоянно проживали в загрязненных районах по сравнению с чистой территорией. В структуре общей патологии по частоте на первом месте были анемии, на втором – болезни мочевыводящих путей, на третьем – болезни щитовидной железы, на четвертом – сердечно-сосудистые заболевания. В структуре мертворождаемости, которая охватывает случаи антенатальной и интранатальной гибели плода, по Сокальскому району частота случаев антенатальной гибели плода была выше (3,7%) по сравнению с условно чистым Турковским районом (0,9% – $p < 0,05$).

Ключевые слова: трансформация, окружающая среда, здоровье, мутагенез, мониторинг.

UDC 504.75.05

Transformation of the Environment and the Reproductive Human Health

Nechay O. S., Hnativ P. S. Khobotna I. M.

Abstract. The study presents analytical estimation of the current ecological situation in Ukraine, in general, and of Lviv region, in particular. We took into account the intensity of technogenic pressure on the environment in the regions. Due to the environment pollution, the Sokal district is significantly worse than Turka district. In the territory of Sokal district and Chervonohrad, atmospheric air is polluted with dust and other suspended particles, carbon monoxide, nitrogen and sulfur dioxide, hydrogen sulfide, carbon monoxide compounds, fluorine hydrogen, acrelein, benz(a)pyrene, formaldehyde, ammonia, phenols. The drinking water in Sokal district contains excess iron, particles of mercury, lead, nitrates, phenols, fluorine, mercury, manganese, cobalt, and cadmium. The soils of this region are contaminated with salts of heavy metals, fluorine and are characterized by increased activity of strontium-90, cesium-137, and plutonium-239.

The purpose of the study was to analyze the demographic processes and dynamics of general health of the local population. The deterioration of the demographic situation was most noticeable in the Sokal district, where the environment is heavily contaminated and the ecosystem is largely changed.

It was proved that the production and economic activity that have caused the current state of the environment in different regions, also significantly affect the indicators of the general and reproductive health of the permanent residents of the relatively clean and contaminated areas.

Materials and methods. Taking into account the declining fertility and depopulation, there is a decline in reproductive health of women who have consistently lived in contaminated areas as compared to clean areas. In the structure of the general pathology the first place is given to anemia, the second – urinary tract diseases, the third – thyroid gland diseases, and the fourth – cardiovascular diseases. Such adverse changes are caused by violation of the processes of organism adaptation to adverse conditions of the polluted environment.

Results and discussion. The frequency of unauthorized miscarriages is an informative indicator for monitoring the population genetic effects. The frequency of unauthorized miscarriage in the studied regions for 5 years ranged from 3.9 to 10.3 per 100 preferred pregnancies. The average figures for the whole period of the study were 4.6% in the Turka district and 8.6% in the Sokal district. Consequently, the frequency of unauthorized miscarriages in the control population was significantly lower than in the contaminated area ($p<0.0001$). There was a steady tendency in increasing the frequency of unauthorized miscarriages in Sokal district population from 1997 to 2000.

Conclusions. In the structure of stillbirth covering cases of antenatal and intra-natal fetal death, the frequency of antenatal fetal death cases in the Sokal district was higher (3.7%) compared to the environmentally cleaner Turka district (0.9% – $p<0.05$). Clinical analysis showed that due to late fetal mortality, the placenta and umbilical cord disease pathology was 47.6%. The indicators of early neonatal mortality were higher in the Sokal district (3.8%) than in Turka district (3.1%).

Keywords: transformation, environment, health, mutagenesis, monitoring.

Стаття надійшла 01.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.265
УДК 796.412

Дубачинський О. В., Славітяк О. С., Боднар А. І., Петренко О. В., Гармак Т. С., Царина А. Ю., Юрченко А. В.

ХАРАКТЕР ЗМІН ПОКАЗНИКІВ СКЛАДУ ТІЛА ЮНАКІВ У ПРОЦЕСІ ЗАНЯТЬ ФІТНЕСОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ПЕРІОДІВ НАВАНТАЖЕННЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна
chernozub@gmail.com

У роботі представлено результати дослідження щодо вивчення особливостей впливу різних моделей тренувальних занять з силового фітнесу на динаміку показників складу тіла юнаків 18–21 років, які попередньо не займались силовими видами спорту. Встановлено, що використання експериментальної моделі тренувальних занять, в основі якої був застосований механізм підвищення інтенсивності навантаження за рахунок зменшення тривалості роботи в сеті та інтервалів відпочинку між ними майже на 40% порівняно з «стандартами» в фітнесі, більш позитивно впливає на адаптаційні зміни в організмі юнаків основної групи та на зростання рівня їх тренованості в цілому. Аналіз результатів обстеження протягом трьох місяців досліджень свідчить про те, що у групі осіб контрольної групи показник жирової маси тіла в умовах використання загальновизнаної в силовому фітнесі моделі тренувальних занять знижується на 11,8% ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними. При цьому в юнаків основної групі контрольований нами показник демонструє майже аналогічну тенденцію до зниження. В умовах використання заданої моделі тренування виявлено, що в контрольній групі юнаків показник активної клітинної маси тіла демонструє тенденцію до зростання на 2,5% ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними. Одночасно в представників іншої групи виявлено також тенденцію як до підвищення, але з досить малою прогресією. Виявлено, що досліджувані показники складу тіла обстеженого контингенту демонструють різнонаправлену динаміку залежно від особливостей тренувального процесу та параметрів обсягу та інтенсивності силових навантажень. Показники біоімпедансометрії можна застосовувати як інформативні критерії оцінки адаптаційних змін в організмі юнаків в процесі систематичних занять силовим фітнесом.

Ключові слова: силовий фітнес, адаптаційні зміни, юнаки 18–21 років, навантаження, склад тіла, біоімпедансометрія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках планової НДР факультету фізичного виховання і спорту Чорноморського національного університету імені Петра Могили «Розробка і реалізація інноваційних технологій і корекції функціонального стану людини при фізичних навантаженнях в спорті і реабілітації», № держ. реєстрації 0117U007145.

Вступ. Проблема вдосконалення системи підготовки в силових видах спорту викликає значну кількість спірних питань серед низки фахівців [7–11], дослідження яких насамперед пов'язані з вивченням механізмів корекції тренувального процесу за рахунок пошуку найбільш оптимальних параметрів показників навантаження, особливо серед спортсменів різного рівня тренованості.

Досить поглиблено вивчались питання, щодо варіативності використання в тренувальному занятті певної кількості силових вправ базового та ізолюючого характеру, а також їх послідовність, особливо на етапі спеціалізовано-базової підготовки в бодібілдингу [8, 17]. Значну увагу науковці [9, 15] приділяли розробці тренувальних програм для занять фітнесом та бодібілдингом з урахуванням певного співвідношення швидко та повільно-скорочувальних рухових одиниць в м'язах, а також особливостей адаптаційно-компенсаторних реакцій організму спортсменів в умовах фізичних навантажень різного обсягу та інтенсивності [10, 11, 12].

Зростаюча з роками популяризація занять фітнесом та різними його різновидами потребує розробки зовсім нових моделей тренувальних занять [6, 13, 14]. В основі новітніх систем необхідно використовувати не лише загальновизнані принципи підготовки та методичні прийоми, різноманітні спліт-системи, але й зовсім інші механізми управління тренувальними навантаженнями, що дозволить мінімізувати процес постійного збільшення маси снарядів [8, 9, 17]. Одним з таких механізмів є можливість впливу на оптимальні параметри інтенсивності тренувального навантаження та розробка

моделей з урахуванням даного критерію, що можливо дозволить максимально знизити темпи підвищення робочої ваги штанги чи гантелей на тлі суттєвого зростання силових можливостей людини, а також сприятиме досягненню максимальних адаптаційних змін в її організмі в заданих умовах м'язової діяльності.

Метою даного **дослідження** стало вивчення особливостей динаміки показників складу тіла обстеженого контингенту в умовах використання моделей тренувальних занять, які суттєво відрізняються один від одного тривалістю періодів навантаження в окремому сеті та інтервалів відновлення між ними.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 50 практично здорових людей, які попередньо не займалися силовим фітнесом та іншими видами спорту, юнаків віком від 18 до 21 років. Враховуючи мету та завдання дослідження, з даного контингенту було сформовано дві групи: контрольну та основну.

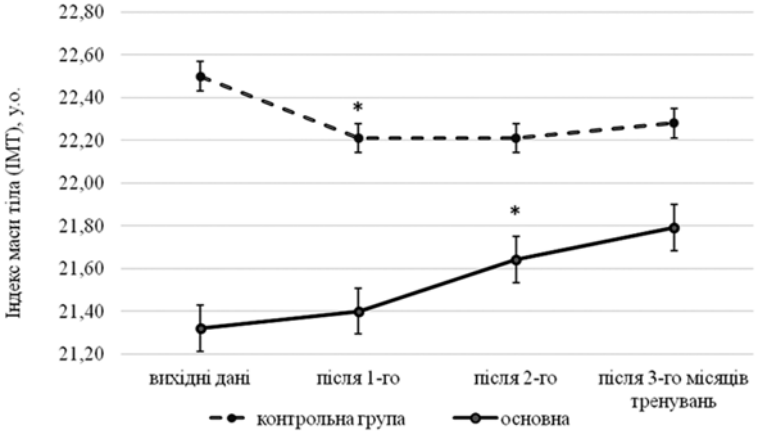


Рис. 1. Динаміка параметрів індексу маси тіла (ІМТ, у.о.) в осіб обох обстежених груп протягом всіх етапів дослідження, n = 50

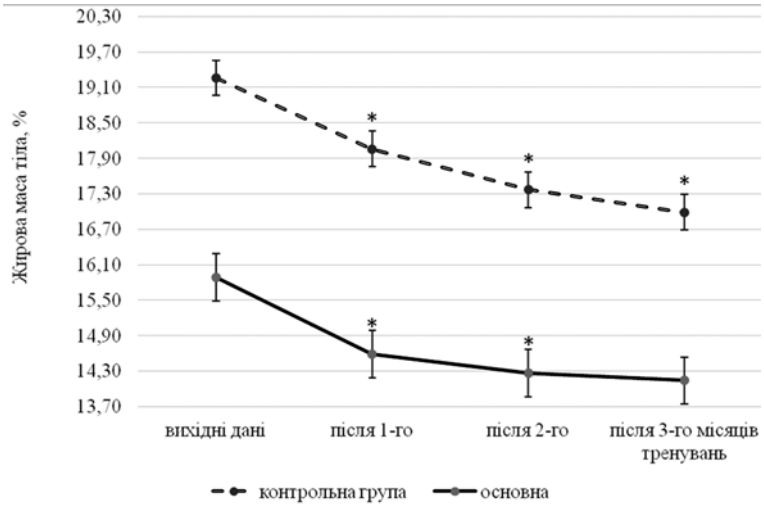


Рис. 2. Динаміка параметрів жирової маси (ЖМ, %) у осіб обох обстежених груп протягом всіх етапів дослідження, n = 50

Представники контрольної групи в процесі трьох місяців занять використовували «загальновизнану» модель тренувальних програм в силовому фітнесі [8]. В той же час, учасники основної групи застосовували зовсім іншу модель м'язової діяльності в порівнянні з «загальновизнаною»: зменшилась тривалість роботи в окремому сеті від 60 до 36 с; зменшилась кількість повторень в сеті від 10 до 4; тривалість відпочинку між сетами зменшилась від 1 хв до 40 с; уповільнилась швидкість виконання вправ від 6 с до 9 с протягом концентричної та ексцентричної фаз руху, зменшився загальний обсяг тренувальної роботи на 40%. Тренувальні вправи виконувались зі штангою, гантелями та на тренажерах дотримуючись визначеної нами техніки. Тривалість одного тренувального заняття становила не більше 40 хв не залежно від моделей м'язової діяльності, які використовували представники досліджуваних груп. Тренування повторювались з періодичністю 3 заняття на тиждень.

Усі учасники, які приймали участь в дослідженнях, попередньо пройшли медичне обстеження та комплексний біохімічний лабораторний контроль (16 показників), за результатами яких не мали медичних протипоказань для участі в дослідженнях.

Динаміку досліджуваних показників біоімпедансометрії (показники складу тіла людини) вимірювали на початку дослідження та протягом трьох місяців систематичних занять силовим фітнесом з інтервалом контролю в один місяць. Для оцінки вище названих показників використовували біоімпедансний аналізатор: діагностичний комп'ютеризований апаратно-програмний комплекс КМ-АР-01 комплектації «Діамант – АСТ» (аналізатор складу тіла) (ВЮСК. 941118.001 РЕ) [1].

Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням пакету статистичних програм IBM *SPSS* Statistics 20. Для характеристики досліджуваних показників обчислювалася середня арифметична величина вибіркової сукупності (M). Показником варіювання отриманих результатів служило середнє квадратичне відхилення (σ) і m – похибка репрезентативності (генеральна середня). Перевірку на нормальність проводили з використанням критерію Колмогорова-Смирнова. Якщо підтверджувалося нормальний розподіл даних, то достовірність відмінностей

оцінювали за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента для зв'язаних та незв'язних вибірок, при рівні значущості $p < 0,05–0,001$ [5].

Результати дослідження та їх обговорення. Досліджуючи особливості динаміки показників складу тіла серед представників обстежених груп, було виявлено суттєву різницю в характері та спрямованості зміни контрольованих показників в процесі трьох місяців використання запропонованих моделей тренувальних занять, які суттєво відрізнялися показниками інтенсивності та обсягу навантаження (**рис. 1–4**).

На **рис. 1** представлено результати динаміки індексу маси тіла у юнаків обох обстежених груп протягом 3-х місяців дослідження. Встановлено, що після першого місяця тренувань контрольований показник демонструє зовсім протилежну міжгрупову зміну залежно від умов м'язової діяльності. У осіб контрольної групи виявлено зниження контролюючого показника на 1,3% порівняно з вихідними даними. У юнаків основної групи – навпаки спостерігаємо незначну тенденцію до зростання індексу маси тіла, але лише на 0,4%.

Протягом наступних двох місяців тренувань у юнаків основної групи спостерігалось подальше підвищення досліджуваного показника на 1,8% ($p<0,05$), у представників іншої групи – за відповідний період часу помітних зрушень не виявлено.

Отримані результати вказують на те, що підвищення інтенсивності навантаження за рахунок зменшення тривалості роботи в сеті та інтервалів відпочинку між ними, порівняно з загальновизнаними стандартами в бодибілдингу та фітнесі, більш виражено впливає на зростання рівня тренованості юнаків саме основної групи – майже на 40%.

На **рис. 2** представлено результати зміни жирової маси тіла учасників дослідження. Було виявлено суттєву розбіжність контрольованих показників серед представників обстежених груп уже на початку експерименту. Показник жирової маси тіла, фіксований в групі юнаків основної групи, був нижчим на 17,5% ($p < 0,05$) порівняно з результатами, виявленими у представників контрольної групи.

Аналіз результатів обстеження у динаміці трьох місяців досліджень свідчить про те, що в осіб контрольної групи показник жирової маси тіла в умовах використання загальновизнаної в силовому фітнесі моделі тренувальних занять знижується на 11,8% ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними. В юнаків основної групи контрольований нами показник демонструє майже аналогічну тенденцію до зниження.

На **рис. 3** представлено результати контролю особливостей динаміки показнику безжирової маси тіла обстеженого контингенту (частина маси тіла, яка включає в себе все, що не є жировою тканиною: м'язи, всі внутрішні органи, кістки, нервові клітини, всі рідини, які знаходяться в організмі [1, 3]) протягом 3 місяців досліджень.

Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що первинні дані щодо вмісту безжирової маси тіла у представників обох груп, фіксовані на початку експерименту, майже ідентичні. Даний факт вказує на те, що вихідний рівень тренованості всіх учасників досліджень практично однаковий, що дозволяє більш чітко встановити ефективність впливу тої чи іншої моделі тренувальних занять на адаптаційні зміни в їх організмі.

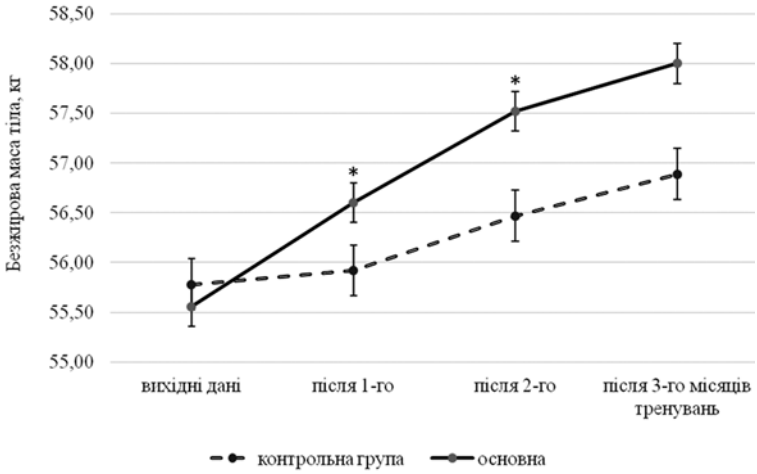


Рис. 3. Динаміка параметрів безжирової маси тіла в осіб обох обстежених груп у динаміці дослідження (n = 50)

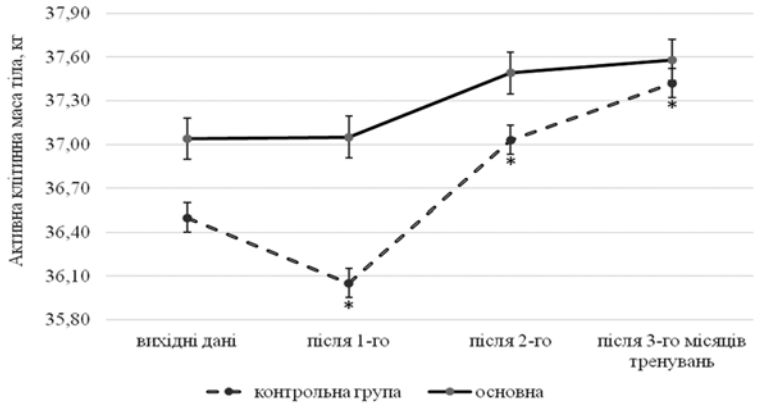


Рис. 4. Динаміка параметрів активної клітинної маси тіла в осіб обох обстежених груп у динаміці дослідження (n = 50)

Результати, виявлені протягом всіх етапів дослідження, свідчать про те, що у юнаків основної групи показник безжирової маси тіла демонструє підвищення на 4,4% ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними. Результати, фіксовані у представників контрольної групи, також відображають позитивну динаміку, але майже вдвічі з меншою прогресією. Дана обставина вказує на те, що використання експериментальної моделі тренувальних занять, в основі якої був застосований механізм підвищення інтенсивності навантаження за рахунок зменшення тривалості роботи в сеті та інтервалів відпочинку між ними майже на 40% порівняно з стандартами фітнесі, більш позитивно впливає на адаптаційні зміни в організмі юнаків основної групи та на зростання рівня їх тренованості в цілому.

На **рис. 4** наведено кількісні показники активної клітинної маси (АКМ,%) тіла, встановлені у представників усіх досліджуваних груп протягом 3 місяців систематичних занять силовим фітнесом з використанням запропонованих моделей занять. Згідно з отриманими результатами, на початку досліджень (первинні дані) у представників усіх двох груп досліджувані показники демонструють майже ідентичні параметри.

Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що після трьох місяців систематичних занять силовим фітнесом в умовах використання заданої моделі тренування в контрольній групі юнаків показник АКМ тіла демонструє тенденцію до зростання на 2,5% ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними. Одночасно в представників іншої групи виявлено також тенденцію до підвищення, але з досить малою прогресією.

Висновки

1. Встановлено, що використання експериментальної моделі тренувальних занять, в основі якої був застосований механізм підвищення інтенсивності навантаження за рахунок зменшення тривалості роботи в сеті та інтервалів відпочинку між ними майже на 40% порівняно з «стандартами» в фітнесі, більш позитивно впливає на адаптаційні зміни в організмі юнаків основної групи та на зростання рівня їх тренованості в цілому.
2. Виявлено, що досліджувані показники складу тіла обстеженого контингенту демонструють різнонаправлену динаміку залежно від особливостей тренувального процесу та параметрів обсягу та інтенсивності силових навантажень. Показники біоімпедансометрії можна застосовувати як інформативні критерії оцінки адаптаційних змін в організмі юнаків в процесі систематичних занять силовим фітнесом.

Перспективи подальших досліджень. Сучасні вимоги потребують використання більш інформативних комплексних методів діагностики визначення адаптаційних змін в організмі людей різного віку та статі в умовах інтенсивної м'язової діяльності різного характеру та направленості. Застосування комплексних біохімічних методів діагностики адаптаційних змін в організмі юнаків під час дослідження впливу навантажень анаеробної характеру та силової спрямованості дозволять більш чітко констатувати ефективність тої чи іншої моделі м'язової діяльності, що потребує проведення додаткових комплексних досліджень, які дозволять глибше вивчити дану проблему.

References

1. *Kompleks KM-AR-01 komplektatsiya «Diamant – AST» (analizator sostava tela): instruktsiya operatora*. Sankt-Peterburg: Izd. Tsentr. «Diamant», 2007. 18 s. [Russian]
2. Kudrya ON, Belova LE, Kapilevich LV. Adaptatsiya serdechno-sosudistoy sistemy sportsmenov k nagruzkam raznoy napravlennosti. *Vestnik TGU*. 2012; 3 (356): 162–6. [Russian]
3. Martirosov EG, Nikolaev DV, Rudnev SG. *Tekhnologii i metody opredeleniya sostava tela*. M: Nauka, 2006. 248 s. [Russian]
4. Meerson FZ, Pshennikova MG. *Adaptatsiya k stressornym i fizicheskim nagruzkam*. M: Meditsina, 1988. s 19-35. [Russian]
5. Nasledov AD. IBM SPSS *Statistics 20 i AMOS: professionalnyy statisticheskiy analiz dannykh*. SPb: Piter, 2013. 416 s. [Russian]
6. Platonov VN. *Srochnaya i dolgovremennaya adaptatsiya sportsmenov v protsesse trenirovki.* Adaptatsiya sportsmenov k trenirovochnoy nagruzke. Kiev: KGIFK, 1984. s 10–29. [Russian]
7. Platonov VN. *Sistema podgotovki sportsmenov v olimpiyskom sporte. Obshchaya teoriya i ee prakticheskie prilozheniya*. K: Olimpiyskaya literatura, 2004. 808 s. [Russian]
8. Slavityak OS, Chernozub AA, Minenko AV, Dymova AN. Izmenenie urovnya maksimalnoy sily bodibilderov v usloviyakh razlichnogo sochetaniya bazovykh i izoliruyushchikh uprazhneniy. *Aktualnye aspekty sovremennoy nauki: sbor materialov VI mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, 28 noyabrya 2014 g.* Lipetsk: Nauchno-izd tsentr «Aksioma», 2014. S 93–9. [Russian]
9. Chernozub AA. Osoblivosti adaptatsiynikh reaktsiy cholovikiv v umovakh silovikh navantazhen. *Fiziologichniy zhurnal*. 2015; 61: 5: 99–107. [Ukrainian]
10. Chernozub AA. Bezpechni ta kritichni rivni fizichnikh navantazhen dlya trenovanikh ta netrenovanikh osib v umovakh m'yazovoyi diyalnosti silovoyi spryamovanosti. *Fiziologichniy zhurnal*. 2016; 62 (2): 110–17. [Ukrainian]

11. Goto K, Ishii N, Kizuka T, Kraemer RR, Honda Y, Takamatsu K. Hormonal and metabolic responses to slow movement resistance exercise with different durations of concentric and eccentric actions. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 106 (5): 731–9. PMID: 19430944. DOI: 10.1007/s00421-009-1075-9
12. Kraemer RR, Castracane VD. Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: a brief review. *Metabolism*. 2015; 64 (2): 190–201. PMID: 25467839. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.024
13. Martín-Hernández J, Marín PJ, Menéndez H, Ferrero C, Loenneke JP, Herrero AJ. Muscular adaptations after two different volumes of blood flow-restricted training. *Scand J Med Sci Sports*. 2013; 23 (2): 114–20. PMID: 23278841. DOI: 10.1111/sms.12036
14. Philippe AG, Py G, Favier FB, Sanchez AM, Bonnieu A, Busso T, Candau R. Modeling the responses to resistance training in an animal experiment study. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 914–60. https://doi.org/10.1155/2015/914860
15. Plews DJ, Laursen PB, Stanley J, Kilding AE, Buchheit M. Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. *Sports Med*. 2013; 43 (9): 773–81. PMID: 23852425. DOI: 10.1007/s40279-013-0071-8
16. Seynnes OR, Kamandulis S, Kairaitis R, Helland C, Campbell EL, Brazaitis M, Skurvydas A, Narici MV. Effect of androgenic-anabolic steroids and heavy strength training on patellar tendon morphological and mechanical properties. *Journal of Applied Physiology*. 2013; 115 (1): 84–9. PMID: 23620489. DOI: 10.1152/japplphysiol.01417.2012
17. Slavityak OS. The changes of athletes body circumference parameters in the condition of various training regimes in bodybuilding. *European International Journal of Science and Technology*. 2014 Dec; 3 (9): 161–7.

УДК 796.412

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТАВА ТЕЛА ЮНОШЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЗАНЯТИЙ ФИТНЕС ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ПЕРИОДА НАГРУЗКИ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Дубачинский А. В., Славитяк О. С., Боднар А. И., Петренко О. В., Гармак Т.С., Царинна А.Ю., Юрченко А. В.

Резюме. В работе представлены результаты исследования по изучению особенностей влияния различных моделей тренировочных занятий по силовому фитнесу на динамику показателей состава тела юношей 18-21 лет, ранее не занимавшихся силовыми видами спорта. Установлено, что использование экспериментальной модели тренировочных занятий, в основе которой был применен механизм повышения интенсивности нагрузки за счет уменьшения продолжительности работы в сете и интервалов отдыха между ними, почти на 40% по сравнению со «стандартными моделями тренировок» в фитнесе, более положительно влияет на адаптационные изменения в организме юношей основной группы и рост уровня их тренированности в целом. Анализ результатов обследования в течение трех месяцев исследований свидетельствует о том, что в группе лиц контрольной группы показатель жировой массы тела в условиях использования общепризнанной в силовом фитнесе модели тренировочных занятий снижается на 11,8% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. При этом у юношей основной группы контролируемый нами показатель демонстрирует почти аналогичную тенденцию к снижению. В условиях использования заданной модели тренировки выявлено, что в контрольной группе юношей показатель активной клеточной массы тела демонстрирует тенденцию к росту на 2,5% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. Одновременно у представителей другой группы выявлено также тенденцию как к повышению, но достаточно с малой прогрессией. Выявлено, что исследуемые показатели состава тела обследованного контингента демонстрируют разнонаправленную динамику в зависимости от особенностей тренировочного процесса и параметров объема и интенсивности силовых нагрузок. Показатели биоимпедансометрии можно применять как информативные критерии оценки адаптационных изменений в организме юношей в процессе систематических занятий силовым фитнесом.

Ключевые слова: силовой фитнес, адаптационные изменения, юноши 18-21 лет, нагрузки, состав тела, биоимпедансометрия.

UDC 796.412

Character of Changing the Young Men Body Composition Indicators during Fitness Training Depending on the Duration of Load Period and Restoration

Dubachinskiy A., Slavitiak O., Bodnar A., Petrenko O., Harmak T., Tsarynna A., Yurchenko A.

Abstract. The paper presents the results of studying the features of various models of power fitness training sessions influence on the dynamics of body composition of young men aged 18–21 who have not been previously engaged in power sports.

Materials and Methods. It is established that the use of the experimental model of training sessions, which was based on the mechanism of increasing the intensity of the load by reducing the duration of work in the set and rest intervals between them by almost 40% compared with the "standard models of training" in fitness, more positively affects the adaptation changes in the body of the young men of the main group and increases their level of fitness in general.

Results and Discussion. Analysis of the three month study results indicated that in the control group the body fat percentage in the conditions of using the model of training exercises, which is universally recognized in the power fitness, was reduced by 11.8% ($p < 0.05$) compared to the initial data . At the same time, young men of the main group showed an almost similar tendency to decrease. In the conditions of using the given model of training, it was revealed that young men of the control group showed the body cell active mass index increasing by 2.5% ($p < 0.05$) in comparison with the initial data. At the same time, the representatives of the other group also showed a tendency to increase, but with a smaller progression.

Conclusion. It was revealed that the studied body composition indices of the examined athletes demonstrated multidirectional dynamics depending on the features of the training process and the parameters of the volume and intensity of power loads. Indicators of bioimpedanceometry can be used as informative criteria for assessing adaptive changes in young men bodies in the course of systematic training in power fitness.

Prospects for further research will comprise more informative comprehensive diagnostic methods for determining the adaptation changes in the bodies of people of all ages and sex in conditions of intense muscular activity of different nature and orientation.

Keywords: power fitness, adaptive changes, young men of 18–21 years, loads, body composition, bioimpedancemetry.

Стаття надійшла 26.12.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.271
УДК 796:615.825:616.721.6
Козій Т. П.[1], Вакуленко М. С.[2]

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПІЛАТЕСУ ЯК ЗАСОБУ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ ЗМІНАХ ЕЛЕМЕНТІВ ПОПЕРЕКОВОГО ХРЕБЕТНО-РУХОВОГО СЕГМЕНТУ

[1]Херсонський державний університет, Україна
[2]Фітнес клуб «Олімп», Херсон, Україна
tanyakoziy030974@gmail.com

Досліджувався вплив фізичних вправ системи пілатес на функціональний стан хребта жінок із поперековим остеохондрозом. Було обстежено 10 жінок у віці 27–33 роки, що займались протягом 4-х місяців за системою пілатес. Оцінку ефективності застосування вправ проводили за допомогою рухових тестів. Доведено вплив занять пілатесом на регрес больового синдрому в жінок, на що вказує зменшення показників виразності суб'єктивного відчуття болю у попереку при виконанні рухів від помірного до слабкого як за візуальною, так і за вербальною шкалами. Виявлено збільшення рухливості хребта, на що вказують достовірні зміни показників активної гнучкості хребта вперед та в боки. Визначено покращення постурального контролю тіла у просторі, про що свідчить збільшення часу збереження стійкості пози і рівноваги. Показано вдосконалення навику стабілізації хребта, про що говорить позитивна динаміка показників збереження тиску в манжеті під час ізометричної напруги м'язів тулуба і вказує на покращення функціональної взаємодії між м'язами спини і живота.

Ключові слова: фізичні вправи, пілатес, поперековий остеохондроз, функціональний стан, хребет.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Роботу виконано в межах теми проблемної групи кафедри фізичної терапії та здоров'я людини Херсонського державного університету «Технології фізичної реабілітації при захворюваннях опорно-рухового апарату» загальнокафедральної теми НДР «Відновлення здоров'я людей різних вікових груп шляхом фізичної терапії та застосування новітніх технологій оздоровлення», № державної реєстрації 0117U001766.

Вступ. На сьогоднішній день проблема відновлення задовільного функціонального стану хребта у хворих на остеохондроз постає дуже гостро у зв'язку зі значною поширеністю та ригідністю даної патології. За офіційною статистикою ВООЗ дегенеративно-дистрофічні ураження хребта є найбільш розповсюдженими в структурі захворюваності опорно-рухового апарату в популяції населення світу [3, 9]. Крім того, в останні роки відзначається тенденція до збільшення показника захворюваності хребта, що пов'язано перш за все з відсутністю адекватного фізичного навантаження, нераціональним харчуванням і малорухливим способом життя в епоху тотальної комп'ютеризації і, як наслідок, зниженням тонусу м'язів тулуба, що утримують хребет. Так, у розвинутих країнах світу остеохондроз хребта складає 90% від загальної кількості дистрофічних захворювань хребта. В Україні на остеохондроз хребта страждає близько 60–75% населення, вражаючи людей працездатного віку і призводячи до тимчасової або стійкої втрати працездатності та інвалідності. Причому лідером можна назвати остеохондроз поперекового відділу хребта [4, 8].

Провідними симптомами цього захворювання є біль у попереку (люмбаго), що іррадіює у таз і нижні кінцівки, та рухові порушення, в патогенезі яких поряд із дистрофічними змінами в міжхребцевих дисках і тілах хребців поперекового відділу хребта значну роль відіграє ураження (гіпотонія) м'язової системи, що залучена в патологічний процес [6, 7].

На жаль, всі сучасні медичні методи лікування впливають тільки на прояви дегенеративного захворювання хребта, але не усувають його причину. Для проведення етіопатогенетичного лікування остеохондрозу необхідно включати у відновний лікувальний комплекс сучасні методи і засоби фізичної реабілітації. Особливий акцент у комплексній реабілітації хворих на остеохондроз потрібно робити на застосування спеціальних фізичних вправ. Багато традиційних фізичних вправ ЛФК або заняття на тренажерах не можна використовувати

особам з патологією хребта, так як вони зазвичай дають сильне перенавантаження на м'язи спини та хребет. Таким пацієнтам показана більш щадна гімнастика за одним із напрямків оздоровчого фітнесу – пілатес, який на сьогоднішній день вважається еталоном лікування остеохондрозу в західних клініках.

Система Дж. Пілатеса визначається ефективністю та привабливістю у зв'язку з тим, що пропонує систему навантажень, у якій закладений фактор оздоровлення і розвантаження хребта, усунення больових синдромів, корекції постави та поліпшення самопочуття при остеохондрозі [1, 5]. Ця система спрямована на зміцнення постуральних м'язів, на вдосконалення відчуття свого тіла в просторі, збільшення сили і м'язової витривалості, поліпшення роботи опорно-рухового апарату та інших функціональних систем організму.

У системі Дж. Пілатеса передбачена велика кількість вправ для відновлення функціонального стану різних відділів хребта при больових синдромах. Плавність і точність виконання вправ пілатесу дозволяють уникнути ударного навантаження на суглоби та м'язового перевантаження. Специфіка виконання вправ і вихідних положень дає змогу зарахувати подібні заняття до реабілітаційних [5]. Правильно підібране фізичне навантаження в необхідному дозуванні, з урахуванням особливостей клінічних форм дегенеративно-дистрофічного ураження хребта, індивідуальних реакцій організму хворих на окремі вправи допоможе запобігти прогресуванню захворювання, зменшить вираженість існуючих симптомів і стане профілактикою їх прояву в майбутньому [2].

Отже, аналіз численних наукових публікацій з питань лікування і реабілітації хворих із вертеброгенними ураженнями виявив високий рівень захворюваності на остеохондроз поперекового відділу хребта, стійкість патологічного процесу, значну інвалідизацію та показав актуальність і необхідність вдосконалення консервативних методів відновлення та розробки оптимальних реабілітаційних програм при патології хребта з використанням сучасних оздоровчих напрямків фітнесу, в тому числі, системи пілатеса. Проте слід зазначити, що у проаналізованих джерелах не розкрито в повній мірі методичні особливості занять з пілатесу для жінок із поперековим остеохондрозом і їх вплив на функціональний стан хребта.

Мета роботи – розробити і застосувати комплекси спеціальних вправ системи пілатесу та визначити ефективність їх застосування у жінок із остеохондрозом поперекового відділу хребта.

Матеріал і методи досліджень. Дослідження ефективності застосування фізичних вправ при остеохондрозі проводили протягом 4-х місяців систематичних занять за системою пілатес на базі фітнес клубу «Олімп» м. Херсон. Підбір контингенту здійснювали на основі аналізу медичної документації, даних опитування і результатів тестування, а саме в дослідженні приймали участь жінки в кількості 10 осіб віком від 27 до 33 років з діагнозом – поперековий остеохондроз II ступеня в стадії ремісії.

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Після проведення обстеження і оцінки функціонального стану хребта за отриманими результатами були розроблені та впроваджені у заняття комплекси спеціальних вправ. Крім вправ системи пілатеса в комплекси включали загально-розвиваючі та силові вправи, вправи на розтягнення і розслаблення м'язів, вправи для відновлення координації та балансу рухів і дихальні вправи. Заняття з пілатесу проводилися 3 рази на тиждень. Кожне тренування тривало 60 хв. і складалося з трьох частин: підготовча – 10 хв.; основна – 40 хв. і заключна – 10 хв. В основній частині використовувалося допоміжне обладнання. Кожна вправа виконувалася дуже повільно, не затримуючи дихання. М'язи живота трималися напруженими, хребет витягнутим – маківкою тягнулися догори, куприком до підлоги, плечі розслабленні. При появі болю або запаморочення заняття припинилося.

Завдання, які вирішувалися під час занять пілатесом:

- поліпшення кровообігу і живлення ураженого відділу хребта;
- створення м'язового корсету;
- навчання розслабленню м'язів тазового поясу та інших м'язових груп;
- зняття рефлекторних больових відчуттів, боротьба зі скутістю;
- розвантаження ураженого відділу хребта;
- збільшення рухливості ураженого відділу хребта;
- поліпшення стану серцево-судинної та дихальної систем;
- поліпшення загального стану.

Через чотири місяці тренувань вдруге була проведена оцінка функціонального стану жінок із поперековим остеохондрозом за допомогою тих самих методів і в тих самих умовах. Оцінку ефективності застосованої програми з пілатесу починали з визначення ступеня регресу вертеброгенного больового синдрому, оскільки біль при дистрофічних ураженнях хребта є найбільш значущим

проявом захворювання, що обумовлює якість життя. Інтенсивність больових відчуттів у попереку при виконанні рухів визначали за суб'єктивним сприйняттям болю пацієнтом при почерговому підніманні та опусканні ніг із положення лежачі на спині. Виразність больового синдрому оцінювали за візуальною і вербальною шкалами болю [10, 19]. Візуальна аналогова шкала уявляє собою відрізок прямої лінії – 100 мм, початкова точка якого відповідає відсутності болю, а кінцева – нестерпним больовим відчуттям. Пацієнту пропонували зобразити інтенсивність болю, який він відчував на час обстеження, у вигляді позначки на даному відрізку та дати словесний опис сили болю за 5-ти бальною вербальною шкалою: 1 бал – біль відсутній; 2 бали – слабкий; 3 бали – помірний; 4 бали – сильний; 5 балів – найсильніший.

Дослідження функціонального стану хребта проводили за допомогою спеціальних тестів. Для визначення рухливості хребта вперед використовували функціональний тест, який виконувався з вихідного положення стоячи на гімнастичній лаві, ноги разом, прямі, після чого пацієнта просили зробити максимально можливий нахил вперед з опущеними руками, не згинаючи ноги в колінних суглобах. Глибину нахилу вимірювали за відстанню в сантиметрах між кінчиками пальців рук і верхньою поверхнею лавки за допомогою двох укріплених вертикально до лавки лінійок, прикріплених так, щоб нульові позначки збігалися з верхнім краєм лавки. Якщо кінці пальців досліджуваного були нижче краю лавки, то результат записували зі знаком «+», якщо вище – зі знаком «–».

Для визначення бічної рухливості хребта спочатку вимірювали відстань в сантиметрах від кінчика III пальця кожної руки до підлоги з вихідного положення стоячи, ноги разом, прямі. Після чого пацієнта просили зробити максимально можливий нахил тулуба вбік (вправо і вліво) з опущеною вниз рукою, не згинаючи при цьому ноги в колінних суглобах і вимірювали почергово відстані від кінчика III пальця кожної руки пацієнта до підлоги. Різниця між першим і другим вимірюванням характеризувала амплітуду і асиметрію бічної рухливості хребта пацієнта.

Для виявлення порушення здатності зберігати стійкість і рівновагу застосовували координаційну пробу Ромберга із вихідного положення стоячи з опорою на обидві ноги, розташовані в позиції «п'ята-носок», руки витягнуті вперед, пальці розведені, очі закриті. Пробу оцінювали за тривалістю утримання цієї пози в балах: 0 балів – утримання положення менше 30 с; 1 бал – утримання протягом 30 с; 2 бали – утримання протягом 45 с; 3 бали – утримання протягом 60 с.

Для виявлення функціональної м'язової асиметрії застосовували тест для оцінки навику стабілізації хребта при ізометричній напрузі [14]. Для цього пацієнт, лежачи на спині, згинає ноги в колінних суглобах під кутом 90º, стопи розташовує на підлозі по ширині плечей, руки лежать уздовж тулуба. Під поперек кладуть згорнуту удвічі манжету тонометра та накачують її до 40 мм рт.ст. і пропонують пацієнту на видиху напружити м'язи тіла з інтенсивністю 60–80% від максимально можливого. Критерієм досягнення напруги понад 60–80% є затримка дихання. Збереження тиску в подушці на рівні 30–50 мм рт.ст. свідчить про наявність навику стабілізації хребта. Якщо тиск на подушку збільшився, що виражалося у зсуві стрілки манометра у більшу сторону, це означає, що під час напруги відбулося сплощення поперекового лордозу. Якщо відбувся зсув стрілки манометра в меншу сторону, це означає, що відбувалося збільшення лордозу.

Весь отриманий матеріал дослідження обробляли методами математичної статистики за допомогою пакетів комп'ютерних програм Excel і «Медична статистика». Обчислювали такі показники: M – середнє математичне, ± m – помилка середнього математичного. Достовірність відмінностей між показниками визначали за одновибірковим критерієм Стьюдента (t). Різницю вважали достовірною при значеннях p≤0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Динаміка показників інтенсивності больових відчуттів у попереку хворих жінок при виконанні рухів, які наведені в **таблиці**, свідчить про регрес суб'єктивного відчуття болю самими жінками при почерговому підніманні випрямлених ніг із вихідного положення лежачі на спині, на що вказує достовірне зменшення показників виразності больового синдрому від помірного до слабкого болю як за візуальною, так і за вербальною шкалами.

Усунення больового синдрому відбувалося за рахунок декомпресії спинномозкових корінців спеціальними вправами пілатесу, які сприяли поверненню хребців в потрібне положення і звільненню нервових волокон від здавлення. Крім того, правильно підібрані вправи дозволили позбутися болю за рахунок розслаблення спазмованих м'язів, так

Таблиця – Динаміка показників інтенсивності больового синдрому при виконанні рухів у жінок із поперековим остеохондрозом

Показники	На початку занять	Наприкінці 4-х місяців занять	t	p
Візуальна шкала (мм)	41,1 ± 5,6	29,1 ± 6,1	9,1	<0,001
Вербальна шкала (бали)	2,7 ± 0,2	2,0 ± 0,0	3,6	<0,05

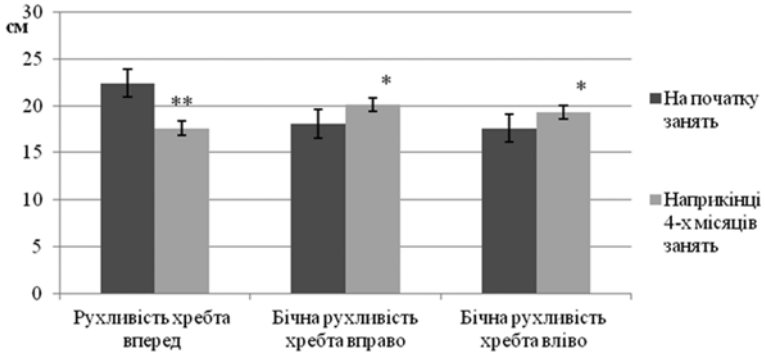


Рис. 1. Динаміка рухливості хребта жінок, хворих на поперековий остеохондроз під впливом занять пілатесом

як при остеоходрозі розвивається м'язовий дисбаланс: одні м'язи перебувають в стані тонічної напруги, інші – надмірно розслаблені. Якщо м'язовий спазм триває довгий час, то в товщі м'язів формуються локальні ущільнення (міогелози), які стають джерелом болю (тригерними точками) [21, 22].

Показники функціонального стану хребта у жінок із поперековим остеохондрозом, що ми оцінювали за його рухливістю за допомогою рухових тестів до та після впровадження комплексів фізичних вправ у заняття з пілатесу протягом 4-х місяців, представлені на **рисунку 1**.

Такий показник як рухливість хребта вперед якісно збільшився, про що свідчить достовірне зменшення кількісного показника цієї властивості з 22,4 ± 4,1 см до 17,6 ± 3,8 см в середньому по групі жінок, при p<0,01, тобто їх динамічна різниця становила -4,8 см. Позитивна динаміка рухливості хребта жінок із поперековим остеохондрозом спостерігалась й при аналізі результатів активної гнучкості хребта в боки. Так, гнучкість хребта вправо покращилася на 2 см і зміни цього параметру з 18,1 ± 2,1 см до 20,1 ± 1,9 см виявилися статистично значимими на рівні вірогідності різниць – p < 0,05. Покращення активної гнучкості хребта прослідковувалась і за динамікою показників рухливості хребта у лівий бік, які зросли з 17,6 ± 1,9 см до 19,3 ± 1,9 см, тобто на 1,7 см, що є статистично достовірним при p < 0,05.

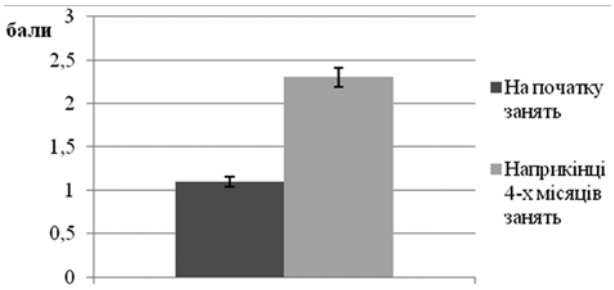


Рис. 2. Динаміка показників здатності зберігати стійкість і рівновагу в жінок із поперековим остеохондрозом, що займались пілатесом

Відновлення рухливості ураженої ділянки хребта при остеохондрозі відбувалося за рахунок розтягнення і покращення еластичності м'язів тулуба за допомогою вправ з пілатесу без агресивного впливу [13, 16, 18].

Результати виявлення порушення здатності зберігати стійкість і рівновагу в жінок із поперековим остеохондрозом за координаційною пробою Ромберга представлені на **рисунку 2**.

Перед початком занять фітнесом за системою пілатес хворі жінки виявили здатність утримувати вище описану позу протягом 30–45 с, що відповідало в середньому 1,1 ± 0,3 балам. Оцінювання результатів проби Ромберга за тривалістю утримання цього положення через 4 місяці виявило достовірне збільшення (p < 0,05) часу збереження стійкості і рівноваги пози до 45–60 с, що відповідало 2,3 ± 0,3 балам.

Формування вестибулярної стійкості та удосконалення міжм'язової і внутрішньом'язової координації у жінок із поперековим остеохондрозом відбувалось за рахунок тренування пропріоцептивного апарату в процесі контролю і підтримки рівноваги тіла під час виконання спеціальних вправ. Для цього в програму пілатесу були включені вправи на рівновагу з використанням дестабілізуючих пристроїв (півсфера Босу, фітбол, ролер, пілатес-м'яч). Крім того, вдосконаленню нейро-м'язового управління сприяло виконання різних вправ-планок, під час яких навантаження поширювалося рівномірно на все тіло, без викривлень в той чи інший бік, що призводило до збільшення і зміцнення м'язів тулуба, які в даному випадку виступають в ролі своєрідного корегуючого і підтримуючого природного корсета, що утримує хребці в правильному положенні та не дозволяє хребту зайняти анатомічно неправильне положення. Таким чином, вправи пілатеса дозволяють зняти частину осьового навантаження з хрящових прошарків, перенося-чи його на м'язи [12, 17].

Динаміка показників функціональної м'язової асиметрії жінок із поперековим остеохондрозом, що свідчать про позитивні зміни навику стабілізації хребта при ізометричній напрузі м'язів протягом 4-х місяців занять за системою пілатес, представлені на **рисунку 3**.

Наявність сформованого навику стабілізації хребта під час ізометричної напруги м'язів тулуба виявлено лише у 3-х обстежених жінок із поперековим остеохондрозом, про що свідчить їх середній показник збереження тиску в манжеті механічного тонометра на рівні 45,0 ± 7,1 мм рт.ст. Протягом 4-х місяців занять фітнесом навик стабілізації

хребта у цих жінок набув досконалості, на що вказував його ідеальний показник збереження тиску в манжеті, а саме, 40,0 ± 0,0 мм рт.ст., який свідчив про те, що при напрузі м'язів всього тіла фізіологічний вигин поперекового відділу хребта абсолютно не змінився. У 4-х жінок спостерігалось збільшення тиску на подушку, яке виражалося у зсуві стрілки манометра до 67,6 ± 7,6 мм рт.ст., що свідчило про сплощення поперекового лордозу хребта під час ізометричної напруги м'язів тулуба і вказувало на наявність функціональної м'язової асиметрії унаслідок відсутності міжм'язової координації між прямим м'язом живота і м'язами розгиначами хребта, або із-за зниженого тонусу м'язів розгиначів хребта. Через 4 місяці занять пілатесом показник навику стабілізації хребта дещо покращився, про що свідчить його зменшення до 56,0 ± 3,7 мм рт.ст. і вказує на вдосконалення міжм'язової взаємодії м'язів тулуба хворих жінок. Зменшення тиску на подушку, що виражалося у зсуві стрілки манометра до 19,0 ± 1,4 мм рт.ст., визначалось у 3-х жінок і вказувало на збільшення поперекового лордозу унаслідок функціональної м'язової асиметрії, тобто відсутності міжм'язової координації між прямим м'язом живота і м'язами розгиначами хребта, або із-за зниженого тонусу прямого м'яза живота. Але, вже через 4 місяці занять фітнесом за системою пілатес показник навику стабілізації хребта цих жінок достовірно ($p < 0,05$) змінився до нормальних величин, а саме, до 32,5 ± 3,5 мм рт.ст., що свідчить про покращення функціональної взаємодії між м'язами спини і живота та уміння зберегти фізіологічні вигини в анатомічному положенні при ізометричній напрузі м'язів [14, 15].

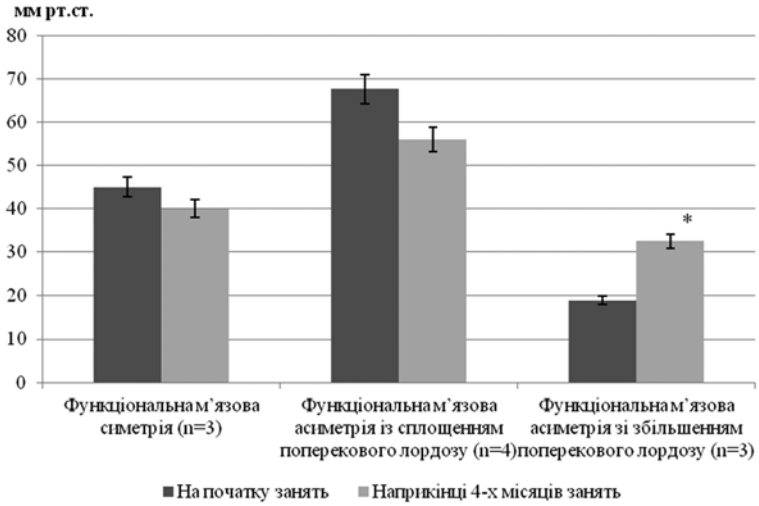


Рис. 3. Динаміка показників функціональної м'язової асиметрії у жінок із поперековим остеохондрозом, що займались пілатесом

Навик стабілізації хребта є наслідком збільшення сили постуральних м'язів і м'язів черевного преса в результаті виконання спеціальних вправ системи пілатеса. Чим сильніше ці м'язи, тим більше сили, стабілізуючої попереково-крижовий відділ хребта, що підтримується ззаду випрямлячем тулуба, в передньобічних відділах – поперечним м'язом, а спереду – внутрішньочеревним тиском, створюваним напругою м'язів живота. Крім того, система вправ пілатес використовує нижньогрудний тип дихання, при якому на вдиху розширюються нижні відділи легень, нижні ребра розходяться в сторони, а живіт залишається злегка напруженим і втягнутим. Саме такий тип дихання дозволяє зберігати нормальну глибину вигину в поперековому відділі хребта [11, 18, 20].

Висновки

1. Система Джозефа Пілатеса є ефективним засобом фізичної реабілітації і може використовуватися при вертеброгенних захворюваннях з огляду на те, що пропонує фізичні навантаження у повільному темпі, спрямовані на розвантаження хребта, усунення больових синдромів за рахунок декомпресії спинномозкових корінців, покращення координації і балансу рухів, збільшення витривалості хребта до статичних і динамічних навантажень шляхом зміцнення м'язового корсету тулуба.
2. При розробці комплексу вправ основний упор має робитися на те, щоб зміцнити глибокі м'язи-стабілізатори тулуба без ударного та осьового навантаження для усунення гіпермобільності хребта і зняти м'язовий спазм шляхом розтягнення м'язів ураженого відділу хребта.
3. Застосування фізичних вправ системи пілатес при поперековому остеохондрозі позитивно впливає на всі ланки патологічного процесу, а саме, зменшує больові відчуття, покращує рухливість і гнучкість хребта, підвищує здатність зберігати стійкість пози і рівновагу тіла, збільшує силу і витривалість м'язів тулуба та вдосконалює їх функціональну взаємодію, тим самим стабілізуючи хребет при рухах і покращуючи функціональний стан хворих на остеохондроз, що підтверджується позитивною динамікою параметрів обстежених жінок у власно проведеному дослідженні.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розробка науково обґрунтованої програми фізичної реабілітації спеціального цільового призначення, спрямованої на відновлення функціонального стану жінок із остеохондрозом шийного відділу хребта.

References

1. Veyder S. *Pilates dlya ideal'noy osanki.* Rostov n/D: Feniks, 2007. 192 s. [Russian]
2. Greben'kova V. Sravnitel'nyy analiz effektivnosti trenirovochnykh programm po razlichnym napravleniyam “metoda Pilatesa”. *Materialy Mezhdunar nauch-prakt konf. Fitnes.* 2010; M: Svetoton, 2010. S. 13-5. [Russian]
3. Epifanov VA, Epifanov AV. *Osteokhondroz pozvonochnika (diagnostika, lecheniye, profilaktika).* M: MED-press-inform, 2008. 272 s. [Russian]
4. Klymenko OV, Holovchenko YuI, Kalishchuk-Slobodin TM, Romanenko NI, Ryabichenko TM. Struktura dehenerat-vno-distrofichnikh zakhvoryuvan' khrebta: klinika, diahnostyka ta likuvannya. *Zhurnal dokazovoyi medytsyny dlya prak-tykuyuchykh likariv «Consilium Medicum Ukraina».* 2008; 2 (11): 23-5. [Ukrainian]
5. Nakonechna A. Kharakterystyka stanu oporno-rukhovoho aparatu zhinok inshoho zriloho viku, yaki zaymayut'sya za systemoyu Dzhozefa Pilatesa. *Moloda sportyvna nauka Ukrayiny.* 2015; 4: 50-5. [Ukrainian]
6. Nikiforov AS, Mendel' OI. Osteokhondroz pozvonochnika: patogenez, nevrologicheskiye proyavleniya i sovremennyye podkhody k lecheniyu. *Ukrayins'kyy revmatolohichnyy zhurnal.* 2009; 2 (36): 67-74. [Russian]
7. Orlov MA, Dorfman IP, Orlova YeA. Osteokhondroz pozvonochnika: spornyye i nereshennyye voprosy diagnostiki, lecheniya, reabilitatsii. *RMZH «Meditsinskoye obozreniye».* 2015; 28: 1669-72. [Russian].
8. Plakhtiy P, Halachenko O, Pikush V. *Profilaktyka y likuvannya osteokhondrozu khrebta.* Kam'yanets'-Podil's'kyy: PP Buynits'kiy OA, 2011. 112 s. [Ukrainian].
9. Popelyanskiy YaYu. *Ortopedicheskaya nevrologiya (vertebronevrologiya): rukovodstvo dlya vrachey.* M: MEDpress-inform, 2011. 672 s. [Russian].
10. *Primeneniye shkal i anket v obsledovanii patsiyentov s degenerativnym porazheniyem poyasnichnogo otdela pozvonochnika: metodicheskiye rekomendatsii.* Ed by VA Byval'tsev, EG Belykh, NV Alekseyeva, VA Sorokovikov. Irkutsk: FGBU "NTSRVKH" SO RAMN, 2013. 32 s. [Russian].
11. Robinson L, Fisher KH, Massi P. *Pilates dlya profilaktiki i snyatiya boley v oblasti spiny.* Mn: Popurri, 2005. 256 s. [Russian].
12. Rukavishnikova SK. Metodika primeneniya pilatesa kak sredstva profilaktiki strukturno-funktsional'nykh narusheniy pozvonochnika u studentok. *Uchenyye zapiski universiteta im PF Lesgafta.* 2008; 10 (44): 82-6. [Russian].
13. Terekhova MA, Chikalova GA, Kolesnikov SB. Povysheniye fizicheskoy podgotovlennosti tantsorov 16-18 let pos-redstvom sistemy pilates. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 1: 1. Available from: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17298. [Russian].
14. Fedorova ON. Vliyaniye ozdorovitel'nogo kompleksa «Pilates i akvaaerobika» na sostavlyayushchiye zdorov'ya zhenshchin srednego vozrasta. *Adaptivnaya fizicheskaya kul'tura.* 2011; 4 (48): 38-40. [Russian].
15. Erdenko D. Fizicheskiye nagruzki pri osteokhondroze: "zhalet'" ili "zakachivat'" spinu? Testirovaniye. Available from: http://fitness-port.com.ua [Russian].
16. Archer S. Pilates moves recruit deep abs better than crunches. *IDEA Fitness Journal.* 2008; 5 (8): 94.
17. Cruz-Ferreira A. Fernandes J, Gomes D, Bernardo LM, Kirkcaldy BD, Barbosa TM, Silva A. Effects of Pilates-based exercise on life satisfaction, physical self-concept and health status in adult women. *Women & Health.* 2011; 51 (3): 240-55. PMID: 21547860. DOI: 10.1080/03630242.2011.563417
18. Lehman GJ, Hoda W, Oliver S. Trunk muscle activity during bridging exercises on and off a Swiss ball. *Chiropr Osteo-pat.* 2005; 13: 14. PMID: 16053529. PMCID: PMC1187901. DOI: 10.1186/1746-1340-13-14
19. Johnson EG, Larsen A, Ozawa H, Wilson ChA, Kennedy KL. The effects of Pilates-based exercise on dynamic balance in healthy adults. *Journal of Bodywork and Movement Therapies.* 2007; 11 (3): 238-42. https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2006.08.008
20. Kloubec J. Pilates for improvement of muscle endurance, flexibility, balance, and posture. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2010; 24 (3): 661-7. PMID: 20145572. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3181c277a6
21. Lattig F, Grob D, Kleinstueck FS, Porchet F, Jeszenszky D, Bartanusz V, O’Riordan D, Mannion AF. Ratings of global outcome at the first post-operative assessment after spinal surgery: how often do the surgeon and patient agree? *Eur Spine J.* 2009; 18: 386-94. PMCID: PMC2899319. doi: 10.1007/s00586-009-1028-3
22. Rogers K, Gibson A. Eight-week traditional mat Pilates training program effects on adult fitness characteristics. *Re-search Quarterly for Exercise and Sport.* 2009; 80 (3): 569-74. PMID: 19791643. DOI: 10.1080/0270 1367.200 9.10599595
23. Sekendiz B, Altun O, Korkusuz F, Akın S. Effects of Pilates exercise on trunk strength, endurance and flexibility in sedentary adult females. *Journal of Bodywork and Movement Therapies.* 2007; 11 (4): 318-26. https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2006.12.002
24. Wells C, Kolt GS, Bialocerkowski A. Defining Pilates exercise: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine.* 2012; 20 (4): 253-262. PMID: 22579438. DOI: 10.1016/j.ctim.2012.02.005

УДК 796:615.825:616.721.6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПИЛАТЕСА КАК СРЕДСТВА ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ЭЛЕМЕНТОВ ПОЯСНИЧНОГО ПОЗВОНОЧНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО СЕГМЕНТА

Козий Т. П., Вакуленко М. С.

Резюме. Исследовалось влияние физических упражнений системы пилатес на функциональное состояние позвоночника женщин с поясничным остеохондрозом. Было обследовано 10 женщин в возрасте 27–33 года, которые занимались в течение 4-х месяцев по системе пилатес. Оценку эффективности применения упражнений проводили с помощью двигательных тестов. Доказано влияние занятий пилатесом на регресс болевого синдрома у женщин, на что указывает снижение показателей выраженности субъективного ощущения боли в пояснице при выполнении движений от умеренной до слабой как по визуальной, так и по вербальной шкалам. Выявлено повышение подвижности позвоночника, на что указывают достоверные изменения показателей активной гибкости позвоночника вперед и в стороны. Определено улучшение постурального контроля тела в пространстве, о чем свидетельствует увеличение времени сохранения устойчивости позы и равновесия. Показано совершенствование навыка стабилизации позвоночника, о чем говорит положительная динамика показателей сохранения давления в манжете во время изометрического напряжения мышц туловища и указывает на улучшение функционального взаимодействия между мышцами спины и живота.

Ключевые слова: физические упражнения, пилатес, поясничный остеохондроз, функциональное состояние, позвоночник.

UDC 796:615.825:616.721.6

Effectiveness of Pilates as a Means of Physical Rehabilitation with Degenerative-Distrophic Changes of Elements of the Lumbar Spine-moving segment

Koziy T. P., Vakulenko M. S.

Abstract. The problem of recreation of the functional state of the spine in patients with osteochondrosis is relevant due to the prevalence and rigidity of this pathology. Western clinics include physical exercises of pilates into the recovery complex for the pathogenetic therapy. Today it is the standard osteochondrosis treatment.

The purpose of the study was to develop complexes of special pilates exercises and to determine the effectiveness of their application in women with lumbar spine osteochondrosis.

Materials and methods. The studies were conducted during 4 months of training by the pilates system. 10 women aged 27–33 with lumbar spine osteochondrosis took part in these trainings. Evaluation of the pilates effectiveness was defined with the help of special motor tests. The intensity of the vertebrogenic pain syndrome was determined from the visual and verbal scales of the subjective perception of pain by serial raising and lowering the legs from the supine position. The mobility of the spine was assessed by indicators of the depth of inclination forward and sideways from the standing position. Stability and balance were determined with the help of the Romberg coordination sample from the standing position with support on both legs in the "heel-toe" position, the arms are extended forward, the fingers are dilated, and the eyes are closed. Functional muscular asymmetry was determined by the skill of stabilizing the spine with isometric tension of the trunk muscles in the supine position.

Results and discussion. The pain syndrome regression in women during 4 months of the pilates system training indicates a decrease in the indices of a subjective pain sensation in the lower back from moderate to weak. Significant changes in indices of active spine flexibility forward by 4.8 cm, to the right by 2 cm, and to the left by 1.7 cm indicate an increase in the spine mobility. The time increase in vestibular stability preservation and posture equilibrium up to 45–60 seconds indicates an improvement in the postural body control in space. The habit of stabilizing the spine improved, as evidenced by the positive dynamics of cuff pressure retention during the trunk muscles isometric tension and indicates an improvement in the functional interaction between the muscles of the rear and abdomen.

Conclusions. Applying pilates exercises with lumbar osteochondrosis positively influences all the links of the pathological processes; namely, it reduces pain sensations, improves the spine mobility, improves the ability to maintain the stability of the posture and body balance, increases the strength and endurance of the trunk muscles and improves their functional interaction.

Keywords: physical exercises, pilates, lumbar spine osteochondrosis, functional state, spine.

Стаття надійшла 16.01.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.278
УДК 577.175.5:796.015.62

Титова А. В., Чорный О. Г., Долгов А. А., Гладир Т. А., Слатвинский А. Н., Яровенчук В. С., Бучий И. М.

ПАРАМЕТРЫ БИОХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ КАК КРИТЕРИИ АДАПТАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ СПОРТСМЕНОВ РАЗЛИЧНОГО УРОВНЯ ТРЕНИРОВАННОСТИ В УСЛОВИЯХ СИЛОВОГО ФИТНЕСА

Черноморский национальный университет имени Петра Могилы, Николаев, Украина

chernozub@gmail.com

Одним из ключевых руководящих гормонов организма человека служит кортизол, который является основным представителем группы глюкокортикоидов, секретируемых корковой зоной надпочечников. В статье приведены результаты исследований относительно изменений уровня одного из стрессовых гормонов – кортизола – у разделенных на 4 исследовательских группы 80 юношей -добровольцев одного возраста, но отличающихся по степени тренированности и объемам физических нагрузок. В процессе исследований установлено, что содержание кортизола в крови, фиксированное у юношей в состоянии покоя до начала физических нагрузок, на протяжении 90 дней проявляет неравномерную тенденцию к снижению во всех опытных группах, независимо от первоначального уровня физической подготовки участников. Так, средние величины снижения содержания кортизола в крови колеблются в пределах от 0,8 до 32,7% по сравнению с исходными. В свою очередь, результаты, фиксированные сразу после тренировочного занятия, демонстрируют разнонаправленную динамику изучаемого показателя на всех этапах исследования, даже среди начинающих спортсменов. Так, содержание кортизола в крови у представителей первой и второй групп демонстрирует тенденцию к снижению на 14,8% ($p < 0,05$), а у представителей третьей и четвертой групп при наличии одинаковых программ тренировочных занятий, напротив, тенденцию к росту содержания исследуемого гомона на 29,9% ($p < 0,05$). Установлено, что различные режимы физической нагрузки у участников исследования в процессе тренировочных занятий оказывает разнонаправленное по величине влияние на содержание кортизола в крови не зависимо от уровня тренированности. Следует отметить, что при этом выхода значений содержания данного гормона за пределы физиологической нормы не наблюдалось, что указывает на достаточно высокий потенциал адаптационных возможностей организма.

Ключевые слова: кортизол, длительный тренировочный процесс, физические нагрузки, силовой фитнес, адаптация к нагрузкам.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках плановой НИР факультета физического воспитания и спорта Черноморского национального университету имени Петра Могилы «Разработка и реализация инновационных технологий и коррекции функционального состояния человека при физических нагрузках в спорте и реабилитации», № гос. регистрации 0117U007145.

Введение. Одним из ключевых руководящих гормонов организма человека служит кортизол, который является основным представителем группы глюкокортикоидов, секретируемых корковой зоной надпочечников. Кортизол является важным стимулятором метаболизма, выступая непосредственным регулятором катаболизма белков, способствует быстрому высвобождению аминокислот [1]. Последние используются для восстановления собственных белков и для глюконеогенеза, что особенно важно для стабилизации энергообеспечения и восстановления уровня пластических субстратов организма при физических нагрузках [7].

Несмотря на значительное количество данных литературы о закономерностях изменений содержания кортизола в крови человека при различных патологических состояниях, практически не освещены вопросы регуляции содержания этого гормона в условиях динамического изменения объема и интенсивности физических нагрузок у практически здоровых людей, в том числе, у спортсменов разного уровня подготовки. Таким образом, практически открытыми остаются вопросы относительно детализации характера взаимосвязей данного гормона с факторами тренировочного процесса.

Отсутствие четкого понимания закономерностей изменений содержания кортизола в крови

спортсменов различной квалификации ограничивает явление о специфике адаптационных реакций организма, исключая научное обоснование тренировочного процесса, особенно в силовых видах спорта. В прикладном аспекте особенно остро стоит вопрос оперативного контроля над безопасными уровнями дозирования тренировочных нагрузок для лиц, занимающихся атлетизмом с оздоровительной направленностью.

В соответствии с вышеизложенным, **целью исследований** явилось установление закономерностей влияния долговременных занятий силовым фитнесом у юношей различного уровня подготовленности и с различной интенсивностью физических нагрузок на изменения содержания кортизола в крови.

Материал, методы и организация исследований. Для решения поставленных задач в 2010 году были выполнены комплексные исследования, которые проводились на базе физкультурно-оздоровительного комплекса Черноморского национального университета имени Петра Могилы. В процессе исследований при лабораторном контроле крови изучалось содержание кортизола у 80 мужчин-добровольцев в возрасте 20–21 года, из которых сформировали 4 равные по количеству участников исследовательских группы, отличающихся по уровню первичной физической подготовленности и объемам предоставленных им физических нагрузок (**табл.**). Все участники исследования, предварительно прошли врачебный осмотр и комплекс стандартных лабораторных исследований, по результатам которых не было установлено медицинских противопоказаний к участию в эксперименте.

В первую, вторую и третью группы вошли физически развитые юноши, у которых отсутствовал опыт занятий атлетизмом; данный контингент участников имел примерно одинаковый уровень первичной физической подготовки. В четвертую группу, напротив, вошли спортсмены аналогичного возраста, которые имели трехлетний непрерывный тренировочный стаж занятий силовыми видами спорта. При формировании групп не предполагали подбор участников по принципу групп-аналогов, а ориентировались на поиск общих закономерностей по типу свободной выборки [6].

Тренировочные нагрузки участников всех исследовательских групп планировались с различным объемом и интенсивностью выполняемой работы в течение трех мезоциклов, с недельной структурой микроциклов (2 занятия в неделю по 30–32 мин каждое). Лабораторные исследования сыворотки крови на содержание кортизола проводили четыре раза с интервалом в один месяц, каждый раз было проведено два забора крови: до тренировки – в состоянии покоя и сразу после окончания тренировочного занятия. Образцы крови из вены отбирались квалифицированным медицинским персоналом с соблюдением всех действующих норм асептики и антисептики. Отобранные пробы крови нумеровали, составляли необходимое описание и сопроводительные документы, а затем доставляли в клиническую лабораторию.

Содержание кортизола в крови исследованы методом иммуноферментного анализа на базе сертифицированной медицинской лаборатории «Valeo» г. Николаева. Материалы исследований статистически обработаны с использованием пакета программ «Статистика» в системе «Microsoft Excel-2010» с определением среднего арифметического, статистической погрешности, уровня достоверности различий. При оценке выраженности колебаний ориентировались на физиологически допустимую норму содержания кортизола в сыворотке крови здоровых юношей данного возраста, составляющую 150–660 нмоль·л^{1} [13].

Результаты исследования и их обсуждение. После получения первичных данных статистической обработки детально исследовались результаты по содержанию кортизола крови участников исследования, образцы которой были взяты в состоянии покоя (перед началом тренировочного занятия), что отражено на **рисунке 1**.

Графическое отображение результатов контроля содержания кортизола на фоне регулярных занятий фитнесом у участников исследований, фиксированное в состоянии покоя до физических нагрузок, демонстрирует неоднородную динамику показателей в разных группах. Колебания содержания

Таблица – Уровень показателей физической подготовки и объема тренировочной работы в группах участников исследования в начале эксперимента (n = 80)

Группы	Возраст	Стаж занятий силовым фитнесом	Уровень физической подготовки	Индекс массы тела, у.е	Объем тренировочной работы, кг
Первая	20 ± 0,02	отсутствует	средний	23,80 ± 0,51	10243,70 ± 87,84
Вторая	20 ± 0,04	отсутствует	средний	23,51 ± 0,32	10226,33 ± 88,22
Третья	20 ± 0,11	отсутствует	средний	24,10 ± 0,59	6293,00 ± 130,53
Четвертая	20 ± 0,05	3 года	высокий	26,49 ± 0,47	9281,00 ± 106,67

кортизола проявляют определенную зависимость от использованных программ тренировочных занятий во всех четырех исследуемых групп. Эти программы отличаются вариативностью компонентов тренировочной работы, которая существенно повлияла на соответствующую разницу показателей объема и интенсивности физических нагрузок.

В начале эксперимента среднегрупповые показатели содержания кортизола в крови представителей всех четырех групп находились в пределах физиологических возрастных норм. В дальнейшем на протяжении трех месяцев исследований при контроле аналогичных показателей в покое (до тренировочного занятия) зафиксированы достоверные изменения концентрации кортизола в крови участников третьей и четвертой групп. В свою очередь среднегрупповые показатели содержания кортизола в крови участников первых двух групп, фиксированные в течение эксперимента, демонстрируют отсутствие существенных изменений. Максимальное снижение исследуемого показателя – на 37,8% ($p < 0,05$) – по сравнению с исходными данными наблюдали у представителей четвертой группы, незначительное снижение – на 0,8% фиксировали у лиц второй группы.

Так на протяжении первого месяца тренировок наблюдали четкую достоверную отрицательную динамику исследуемого показателя, но лишь для третьей и четвертой групп, в которых среднегрупповые значения колебания содержания кортизола (в сторону его уменьшения) достигали от 7,9 до 18,5% ($p < 0,05$). Аналогичное уменьшение значений изучаемого показателя – на 1,3% – отмечались у представителей первой группы. Вместе с тем, у участников второй группы на данном этапе эксперимента наблюдали содержание положительных тенденций в динамике исследуемого показателя, среднегрупповые значения которого составляют +0,5%.

На протяжении второго месяца занятий наблюдалась дальнейшая динамика уровня кортизола в сторону уменьшения у представителей всех четырех групп. При этом наиболее существенное уменьшение содержания кортизола, на 15,0% ($p < 0,05$), демонстрировали представители четвертой группы (спортсмены). Соответствующая тенденция отмечалась у лиц третьей группы, у которых – установлено достоверное уменьшение содержания кортизола на 5,4% ($p < 0,05$).

Сходную динамику проявлял изучаемый показатель на протяжении третьего месяца тренировок, при этом значение уменьшения его содержания составляло от 0,5% у лиц второй группы до 11,2% в четвертой группе. Такие различия свидетельствуют о том, что регулярные занятия силовыми видами спорта сопровождаются развитием

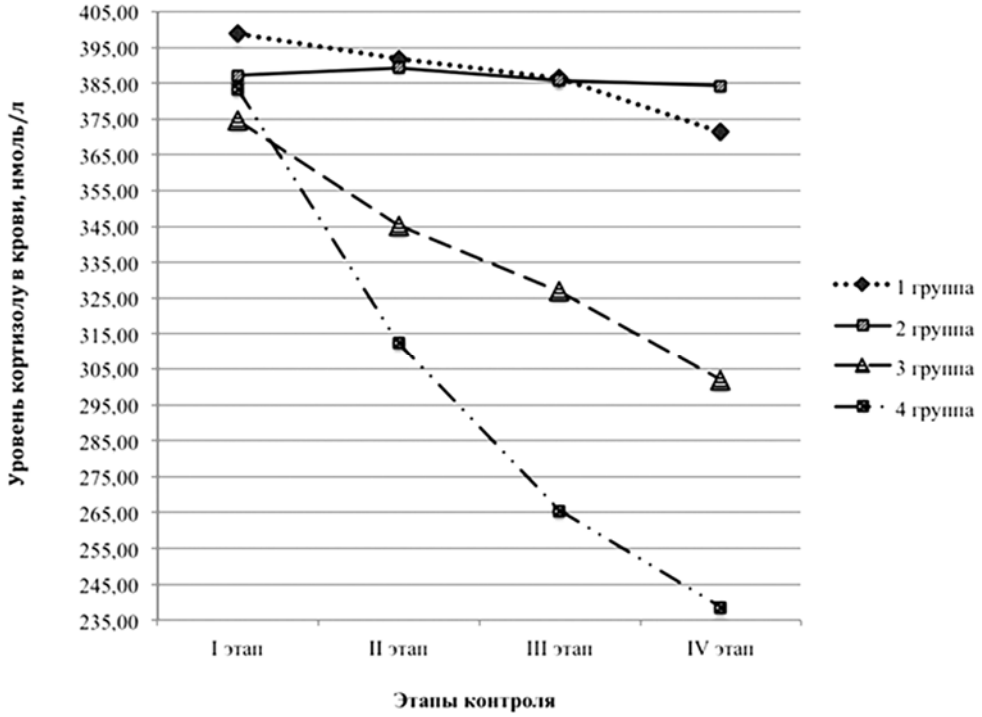


Рис. 1. Динамика содержания кортизола в состоянии покоя до физических нагрузок в крови участников исследования при четырехразовом контроле на протяжении 90 суток эксперимента (n=80; I этап – в начале эксперимента в состоянии покоя; II – после месяца тренировочных занятий; III – после двух месяцев тренировочных занятий; IV – в конце эксперимента после трех месяцев тренировочных занятий)

стойких адаптационных процессов, одним из существенных элементов которых является нормализация функционирования эндокринной системы, что отражается в общем уменьшении содержания кортизола в крови.

Анализ данных по результатам долговременного контроля содержания кортизола в крови участников эксперимента сразу после тренировочных занятий показывает значительные групповые различия динамики исследуемого гормона на разных этапах контроля (**рис. 2**).

Всего в течение трех месяцев исследований контролируемый показатель демонстрирует тенденцию к уменьшению в первых двух опытных группах на 15,6% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными Вместе с тем, у лиц третьей и четвертой групп наблюдали тенденцию к увеличению в динамике исследуемого показателя, среднегрупповые значения которого составляют +29,9% ($p < 0,05$).

В течение первого месяца тренировочных занятий наблюдали разнонаправленную динамику содержания кортизола в крови участников всех исследуемых групп. Так, у представителей третьей и четвертой групп, которые применяли во время тренировочного процесса похожие тренировочные программы занятий, фиксировали рост исследуемого показателя в среднем на 10,9% ($p < 0,05$). В свою очередь, у лиц первой и второй групп, наоборот, уровень кортизола в крови показывает тенденцию к существенному снижению (от 5,2 до 7,2%).

Близкую динамику проявляют контролируемые показатели и на протяжении второго и третьего месяцев тренировок. При этом наиболее существенное уменьшение содержания кортизола в среднем на 5,8% ($p < 0,05$) в течение 30-дневного цикла тренировок демонстрируют представители второй группы. У лиц третьей и четвертой групп на данных этапах эксперимента наблюдается удержание положительных тенденций в динамике исследуемого показателя, среднегрупповые величины прироста которого составляют от +5,1 до +11,8% за период указанного цикла занятий.

Обобщенные результаты исследований позволили получить новые данные, интересные для понимания закономерностей реакций эндокринной системы человека в условиях длительных занятий силовыми видами спорта. Низкий уровень информационного освещения этих вопросов связан с тем, что определение уровней и динамики кортизола преимущественно выполнялись после применения непродолжительных тестовых серий физических нагрузок, объем и интенсивность которых не соответствовала реалиям тренировочного процесса в силовых видах спорта.

Выводы

1. Установлено, что у юношей в возрасте 20–21 года, которые до начала исследования не занимались силовым фитнесом, и у спортсменов с трехлетним стажем занятий первичный среднегрупповой уровень кортизола в состоянии покоя колеблется от 374,56 до 398,86 нмоль·л$^{-1}$, что соответствует среднему референтному содержанию у практически здоровых людей (нормальные пределы колебаний составляют от 150 до 660 нмоль·л$^{-1}$).
2. Первичные среднегрупповые показатели содержания кортизола в крови участников экспериментальных исследований, фиксированные сразу

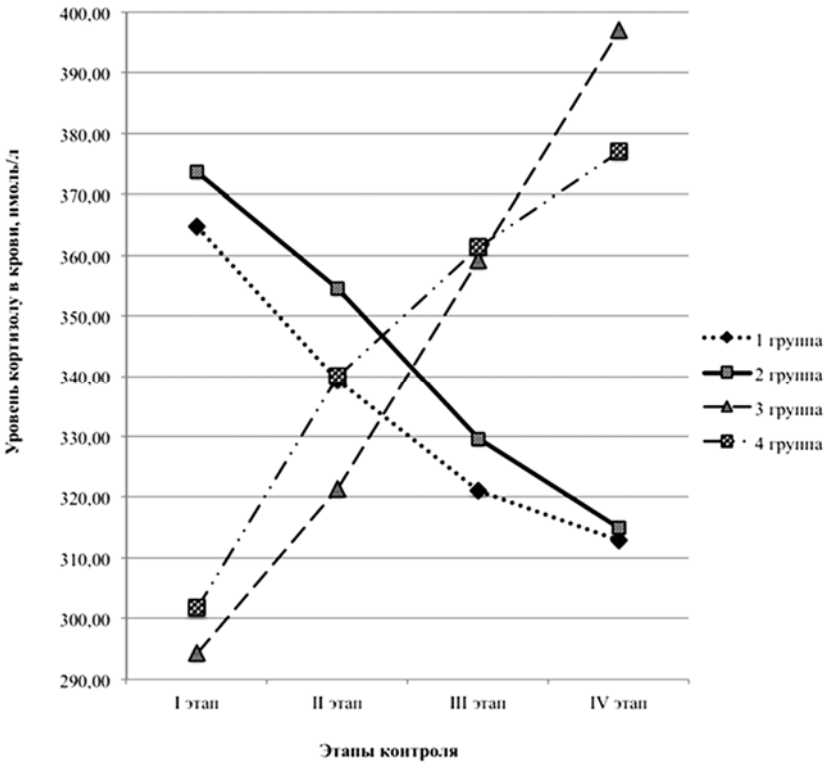


Рис. 2. Динамика уровня кортизола в крови участников исследования после тренировочного занятия при четырехразовом контроле на протяжении 90 суток эксперимента (n = 80; I этап – в начале эксперимента в состоянии покоя; II – после месяца тренировочных занятий; III – после двух месяцев тренировочных занятий; IV – в конце эксперимента после трех месяцев тренировочных занятий)

после тренировочных нагрузок, достигают значения 294,35–373,77 нмоль·л$^{-1}$, что также не выходит за пределы физиологической нормы.

3. Величины содержания кортизола, фиксированные у участников экспериментальных исследований в состоянии покоя, проявляют неравномерно-выраженную тенденцию к снижению во всех опытных группах, независимо от первоначального уровня физической подготовки участников. При этом средние значения уменьшения содержания кортизола в крови представителей первой группы почти не изменяются (0,8%), а у лиц второй группы наблюдается снижение на 8,9% ($p < 0,05$).
4. В свою очередь, у лиц третьей и четвертой групп при наличии одинаковых программ тренировочных занятий, наоборот, наблюдается значительное снижение изучаемого показателя от 19,5 до 37,2% ($p < 0,05$) по сравнению с первоначальными.
5. В процессе трехмесячных занятий силовыми видами спорта содержание кортизола, наблюдаемое у участников экспериментальных исследований сразу после тренировочного занятия, демонстрируют разнонаправленную динамику даже среди начинающих. Содержание кортизола в крови представителей первой и второй групп проявляет тенденцию к снижению на 14,8% ($p < 0,05$), а у лиц третьей и четвертой групп при наличии одинаковых программ тренировочных занятий, напротив, тенденцию к росту на 29,9% ($p < 0,05$).
6. Полученные данные в целом свидетельствуют, что влияние регулярных занятий силовым фитнесом заключается в данном случае в развитии стойких адаптационных перестроек, одним из существенных элементов которых является нормализация функционирования эндокринной системы.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Отсутствие данных в научно-методической литературе по содержанию и характеру изменений количественных показателей содержания кортизола у юношей с разным уровнем физической подготовки не позволяет четко контролировать тренировочный процесс по содержанию гормонов, удерживая тем самым угрозу дестабилизации эндокринной системы. Соответственно, перспектива установления закономерностей и раскрытие взаимосвязей между уровнем гормона кортизола и объемами тренировочных нагрузок предоставляет возможности для научно обоснованного планирования тренировочного процесса в атлетизме и других видах спорта.

References

1. Volkov NI, Nesen EN, Osipenko AA, Korsun SN. *Biokhimiya myshechnoy deyatelnosti*. K: Olimpiyskaya literatura, 2000. 540 s. [Russian]
2. Platonov VN. *Obshchaya teoriya podgotovki sportsmenov v olimpiyskom sporte*. K: Olimpiyskaya literatura, 1997. 584 s. [Russian]
3. Uilmor JKh, Kostill DL. *Fiziologiya sporta i dvigatelnoy aktivnosti*. K: Olimpiyskaya literatura, 1997. 352 s. [Russian]
4. Meerson F, Pshennikova M. *Adaptatsiya k stressovym situatsiyam k fizicheskim zagruzkam*. M: Meditsina, 1988. 253 s. [Russian]
5. Mikheev AA. *Stimulyatsiya biologicheskoy aktivnosti, kak metod upravleniya razvitiem fizicheskikh kachestv sportsmenov*. Mn: Sport, 1999. 398 s. [Russian]
6. Kamyshnikov VS. *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike*. M: MEDPress-inform, 2004. 920 s. [Russian]
7. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii: allergologii, immunologii i immunofarmakologii*. Vol 1. Pod red VI Pokrovskogo. M: Meditsina, 2005. 507 s. [Russian]
8. Taymazov VA, Tsygan VN, Mokeeva EG. *Sport i immunitet*. SPb: Olimp SPb, 2003. 200 s. [Russian]
9. Knyazev YuA, Bespalova VA. *Gormonalno-metabolicheskie diagnosticheskie parametry*. M: Izd dom «Russkiy vrach», 2000. 96 s. [Russian]
10. Shulster ED, Levitski A. Cellular receptors for hormones and neurotransmiters. *J Wilew and Sons*. NYork-Brisbone-Toronto. 1980: 397.
11. Tremblay A, Despres JP, Bouchard C. Effect of exercise-training on regulation of restin genergy needs. *J Obesity and Weight Regul*. 1988; 7 (1): 6-16.
12. Painter PC, Cope JY, Smith JL. *Reference information for the clinical laboratory*. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz text book of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders company, 1999. 1803 p.
13. Tijssen P. *Practice and the ory of enzyme immunoassays*. Amsterdam; NewYork: Elsevier; NewYork, USA: Sole distributors for the USA and Canada, Elsevier Science Pub Co, 1985. 502 p.

УДК 577.175.5:796.015.62

ПАРАМЕТРИ БІОХІМІЧНОГО КОНТРОЛЮ ЯК КРИТЕРІЇ АДАПТАЦІЙНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ СПОРТСМЕНІВ РІЗНОГО РІВНЯ ТРЕНОВАНОСТІ В УМОВАХ СИЛОВОГО ФІТНЕСУ

Тітова А. В., Чорний О. Г., Долгов А. А., Гладир Т. О., Бучий І. М., Слатвінський А. Н., Яровенчук В. С.

Резюме. У процесі експериментальних досліджень встановлено, що рівні кортизолу в крові, фіксовані у юнаків в стані спокою до початку фізичних навантажень протягом 90 днів, виявляють нерівномірну

тенденцію до зниження у всіх дослідних групах, незалежно від початкового рівня фізичної підготовки учасників. Так, середні обсяги зниження концентрації кортизолу в крові коливаються в межах від 0,8 до 32,7% в порівнянні з початковими. Результати, фіксовані відразу після тренувального заняття, демонструють різноспрямовану динаміку досліджуваного показника на всіх етапах експерименту, навіть серед спортсменів-початківців. Так, концентрація кортизолу в крові у представників першої і другої груп демонструє тенденцію до зниження на 14,8% ($p < 0,05$), а у осіб третьої і четвертої груп, при наявності однакових програм тренувальних занять, навпаки – тенденцію до зростання досліджуваного гомону на 29,9% ($p < 0,05$). Встановлено, що використання учасниками експериментального дослідження в процесі тренувальних занять різних режимів фізичного навантаження надає різноплановий вплив на динаміку вмісту кортизолу в крові, незалежно від рівня тренованості, але при цьому вихід рівня даного гормону за межі фізіологічної норми не спостерігався.

Ключові слова: кортизол, тривалий тренувальний процес, фізичні навантаження, силовий фітнес.

UDC 577.175.5:796.015.62

Parameters of Biochemical Control as a Criteria of Adaptive Changes in the Organism of Athletes with Various Fitness Levels Engaged in the Conditions of Power Fitness

Titova A. V., Chorniy O. G., Dolgov A. A., Gladyr T. A., Slatvinskiy A. N., Yarovenchuk V. S., Buchii I. M.

Abstract. One of the key guiding hormones of the human body is cortisol, which is the main representative of the glucocorticoids group secreted by the cortical zone of the adrenal glands. Cortisol is an important stimulator of metabolism, acting as a direct regulator of protein catabolism, promotes the rapid release of amino acids.

The purpose of the study was to establish patterns of changes in cortisol levels in the blood of young men aged 20–21 with different levels of training in the process of long-term exercises in power fitness.

Materials and Methods. In the course of experimental studies, it was established that blood levels of cortisol fixed in young men at rest before the beginning of physical training for 90 days showed an uneven tendency to decrease in all experimental groups, regardless of the initial level of physical fitness of participants.

Results and Discussion. The average reduction in cortisol in the blood ranges from 0.8 to 32.7% compared with the original. In turn, the results fixed immediately after the training session, demonstrated a multidirectional dynamics of the studied indicator at all stages of the experiment, even among beginners. Thus, the content of cortisol in the blood of the first and second groups representatives showed a tendency to decrease by 14.8% ($p < 0.05$), while in the third and fourth groups, with the same training programs, this indicator was increased by 29.9% ($p < 0.05$).

During the first month of training sessions we observed multidirectional dynamics of cortisol in the blood of participants in all study groups. Thus, representatives of the third and fourth groups, who used similar training programs during the training process, fixed the growth of the studied indicator by an average of 10.9% ($p < 0.05$). The first and second groups representatives, on the contrary, showed a tendency to a significant decrease (from 5.2 to 7.2%) in the level of cortisol in blood.

Conclusions. It was established that using various physical load regimes by participants of experimental studies in the course of training sessions had a multifaceted impact on the dynamics of cortisol in blood, regardless of the level of fitness. At the same time the yield of the level of this hormone beyond the physiological norm was not observed.

Prospects for further research. The lack of data in the scientific and methodological literature on the content and nature of changes in the quantitative indices of cortisol in young men with different levels of physical training does not allow to clearly control the training process for hormones, thus keeping the endocrine system destabilized. Accordingly, the prospect of establishing regularities and revealing the interrelations between the level of the hormone cortisol and the volume of training loads provide opportunities for scientifically based planning of the training process in power fitness.

Keywords: cortisol, long training process, physical activity, power fitness.

Стаття надійшла 27.12.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.02.284
УДК 612.616.31:796.015.62

Чернозуб А. А., Миненко А. В., Абрамов К. В., Боднар А. И., Крамар В. В., Добони В. А., Захаров А. С., Сердюк А. С.

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ТЕСТОСТЕРОНА КАК КРИТЕРИЙ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К СИЛОВЫМ НАГРУЗКАМ ЛИЦ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТРЕНИРОВАННОСТИ

Черноморский национальный университет им. П. Могилы, Николаев, Украина
chernozub@gmail.com

В статье представлены результаты исследований проблемы относительно информативности показателей эндокринной системы организма человека в условиях силовых нагрузок различной интенсивности. Необходимости изучения степени воздействия острой силовой нагрузки различной направленности в условиях занятий фитнесом на уровень концентрации тестостерона в крови людей различного уровня физической подготовки. В исследованиях принимали участия 20 спортсменов возрастом 19–20 лет, систематически занимающихся силовым фитнесом, а также 20 юношей аналогичного возраста, не имеющих противопоказаний для занятий с силовыми нагрузками. Исследования концентрации тестостерона в сыворотки крови проводили четыре раза на протяжении всего периода исследований до нагрузки и после тренировочного занятия. В процессе исследований установлено, что, несмотря на достаточно низкий (меньше на 18,3% нижней границы физиологической нормы) базальный уровень тестостерона в крови тренированных юношей в начале исследований, гормональный ответ на предложенную силовую нагрузку, фиксированный на протяжении трех месяцев занятий в заданных условиях двигательной активности, демонстрирует повышение содержания исследуемого гормона в крови в сравнении с состоянием покоя. Одновременно выявлено, что, несмотря на высокий уровень адаптации организма тренированных обследуемых к силовой работе данного характера, изменение нескольких параметров тренировочной нагрузки и режима двигательной активности вызывает такой же гормональный ответ, как и у нетренированных юношей.

Ключевые слова: тестостерона, адаптация, силовая нагрузка, интенсивность, режим двигательной активности.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Статья является фрагментом плановой научной работы «Разработка и реализация инновационных технологий, и коррекция функционального состояния человека при физических нагрузках в спорте и реабилитации», № государственной регистрации 0117U007145.

Введение. В процессе силовой тренировки основная роль стероидного гормона тестостерона заключается в индукции синтеза сократительных белков в мышцах, подвергающихся регулярной физической нагрузке. Кроме того, в период интенсивных занятий силовыми упражнениями тестостерон необходим для мобилизации функциональных возможностей организма [10, 13].

Величина и направленность изменений функциональной активности отдельных эндокринных желез (соответственно – содержания продуцируемых ими гормонов) проявляет определенную зависимость от продолжительности выполнения упражнения, объема и интенсивности физических нагрузок, уровня развиваемой мощности, а также от степени тренированности организма [1, 11].

Отсутствие четкого понимания закономерностей относительно изменений содержания тестостерона в крови атлетов различного уровня тренированности и специфики адаптационных реакций их эндокринной системы при силовой нагрузке различного характера, исключает научное обоснование тренировочного процесса, особенно в условиях занятий атлетизмом. Последнее инициирует крайне важные вопросы в отношении определения оптимальных параметров показателей силовой нагрузки, способных вызывать не только гормональный ответ у нетренированных юношей, но также и у тренированного контингента на фоне положительных сдвигов силовых возможностей, обхватных размеров и показателей состава тела организма. Для их практического решения была запланирована и выполнена серия экспериментальных исследований, **целью** которых явилось определение особенностей изменения концентрации тестостерона в

сыворотке крови нетренированных юношей и тренированных лиц под влиянием тренировочных нагрузок различной интенсивности в процессе продолжительных занятий силовым фитнесом.

Материал и методы исследования. В исследованиях принимали участия 20 спортсменов в возрасте 19–20 лет, систематически занимающихся силовым фитнесом на протяжении трех лет, а также 20 юношей аналогичного возраста, не имеющих противопоказаний для занятий с отягощениями. Все участников исследования были разделены на две равные по количеству участников группы в зависимости от уровня тренированности. В первую группу вошли тренированные атлеты, а вторая состояла из нетренированных юношей.

В качестве модельной мышечной деятельности на протяжении 3-х месяцев тренировок использовалась нагрузка силового характера. Обследуемые представители обоих групп выполняли физическую нагрузку следующего характера: количество силовых упражнений – 4; в каждом упражнении 4 серии по 4 повторения с интервалом отдыха 1 мин; темп выполнения упражнения очень медленный (3/6 – три сек в преодолевающем режиме, а 6 сек в уступающем режиме); упражнения выполняются с неполной амплитудой (90% от максимальной); масса отягощения, в данных условиях, составляла 65–68% от максимальной. Общая продолжительность отдельного тренировочного занятия для представителей каждой из групп составляла около 29–32 мин.

Одной из основных особенностей предложенной модели тренировочной нагрузки является существенное отличие параметров ее компонентов от тех, которые использовали тренированные атлеты первой группы на протяжении последних трех лет занятий атлетизмом. Данное обстоятельство, возможно, позволит более четко оценить влияние предложенной силовой нагрузки на характер и степень изменения содержания кортизола в крови юношей с различным уровнем тренированности.

Все юноши, которые принимали участие в исследованиях, предварительно прошли полный медицинский осмотр и комплексный лабораторный контроль (9 показателей), по результатам которых они не имели медицинских противопоказаний к участию в эксперименте.

Силовая нагрузка, оценивалась по показателям величины компонентов тренировочной работы используемых в процессе занятий атлетизмом. Для этой цели использовался метод определения индекса тренировочной нагрузки в атлетизме [5]. Регистрировались параметры максимальных силовых возможностей участников в тестовых упражнениях, производился расчет показателей нагрузки: коэффициента внешнего сопротивления (Ra), относительного веса отягощения (Wa), величины силовой нагрузки (Wn), индекс тренировочной нагрузки (ITNA). Изменения величины морфометрических показателей организма и параметров состава тела участников оценивалась с помощью методик антропометрии и импедансометрии [3, 4]. Контроль исследуемых показателей производился четыре раза с интервалом в один месяц на протяжении трех месяцев систематические занятий силовым фитнесом.

Лабораторные исследования сыворотки крови на содержание тестостерона проводили четыре раза на протяжении трех месяцев занятий атлетизмом с интервалом в один месяц. Каждый раз при ежемесячном контроле было проведено по два забора крови: до тренировочного занятия (в состоянии покоя) и сразу после его окончания. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа в условиях сертифицированной медицинской лаборатории.

Материалы исследований подвергали статистической обработке с использованием пакета программ «Статистика» в системе «Microsoft Excel-2010»; сравнения проводили, ориентируясь на физиологически допустимую норму концентрации тестостерона в сыворотке крови здоровых юношей данного возраста, составляющую 12,1–38,3 нмоль·л$^{-1}$.

Результаты исследований и их обсуждение. В **табл. 1** представлены значения параметров силовой нагрузки, которой подвергались представители обоих исследовательских групп на протяжении трех месяцев занятий атлетизмом. Анализ первичных результатов указывает на наличие существенного отличия значений показателей относительного веса отягощения (Wa) и величины силовой нагрузки (Wn) между представителями обоих групп в начале эксперимента, что обусловлено различным уровнем развития силовых возможностей их организма и тренированности в целом.

Вместе с тем, контролируемые показатели Wa (отображающий наиболее адекватный функциональным возможностям организма вес снаряда в заданных характеристиках силовой нагрузки) и Wn (отображающий объем выполненной работы за единицу времени с учетом особенностей структуры тренировочного занятия и характера силовых нагрузок) демонстрируют стремительное возрастание значений за первый месяц тренировок. Однако с каждым последующим месяцем занятий атлетизмом изменения становятся менее выраженными, что свидетельствует о возможной адаптации организма юношей к силовым нагрузкам данного характера.

Таким образом, результаты исследования указывает, что величина параметров показателей силовой нагрузки и характера их изменения, в условиях идентичности структуры тренировочного занятия и режима двигательной активности для представителей обеих групп, зависят от уровня их тренированности.

В **табл. 2** представлены значения параметров контрольного тестирования силовых возможностей организма, а также динамика морфометрических показателей и параметров состава тела представителей обеих групп на протяжении периода проведения исследований.

Полученные в процессе эксперимента результаты указывают на то, что независимо от уровня тренированности участников, наблюдается положительная динамика значения показателей силовых возможностей, обхватных размеров и параметров состава тела их организма (**табл. 2**). Это проявляется в значительном росте значений силовых возможностей организма (более +40,0% за три месяца тренировок в сравнении с исходными данными), а также в незначительном увеличении обхватных размеров тела участников исследования (в среднем около +5,5% за период эксперимента).

Показатели состава тела также демонстрируют положительную динамику у представителей обеих исследуемых групп. Данный факт свидетельствует о том, что применение нестандартных параметров силовой нагрузки (**табл. 1**) вызывает положительные сдвиги результативности (**табл. 2**) даже у тренированных атлетов, несмотря на высокий уровень их адаптации к силовым тренировкам. На **рисунке 1** графически отображены среднегрупповые значения показателя содержания тестостерона в крови тренированных атлетов и нетренированных юношей в состоянии покоя и после физической нагрузки (силовой тренировки) на протяжении трех месяцев занятий.

Анализ результатов, фиксированных в начале эксперимента в состоянии покоя, указывает на то, что первичный уровень содержания тестостерона в крови тренированных атлетов – ниже физиологической нормы. Данное обстоятельство указывает о возможном специфическом влиянии тренировочных нагрузок, которые использовали атлеты первой группы (**рис. 1**) до начала эксперимента в процессе продолжительных (более трех лет) занятий силовым фитнесом.

Результаты, фиксированные в начале эксперимента, свидетельствует, что уровень тестостерона в крови тренированных атлетов демонстрирует повышение на 6,2% ($p < 0,05$) в ответ на предложенную силовую нагрузку (**табл. 1**). В свою очередь, такие же силовые нагрузки (высокой интенсивности при незначительном ее объёме), используемые в процессе тренировочного занятия нетренированными юношами, не вызывают у них гормонального ответа контролируемого показателя на данном этапе эксперимента.

Результаты оперативного контроля гормонального ответа на силовую нагрузку, фиксированные по истечении первого месяца исследований, демонстрируют повышение содержания тестостерона в крови тренированных атлетов (на 8,2%), а также и нетренированных юношей (на 9,9%) в сравнении с состоянием покоя. При этом было зафиксировано существенное увеличение показателя относительного веса отягощения (Wa) у юношей обоих групп (от 15,50%) у тренированных атлетов до 26,9% у нетренированных) (p в обоих случаях$<0,05$), величина которого напрямую зависит от роста силовых возможностей данного контингента.

После второго месяца систематических занятий атлетизмом выявлено, что характер и степень изменения среднегрупповых показателей исследуемого гормона в крови после острой силовой

Таблица 1 – Средние значение параметров силовой нагрузки, использованные во время тренировок участниками исследований на в динамике наблюдения

Показатели	Этапы контроля			
	исходные данные	после 1-го месяца тренировок	после 2-го месяца тренировок	после 3-го месяца тренировок
Ra, у.е. (коэффициент внешнего сопротивления)	0,71 ± 0,01 0,71 ± 0,01	0,71 ± 0,01 0,71 ± 0,01	0,71 ± 0,01 0,71 ± 0,01	0,71 ± 0,01 0,71 ± 0,01
Wa, кг (относительный вес отягощения)	71,27 ± 0,76 45,02 ± 0,34	82,32 ± 0,97 57,14 ± 0,68	93,03 ± 1,16 66,13 ± 0,59	98,74 ± 0,74 72,11 ± 1,04
ITNA, у.е. (индекс тренировочной нагрузки в атлетизме)	0,87 ± 0,01 0,87 ± 0,01	0,87 ± 0,01 0,87 ± 0,01	0,87 ± 0,01 0,87 ± 0,01	0,87 ± 0,01 0,87 ± 0,01
Wn, кг·мин$^{-1}$ (величина силовой нагрузки в атлетизме)	475,13 ± 4,37 300,13 ± 8,23	548,81 ± 7,76 380,93 ± 4,67	620,20 ± 8,34 440,86 ± 5,81	658,26 ± 5,86 480,73 ± 6,33

Примечание: в числителе – среднегрупповые результаты тренированных атлетов, в знаменателе – среднегрупповые результаты нетренированных юношей.

нагрузки, практически аналогичны результатам полученным месяц назад, но демонстрируют более выраженную динамику (**рис. 1**). В свою очередь, на фоне незначительного снижения темпов роста силовых возможностей и обхватных размеров тела участников обоих групп (**табл. 2**), значения контролируемых показателей силовой нагрузки продолжают увеличиваться, но с менее выраженной прогрессией (**табл. 1**).

Результаты исследований, фиксированные в обеих группах после третьего месяца тренировок, демонстрируют аналогичную тенденцию динамики контролируемых показателей, которая наблюдалась при острой силовой нагрузке после второго месяца исследований, но также с более выраженным изменением уровня тестостерона в крови после нагрузки в сравнении с состоянием покоя (**рис. 1**). Так, в группе нетренированных юношей уровень исследуемого гормона повысился в крови после силовой нагрузки на 23,2% ($p < 0,05$), а в группе тренированных атлетов – на 20,1% ($p < 0,05$) в сравнении с состоянием покоя.

В свою очередь, результаты контроля базального уровня тестостерона в крови, фиксированного на протяжении трех месяцев занятий силовым фитнесом, демонстрирует незначительное снижение данного показателя в группе тренированных атлетов (на 4,0%). Аналогичную тенденцию демонстрирует контролируемый показатель и в группе нетренированных юношей, но с более достоверной выраженной – на 13,1% – динамикой снижения содержания в крови, что, возможно, обусловлено

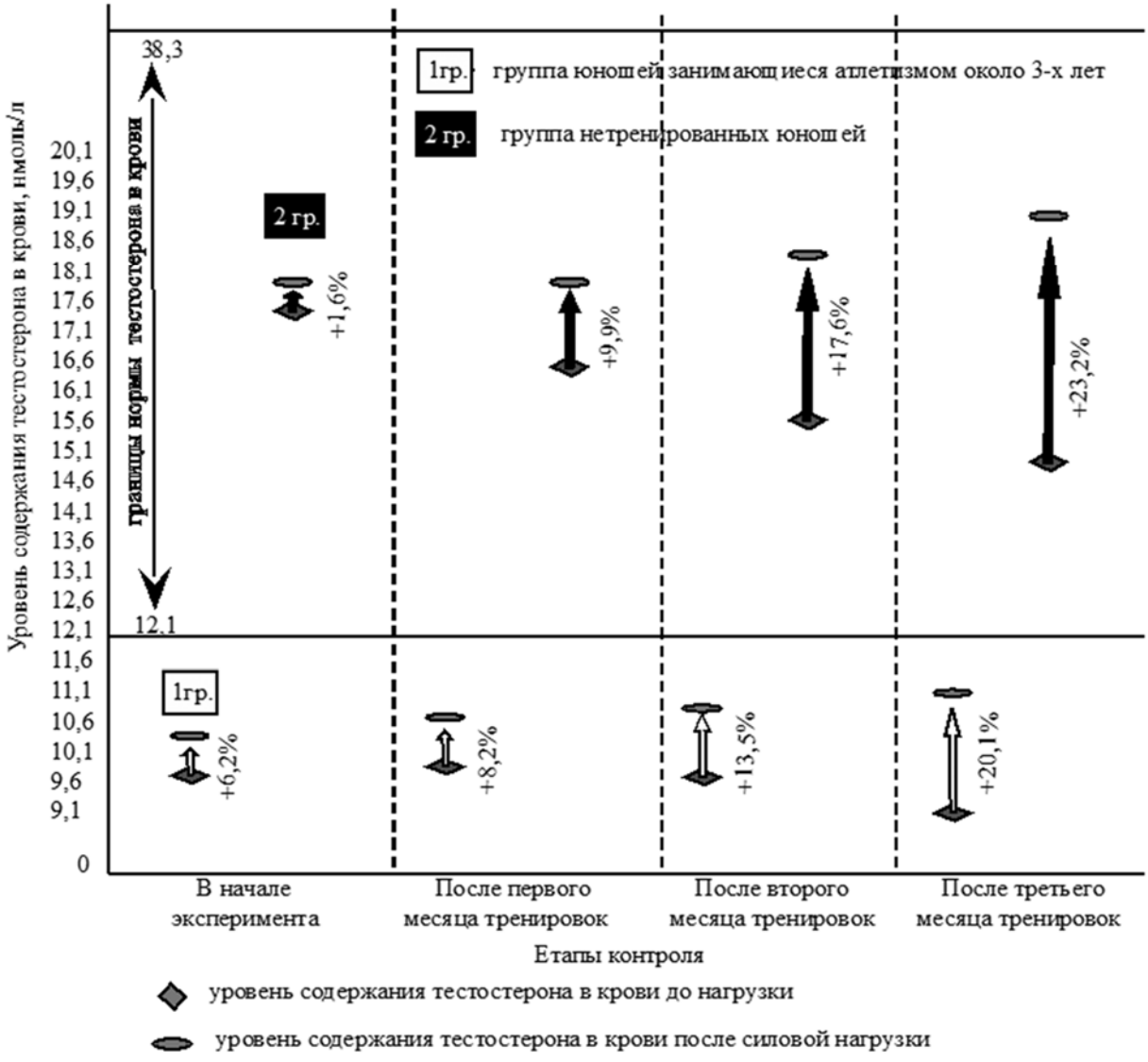


Рис. 1. Характер и степень изменения концентрации тестостерона в сыворотке крови обследуемого контингента в ответ на нагрузки различной интенсивности в процессе продолжительных занятий силовым фитнесом

Таблица 2 – Изменение под влиянием силовых нагрузок морфофункциональных показателей тренированных и нетренированных лиц обследуемых в динамике наблюдения

Показатели	Этапы контроля			
	исходные данные	после 1-го месяца тренировок	после 2-го месяца тренировок	после 3-го месяца тренировок
Максимальные силовые возможности юношей при выполнении контрольных упражнений				
а) жим лежа от груди на горизонтальной скамье, одноразово, кг	99,00 ± 2,40 61,00 ± 1,91	110,25 ± 1,97 73,50 ± 1,85	118,00 ± 1,75 85,00 ± 1,99	123,25 ± 1,65 94,50 ± 2,17
б) тяга на блоке за голову, кг	86,75 ± 0,75 59,75 ± 1,56	92,75 ± 0,68 69,00 ± 1,56	97,25 ± 0,68 77,00 ± 1,38	99,75 ± 0,25 83,25 ± 1,27
в) жим ногами на блоке, кг	211,00 ± 4,32 126,09 ± 6,34	250,25 ± 3,81 171,00 ± 6,59	292,75 ± 5,03 205,00 ± 6,33	314,00 ± 4,74 224,50 ± 6,10
г) сгибание рук с гантелями стоя “молотки”, кг	37,80 ± 0,46 26,40 ± 0,45	42,80 ± 0,51 30,20 ± 0,61	46,40 ± 0,45 33,60 ± 0,54	47,80 ± 0,20 37,00 ± 0,57
Обхватные размеры тела				
а) обхватные размеры грудной клетки, см	109,58 ± 0,64 100,93 ± 0,79	112,20 ± 0,31 103,40 ± 0,53	114,13 ± 0,28 104,93 ± 0,44	116,13 ± 0,23 106,70 ± 0,37
б) обхватные размеры плеча, см	39,55 ± 0,29 33,00 ± 0,37	40,50 ± 0,30 34,15 ± 0,44	41,13 ± 0,30 34,93 ± 0,42	41,74 ± 0,30 35,65 ± 0,42
в) обхватные размеры бедра, см	59,10 ± 0,23 54,43 ± 0,51	60,73 ± 0,23 56,00 ± 0,56	61,65 ± 0,22 57,35 ± 0,58	62,03 ± 0,20 57,90 ± 0,58
Показатели состава тела:				
Безжировая масса тела (БЖМ) , кг	69,74 ± 0,88 64,17 ± 0,69	71,63 ± 0,74 66,08 ± 1,00	71,41 ± 0,81 66,25 ± 0,65	71,57 ± 0,84 66,98 ± 0,62
Жировая масса тела (ЖМ), кг	15,41 ± 1,13 12,79 ± 1,13	14,70 ± 1,12 11,40 ± 1,13	14,60 ± 0,98 11,33 ± 1,06	14,50 ± 0,95 11,15 ± 1,04
Индекс массы тела (ИМТ), у.е.	26,49 ± 0,47 24,10 ± 0,59	26,87 ± 0,46 24,28 ± 0,61	26,82 ± 0,44 24,31 ± 0,59	26,79 ± 0,46 24,47 ± 0,45

Примечание: в числителе – среднегрупповые результаты тренированных атлетов, в знаменателе – среднегрупповые результаты нетренированных юношей.

различным значением объёма выполненной тренировочной работы или различным уровнем адаптации организма к силовым нагрузкам [4, 6].

Таким образом, результаты исследования характера и степени гормонального ответа на острую силовую нагрузку в процессе трехмесячных занятий силовым фитнесом показали, что использование во время силовой тренировки нестандартных для данного вида спорта параметров нагрузки (небольшое количество повторений – 4 раза) с весом отягощения, составляющим 65% от максимального, при высокой интенсивности работы (Ra = 0,71 у.е) приводит к повышению уровня тестостерона в сыворотке крови, как нетренированных юношей, так и тренированных атлетов. Одновременно выявлено, что, несмотря на высокий уровень адаптации организма тренированных атлетов к силовой нагрузке, изменение нескольких параметров тренировочной нагрузки и режима двигательной активности, вызывает такой же гормональный ответ как и у нетренированных юношей. При этом наблюдается положительная динамика морфофункциональных показателей и параметров состава тела.

Выводы

1. Результаты исследования гормонального ответа на острую силовую нагрузку в начале эксперимента, в условиях применения во время занятий атлетизмом тренировочной нагрузки интенсивности, нехарактерной как для нетренированных юношей, так и для тренированных атлетов, демонстрируют повышение концентрации тестостерона в сыворотке крови представителей обеих групп.
2. Параллельно наблюдаются существенные положительные изменения значений силовых возможностей организма и его морфометрических показателей на протяжении всего эксперимента не зависимо от уровня тренированности исследуемых.
3. В процессе трехмесячных занятий фитнесом установлено, что, несмотря на высокий уровень адаптации организма тренированных атлетов к силовой нагрузки, изменение нескольких параметров тренировочной нагрузки и режима двигательной активности – вызывает такой же гормональный ответ как и у нетренированных юношей.
4. Полученные данные позволяют считать выраженность эндокринного ответа со стороны

образования тестостерона адекватным критерием адаптационных перестроек в организме тренированных и нетренированных лиц под влиянием силовых нагрузок различной интенсивности.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется изучение особенностей применения показателей концентрации тестостерона в крови с учетом гендерных и возрастных особенностей у лиц, не имеющих устойчивой резистентности к силовым нагрузкам, что позволит оценить степень влияния интенсивной двигательной активности на адаптационные или компенсаторные реакции их организма.

References

1. Volkov NI, Nesen EN, Osipenko AA, Korsun SN. *Biokhimiya myshechnoy deyatelnosti.* K: Olimpiyskaya literatura, 2000. 540 s. [Russian]
2. Kremer UDzh, Rogol AD. *Endokrinnaya sistema, sport i dvigatelnaya aktivnost.* Kiev: Olimpiyskaya literatura, 2008. 600 s. [Russian]
3. Martirosov EG, Nikolaev DV, Rudnev SG. *Tekhnologii i metody opredeleniya sostava tela*. M: Nauka, 2006. 248 s. [Russian]
4. Meerson F, Pshennikova M. *Adaptatsiya k stressovym situatsiyam k fizicheskim zagruzkam*. M: Meditsina, 1988. 253 s. [Russian]
5. *Patent* 76705 *Ukraine*, MPK A61V 5/22 (2006.01) Sposib viznachennya indeksu trenuvalnogo navantazhennya v atletizmi / Chernozub AA (UA). № u201208376; zayavl 07.07.2012; opubl 10.01.2013, Byul. № 1. 3 s. [Ukrainian]
6. Alen M, Pakarinen A, Hakkinen K, Komi PV. Responses of serum androgenic-anabolic and catabolic hormones to prolonged strength training. *International Journal of Sports Medicine*. 1988. 9: 229-33.
7. Bosco C, Colli R, Bonomi R, von Duvillard SP, Viru A. Monitoring of strength training: neuromuscular and hormonal profile. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000; 32 (1): 202-8. PMID: 10647550
8. Fry AC, Kraemer WJ, van Borselen F, Lynch JM, Triplett NT, Koziris LP, Fleck SJ. Catecholamine responses to short-term intensity specific resistance exercise overtraining. *Journal of Applied Physiology*. 1994; 77 (2): 941-6. PMID: 8002551. DOI: 10.1152/jappl.1994.77.2.941
9. Hickson RC, Hidaka K, Foster C, Falduto MT, Chatterton RT Jr. Successive time courses of strength development and steroid hormone responses to heavy-resistance training. *Journal of Applied Physiology*. 1994; 76: 663-70. PMID: 8175576. DOI: 10.1152/jappl.1994.76.2.663
10. Kraemer WJ, Fry AC, Warren BJ, et al. Acute hormonal responses in elite junior weightlifters. *International Journal of Sports Medicine*. 1993; 13 (2): 103-9. PMID: 1555898. DOI: 10.1055/s-2007-1021240
11. Lehmann M, Gastmann U, Petersen KG, Bachl N, Seidel A, Khalaf AN, Fischer S, Keul J. Training-overtraining: performance, and hormone levels, after a defined increase in training volume versus intensity in experienced middle-and long-distance runners. *British Journal of Sports Medicine*. 1992; 26 (4): 233-42. PMID: 1490214. PMCID: PMC1479002
12. Rolandi E, Reggiani E, Franceschini R, et al. Comparison of pituitary responses to physical exercise in athletes and sedentary subjects. *Hormone Research*. 1985; 21: 209-13. https://doi.org/10.1159/000180050
13. Viru A, Smirnova T, Karelson K, Snegovskaya S, Viru M. Determinants and modulators of hormonal responses in exercise. *Biology of Sport.* 1996; 13: 169-87.

УДК 612.616.31:796.015.62

ЗМІНИ ВМІСТУ ТЕСТОСТЕРОНУ ЯК КРИТЕРІЙ АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ДО СИЛОВИХ НАВАНТАЖЕНЬ ЛЮДЕЙ РІЗНОГО РІВНЯ ТРЕНОВАНОСТІ

Чернозуб А. А., Міненко О. В., Абрамов К. В., Боднар А. І., Крамар В. В., Доболі В. А., Захаров О. С., Сердюк О. С.

Резюме. У статті представлені результати досліджень проблеми щодо інформативності показників ендокринної системи організму людини в умовах силових навантажень різної інтенсивності. Необхідність вивчення ступеня впливу гострого силового навантаження різної спрямованості в умовах занять фітнесом на рівень концентрації тестостерону в крові людей різного рівня фізичної підготовки.

Матеріали та методи. У дослідженнях брали участі 20 спортсменів віком 19–20 років, які систематично займаються силовим фітнесом, а також 20 юнаків аналогічного віку, які не мають протипоказань для занять з обтяженнями. Лабораторні дослідження концентрації тестостерону в сироватці крові проводили чотири рази протягом усього періоду досліджень - до навантаження та після тренувального заняття.

Результати та їх обговорення. У процесі досліджень встановлено, що незважаючи на досить низький (-18,3% від нижнього рівня фізіологічної норми) базальний рівень тестостерону в крові тренованих юнаків на початку досліджень, гормональна відповідь на запропоноване силове навантаження, фіксоване протягом трьох місяців занять в заданих умовах рухової активності, демонструє підвищення вмісту досліджуваного гормону в крові в порівнянні зі станом спокою.

Висновки. Одночасно виявлено, що незважаючи на високий рівень адаптації організму тренованих обстежуваних до силової роботі даного характеру, зміна декількох параметрів тренувального навантаження і режиму рухової активності викликає таку же гормональну відповідь, як і у нетренованих юнаків.

Ключові слова: концентрація тестостерону в крові, адаптація, гостре силове навантаження, інтенсивність, режим рухової активності.

UDC 612.616.31:796.015.62

Changes in Testosterone Degree as a Criterion of Body Adaption to Power Training in People with Different Fitness Levels

Chernozub A., Minenko A., Abramov K., Bodnar A., Kramar V., Doboni V., Zakharov A., Serdiuk A.

Abstract. The article presents the results of researching the problem of the informative value of the endocrine system indexes in conditions of various intensity power loads. Necessity of studying was caused by measuring the impact degree of high power load of different fitness training on the level of testosterone concentration in the blood of people with different physical fitness levels.

Materials and Methods. 20 athletes aged 19–20 years and systematically engaged in power fitness were involved in the studies. There were also 20 young men of similar age who do not have contraindications for training with weights. Laboratory tests of testosterone concentration in blood serum were performed four times throughout the study period before the load and after the training session.

Results and Discussion. In the course of research it was found out that despite the low initial level of testosterone in the blood of trained young men at the beginning of the research, a hormonal response to the proposed power load, fixed for three months of exercise in the prescribed conditions of the motor activity, demonstrated an increase in the content of testosterone in their blood in comparison with the state of rest.

The results of the operative control of the hormonal response to the power load, fixed after the first month of research, demonstrated an increase in the content of testosterone in the blood of trained athletes (+8.2%), as well as untrained young men (+9.9%) in comparison with rest. At the same time, a significant increase in the relative weight in young men of both groups (from +15.50% ($p < 0.05$)) in trained athletes to 26.9% ($p < 0.05$) in untrained).

Conclusion. The obtained results demonstrated an increase in serum testosterone concentration in both groups. There were significant positive changes in the values of body power capabilities and its morphometric indicators throughout the experiment, regardless examinee's level of fitness. Moreover, it was revealed that despite the high level of the trained young men's body adaptation to power work of this nature, the change in several parameters of the training load and the motor activity regime caused the same hormonal response in untrained young men.

Keywords: testosterone concentration in blood, adaptation, acute force load, intensity, motor activity regime.

Стаття надійшла 25.12.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування