

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Баранова Н. В., Лантухова Н. Д., Долженко М. О., Бойко О. В., Матвеєнко М. С., Шарлай К. Ю. Можливості корекції метаболізму у пацієнтів з гіпоксією змішаного ґенезу при політравмі (огляд літератури)	7	Baranova N. V., Lantukhova N. D., Dolzhenko M. O., Boyko O. V., Matveenko M. S., Sharlai K. Yu. Possibilities of Metabolism Correction in Patients with Hypoxia of Mixed Genesis in Polytrauma (Literature Review)
Батіг В. М., Глущенко Т. А. Взаємозв'язок захворювань пародонта із метаболічним синдромом	14	Batig V. M., Glushenko T. A. Relationship of Periodontal Diseases with Metabolic Syndrome
Kyselova A. A., Kravtsova E. S., Mishchenko D. O., Chernishova E. R. Modern Aspects of Treatment of Depression	21	Кисельова А. А., Кравцова Є. С., Мищенко Д. О., Чернишова К. Р. Сучасні аспекти лікування депресії
Онищук А. Я., Алексеев В. П., Драпалюк И. А. Некоторые особенности предоперационной подготовки пациентов с сахарным диабетом к офтальмохирургическим вмешательствам	27	Onishchuk A. Y., Alekseev V. P., Drapalyuk I. A. Some Peculiarities of Pre-Operating Preparation of Patients with Diabetes Mellitus to Ophthalmosurgical Interventions
Полстяной А. О. Подагра: короткий історичний огляд	33	Polstyanoi A. A. Gout: a Brief Historical Review
Походенько-Чудакова И. О., Кабанова А. А. Механизмы реализации лечебного воздействия электрорефлексотерапии у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмонами прилежащих клетчаточных пространств	38	Pohodenko-Chudakova I. O., Kabanova A. A. Mechanisms of Realization of Electroacupuncture Therapeutic Effects in Patients with Acute Mandible Odontogenic Osteomyelitis Complicated with Phlegmon of Adjacent Cellular Spaces
Прымаченко В. І. Changes in the structure of the liver during obesity (literature review)	45	Примаченко В. І. Зміни структурної організації печінки при ожирінні (огляд літератури)
Яковенко Н. О., Зак М. Ю., Жук С. В., Нужна О. К. Особенности течения вирусного гепатита С у детей	51	Iakovenko N. O., Zak M. Y., Zhuk S. V., Nuzhna O. K. Features of the Course of Viral Hepatitis C in Children
Янішен І. В., Ярова А. В., Бережна О. О., Доля А. В., Богатыренко М. В. Якість лікування ортопедичними стоматологічними конструкціями як проблема клінічної стоматології (огляд літератури)	59	Yanishen I., Iarova A., Berezhnaia O., Dolia A., Bohatyrenko M. Quality of Treatment with Orthopedic Constructions as a Problem of Clinical Dentistry (Literature Review)
Експериментальна медицина і морфологія		
Бойко В. В., Замятин П. Н., Невзоров В. П., Омельченко В. Ф., Невзорова О. Ф., Проценко Е. С., Ремнёва Н. А. Динамика восстановления ультраструктуры эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени крыс после моделированной травмы живота	69	Boyko V. V., Zamyatin P. N., Nevzorov V. P., Omelchenko V. F., Nevzorova O. F., Protsenko E. S., Remneva N. A. Dynamics of Ultrastructural Restoration in Sinusoidal Capillary Endotheliocytes of the Rat Liver after Simulated Abdominal Trauma
Литвинова О. Н., Еременко Р. Ф., Должикова Е. В., Литвиненко А. Л., Литвинов В. С. Поиск потенциальных противодиабетических средств среди новых производных дикарбоновых кислот	75	Litvinova O. M., Eremenko R. F., Dolzhikova O. V., Litvinenko G. L., Litvinov V. S. Search for Potential Antidiabetic Agents among New Derivatives of Dicarboxylic Acids

Мишина М. М., Марченко І. А., Макєєва Н. І., Головачова В. О. Етіологічна характеристика збудників мікробно-запальних захворювань нирок і сечових шляхів у дітей залежно від віку та статі	81	Mishina M., Marchenko I., Makeeva N., Golovachova V. Etiological characteristic of microbial causative agents of inflammatory diseases of kidneys and urinary tract infection in children depending on age and gender
Сазонова О. М. Індивідуальна анатомічна мінливість коміркової дуги нижньої щелепи у людей зрілого віку	87	Sazonova O. M. Individual Anatomical Variability of Mandibular Alveolar Arc in Adulthood
Хмара Т. В., Заморський І. І., Ризничук М. О., Гінгуляк М. Г., Хлуновська Л. Ю., Кавун М. П. Структурна організація тимуса у плодів людини 7–10 місяців	94	Khmara T. V., Zamorskii I. I., Ryznychuk M. A., Hinhuliak M. H., Khlunovska L. Yu., Kavun M. P. Structural Organization of the Thymus in 7–10-Month-Old Human Fetuses
Юревич В. Р., Михейцева І. Н. Дикарбоніловий стрес в тканинах очей кроликів з глазовою гіпертензією при експериментальному діабеті	100	Yurevich V. R., Mikheyitseva I. N. Dicarbonyl Stress in Eye Tissue of Rabbits with Ocular Hypertension in Experimental Diabetes
Клінічна медицина		
Вергун А. Р., Кульчицький В. В., Чуловський Я. Б., Кім З. М., Островська Л. Б., Вергун О. М., Чуловський Б. Я., Ютанова А. В. Ускладнений оніхомікоз з інкарнацією нігтів: патогенетичне обґрунтування малотравматичного видалення нігтів і деяких особливостей комплексного лікування	107	Vergun A. R., Kulchytskyi V. V., Chulovskiy Ya. B., Kit Z. M., Ostrovskaya L. B., Vergun O. M., Chulovskiy B. Ya., Yutanova A. V. Complicated Onychomycosis with Nail Incarnation: Pathogenetic Submission of Less Traumatic Nail Extirpation and Some Peculiarities of Complex Treatment
Даник Ю. Г., Зборовська О. В. Методика апаратно-інструментального виявлення та діагностики стрес-асоційованих та посттравматичних стресових розладів	114	Danyk Yu., Zborovska O. Methods of Hardware and Instrumental Detection and Diagnosis of Stress-Associated and Post-Traumatic Stress Disorders
Дружина О. М., Дзюба Д. О., Лоскутов О. А., Маруняк С. Р. Використання розчину Бретшнайдера для фармако-холодового кардіоплегічного захисту міокарду при аортокоронарному шунтуванні	122	Druzhyna O. M., Dziuba D. O., Loskutov O. A., Maruniak S. R. Using Bretshnader Solution for Pharmacologic Cold Cardioplegic Protection of Myocardium during Coronary Artery Bypass Grafting
Копица Н. П., Титаренко Н. В., Суманова І. А., Гончарь А. В., Родионова Ю. В., Кобец А. В., Кутя І. Н., Аболмасов А. Н. Клинический случай использования параметров продольной деформации при остром инфаркте миокарда	129	Kopytsya M. P., Tytarenko N. V., Sumanova I. A., Honchar O. V., Rodionova Yu. V., Kobets A. V., Kutya I. N., Abolmasov A. N. Using Myocardial Strain in Acute Myocardial Infarction: a Clinical Case
Короленко Р. Н., Авраменко А. А. Частота выявления активной формы хеликобактерной инфекции у больных хроническим неатрофическим гастритом с различными формами дискинезии желчевыводящих путей	136	Korolenko R. N., Avramenko A. A. Frequency of Determining the Active Forms of Helicobacter Infection in Patients with Chronic Non-Atrophic Gastritis with Various Forms of Biliary Dyskinesia
Кучерявченко В. В. Динаміка ферментативної активності і маркерів рабдоміолізу у постраждалих з підвищеним індексом маси тіла при політравмі	142	Kucheryachenko V. V. Dynamics of Enzymatic Activity and Rhabdomyolysis Markers in Patients with Increased Body Mass Index in Polytrauma
Морозенко Д. В., Глебова К. В., Іваннікова С. В., Гейдеріх О. Г., Шаповалова О. В., Дерев'янко А. В. Біохімічні маркери функціонального стану печінки при лямбліозі	149	Morozenko D. V., Glebova K. V., Ivannikova S. V., Geyderikh O. G., Shapovalova O. V., Derevyanko A. V. Biochemical Markers of the Functional State of the Liver during Giardiasis

Пасієшвілі Т. М. Студентський соціум як підґрунтя для змін якості життя у молодих осіб хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та аутоімунний тиреоїдит	154	Pasiieshvili T. M. Student Socium as a Basis for Changes in Life Quality in Young People with Gastroesophageal Reflux Disease and Autoimmune Thyroiditis
Полковнікова К. Ю., Полковніков А. Ю. Можливості логістичного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку ускладнень внаслідок субарахноїдального крововиливу	159	Polkovnikova K. Yu., Polkovnikov A. Yu. Possibilities of Logistic Analysis in the Construction of Prognostic Models of Personal Risk Assessment of Developing Complications as a Result of Subarachnoidal Hemorrhage
Псарьова В. Г. Особливості активності окремих компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при гіпертонічній хворобі та супутньому ожирінні	168	Psarova V. G. Features of the Activity of Separate Components of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Arterial Hypertension and Concomitant Obesity
Сенаторова Г. С., Тельнова Л. Г., Черненко Л. Н., Поляков В. В., Башкірова Н. В., Стрелкова М. І. Роль генетичних та медико-соціальних факторів у перебігу муковісцидозу. Клінічне спостереження	173	Senatorova G. S., Tel'nova L. G., Chernenko L. N., Polyakov V. V., Bashkirova N. V., Strelkova M. I. The Role of Genetic and Medical-social Factors in the Course of Cystic Fibrosis. Clinical Cases
Тодуров Б. М., Харенко Ю. А., Хартанович М. В., Дем'янчук В. Б. Состояние внутрисердечной и центральной гемодинамики у пациентов с недостаточностью митрального клапана	181	Todurov B. M., Kharenko Yu. A., Khartanovich M. V., Demyanchuk V. B. State of Intracardiac and Central Hemodynamics in Patients with Mitral Valve Insufficiency
Хухліна О. С., Антонів А. А., Воєвідка О. С., Коцюбійчук З. Я., Гайдичук В. С., Андрусак В. С. Інтенсивність механізмів взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок на тлі ожиріння	187	Khukhlina O. S., Antoniv A. A., Voevidka O. S., Kotsyubiychuk Z. Ya., Gaidichuk V. S., Andrusyak O. V. The Intensity in Pathogenesis of Mutual Burden of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease with Obesity
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Литвин О. І., Адамович І. В., Ніколенко Є. Я., Бакуменко М. Г. Хвороби студентів з позиції сімейного лікаря	195	Lytvyn O. I., Adamovych I. V., Nikolenko E. Ya., Bakumenko M. G. Diseases of Students from the View Point of Family Doctor
Оглобліна М. В., Михайлова Т. М., Черненко О. І. Аналіз моніторингу побічної дії лікарських засобів у Миколаївській області за 2017 рік	201	Ogloblina M. V., Mikhailova T. M., Chernenko O. I. Analysis of Monitoring Drugs Side Effect in Mykolaiv Region during 2017
Стоматологія		
Ключка Є. О., Соколова І. І., Тучкіна І. О., Пionтківська О. В. Предиктори тяжкості перебігу запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції	207	Kliuchka Ye. A., Sokolova I. I., Tuchkina I. A., Piontkovskaya O. V. Predictors of the Course of Inflammatory Parodontal Diseases in Adolescent Girls with Menstrual Dysfunction
Слинько Ю. О., Мішина М. М., Соколова І. І. Склад мікрофлори різних біотопів порожнини рота у осіб із частковою вторинною адентією	214	Slynko Yu. O., Mishina M. M., Sokolova I. I. Composition of Microflora of Different Oral Cavity Biotops in Persons with Partial Secondary Adentia
Стеблянко А. А., Григоров С. Н. Оценка эффективности заживления послеоперационных ран в комплексной терапии острого одонтогенного периостита челюстей	220	Steblianko A. A., Grigorov S. N. Evaluation of Postoperative Wound Healing Efficacy in Complex Therapy of Acute Purulent Odontogenic Periostitis of Jaws

Судова медицина		
Бабкіна О. П., Матюхін Д. О., Золотаревський Р. С., Данильченко С. І. Динаміка ультразвукових і гістологічних змін селезінки при визначенні давності ушкоджень у травмованих з відсутністю ознак алкогольної інтоксикації	226	Babkina O. P., Matiukhin D. O., Zolotarevskiy R. S., Danylchenko S. I. Dynamics of Ultrasound and Histological Changes in Determining the Rate of Spleen Damage injured in the Absence of Alcohol In- toxication
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Вербовська Р. І. Історичні передумови зародження та розвитку медичної деонтології в античний період	236	Verbovska R. I. Historical Background of Origin and Develop- ment of Medical Deontology in the Antique Period
Крамар С. Б., Горшкова А. Є. Значення міжкафедральної інтеграції для підго- товки фахівців-стоматологів у світі системи управління якістю за міжнародними стандарта- ми ISO 9001:2015	242	Kramar S. B., Horshkova A. E. The Importance of Inter-Department Integra- tion for Training Dental Professionals accord- ing to the International Standards of Quality Management System ISO 9001:2015
Крамар С. Б., Назарова Д. І., Филипенко В. В. Роль и значение латинского языка в подготовке успешного специалиста в медицинском ЗВО	246	Kramar S. B., Nazarova D. I., Filipenko V. V. The Role and Value of the Latin Language in Preparing Successful Medical Specialists
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Боброва О. М., Рєпіна С. В., Нарожний С. В., Нардід О. А., Розанова К. Д. Вплив заморожування-відігрівання плаценти на біологічну активність її екстрактів	251	Bobrova O., Repina S., Narozhnyi S., Nardid O., Rozanova K. Influence of Freeze-Thawing of Placenta on the Biological Activity of its Extracts
Войтович О. М., Войтович О. В., Колєсніченко Н. О. Фенотипи антибіотикорезистентності сальмо- нел, збудників гострих кишкових інфекцій у За- порізькій області	256	Voitovich O. M., Voitovich O. V., Kolesnichenko N. O. Phenotypes of Salmonella Antibiotic Resis- tance as Pathogens of Acute Intestinal Infec- tions in Zaporizhzhya Region
Зуграва М. О., Фурман Ю. М., Сулима А. С. Вплив занять спортом на функціональні можли- вості серцево-судинної системи юнаків 17–21 року Подільського регіону	260	Zuhrava M. O., Furman Y. M., Sulyma A. S. Influence of Sports on the Cardiovascular System Functional Possibilities in Juniors aged 17–21 from Podilskii Region
Kuts B. O. Regulation of Donor-Acceptor Relations in the Sys- tem of Deposition of Assimilates – Growth in Leg- ume Plants during Germination	267	Куц Б. О. Регуляція донорно-акцепторних відносин в системі «депо асимілятів – ріст» у бобових рослин в період проростання
Літовченко О. Л., Мішина М. М., Завгородній І. В., Мозгова Ю. А. Оцінка функціонального стану лімфоцитів за впливу електромагнітного випромінювання, хо- лодового фактору <i>PER SE</i> , та у поєднанні (експериментальне дослідження)	272	Litovchenko O., Mishyna M., Zavgorodnii I., Mozgova Yu. Evaluation of Lymphocytes Functional under the Influence of Physical Factors: Electromag- netic Radiation, Cold Factor <i>per se</i> and in Combination (Experimental Study)
Макарчук В. В., Пилипенко С. В., Коваль А. А. Вплив тривалого застосування блокаторів про- тонної помпи на мікрофлору шлунка та товстої кишки у щурів	278	Makarchuk V. V., Pylypenko S. V., Koval' A. A. Influence of Prolonged Using of Proton Pump Blockers on the Stomach and Colon Microflora in Rats
Федота О. М., Садовниченко Ю. О., Руденко М. О., Полікова Л. В., Лисак М. П., Зінов'єв Д. І., Білодід Л. М., Дулич Л. А., Федота Н. М. Тягар моногенної і хромосомної патології дитя- чого населення південного сходу Харківської області	284	Fedota O. M., Sadovnychenko Y. O., Rudenko M. O., Polikova L. V., Lysak M. P., Zinoviev D. I., Bilodid L. M., Dulych L. A., Fedota N. M. Genetic Burden of Single-gene and Chromoso- mal Pathology in Pediatric Population of the South-East of Kharkiv Region

DOI: 10.26693/jmbs04.02.007

УДК 616-001-031.14-06-008.9-08-039.74

*Баранова Н. В.^{1,2}, Лантухова Н. Д.¹, Долженко М. О.¹,
Бойко О. В.¹, Матвєєнко М. С.², Шарлай К. Ю.¹*

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПОКСІЄЮ ЗМІШАНОГО ГЕНЕЗУ ПРИ ПОЛІТРАВМІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, Україна

nadezhdav.baranova@gmail.com

На основі аналізу літератури розглянуто питання розвитку стану тканинної гіпоксії в умовах травматичного пошкодження. Зниження швидкості аеробного окиснення і окисного фосфорилування в мітохондріях призводить до зниження кількості АТФ, зростання вмісту аденозиндифосфата (АДФ) і аденозинмонофосфата (АМФ). Зменшення коефіцієнта АТФ/АДФ+АМФ з активацією ферменту фосфорфруктокінази (ФФК), призводить до посилення реакції анаеробного гліколізу, зниження функціональних можливостей клітини та розвитку тканинної гіпоксії. Обсяг пристосувальних реакцій включає в себе зміни системи крові, внутрішньотканинних процесів, однією з складових є підвищення рівня 2,3-ДФГ в еритроцитах, який зменшує спорідненість гемоглобіну до кисню. Стан геморагічного шоку, та пов'язаної з ним гемічної гіпоксії, вимагає невідкладної корекції шляхом гемотрансфузії консервованої крові. При тривалому зберіганні еритроцитів відзначається втрата АТФ і 2,3-ДФГ, а також блокада клітинного механізму вивільнення молекул АТФ при деформуючому впливі при травмі на клітини. Можливий розвиток дефіциту 2,3-ДФГ як за рахунок сумарної втрати еритроцитів при крововтраті, так і за рахунок депонування в зонах порушеної мікроциркуляції. Проблема дефіциту енергетичних з'єднань та фосфоровмісних субстратів створює необхідність додаткової інтенсивної терапії, що впливає на процеси метаболізму в умовах гіпоксії змішаного генезу. Використання антигіпоксантів та антиоксидантів обумовлено можливістю економії власних макроергічних фосфатів клітин,

які витрачаються на попереднє фосфорилування гексоз в процесі анаеробного гліколізу.

На основі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок, що розвиток змішаного типу гіпоксії у пацієнтів з політравмою обумовлений зміною кількісних та якісних властивостей еритроцитів, розвитком ряду біохімічних реакцій у напрямку анаеробного енергозабезпечення з одного боку, і недостатнім коригуючим ефектом гемотрансфузій при розвитку гемічного компонента гіпоксії.

Ключові слова: гіпоксія змішаного генезу, анаеробний метаболізм, АТФ, АДФ, 2,3 ДФГ, фруктозо-1,6-дифосфат.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах НДР кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії ХНМУ «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № держ. реєстрації 0116U005232.

Вступ. Шок як форма адаптації організму до екстремальних умов існування, формувався на основі як пасивних, так і активних реакцій захисту. Про фізіологічний сенс початкових реакцій свідчить своєрідна переоцінка кровотоку, що характеризує енергетичні запити різних систем організму. Зовсім інші зміни відбуваються при неспроможності активних форм захисту. Генералізована стимуляція діяльності систем в більшості випадків змінюється їх пригніченням. До числа неспецифічних захисних механізмів, що включаються при шоці на різних

рівнях (системному, регіонарному, тканинному), відносяться: централізація кровообігу, гіпотермія, стимуляція анаеробного окиснення.

Стан тканинної гіпоксії розвивається в умовах травматичного пошкодження. В умовах адекватної доставки кисня до тканин основним шляхом енергетичного забезпечення є аеробний метаболізм, суть якого полягає в утворенні 32 молекул АТФ.

Будь-який вплив, що викликає кисневе голодування різної тривалості, веде до гіпоксичного пошкодження клітини. На початковому етапі цього процесу знижується швидкість аеробного окиснення і окисного фосфорилування в мітохондріях. Це призводить до зниження кількості АТФ, зростання вмісту аденозиндифосфата (АДФ), і аденозинмонофосфата (АМФ). Зменшується коефіцієнт АТФ/АДФ+АМФ, знижуються функціональні можливості клітини. При низькому співвідношенні АТФ/АДФ+АМФ активується фермент фосфорфруктокіназа (ФФК), що призводить до посилення реакції анаеробного гліколізу, клітина витрачає глікоген, забезпечуючи себе енергією за рахунок безкисневого розпаду глюкози; запаси глікогену в клітці виснажуються. Активація анаеробного гліколізу веде до зниження рН цитоплазми. Прогресуючий ацидоз викликає денатурацію білків і помутніння цитоплазми. Оскільки ФФК – кислотопрігнічуючий фермент, то в умовах гіпоксії послаблюється гліколіз, формується дефіцит АТФ. При значному дефіциті АТФ процеси клітинного пошкодження поглиблюються. Найбільш енергоємний фермент в клітці – калій-натрієва АТФ-аза. При дефіциті енергії обмежуються його можливості, в результаті чого втрачається нормальний калій-натрієвий градієнт; клітини втрачають іони калію, а поза клітинами виникає його надлишок – гіперкаліємія. Втрата калій-натрієвого градієнта означає для клітини зменшення потенціалу спокою, внаслідок чого позитивний поверхневий заряд, властивий нормальним клітинам, зменшується, клітини стають менш збудливими, порушуються міжклітинні взаємодії, що і відбувається при глибокій гіпоксії [1, 7, 8, 14, 21-24]. Пристосувальні реакції системи крові включають:

- посилення дисоціації оксигемоглобіну за рахунок ацидозу і збільшення вмісту в еритроцитах 2,3-дифосфоглицерата;
- підвищення кисневої ємності крові за рахунок посилення вимивання еритроцитів з кісткового мозку;
- активація еритропоезу за рахунок посилення утворення еритропоетинів в нирках.

Тканинні пристосувальні реакції включають наступні зміни:

- обмеження функціональної активності органів і тканин, які не беруть безпосередню участь у забезпеченні транспорту кисню;

- збільшення сполучення окиснення і фосфорилування та активності ферментів дихального ланцюга;
- посилення анаеробного синтезу АТФ за рахунок активації гліколізу [10].

Одним з основних механізмів адаптації до гіпоксемії є зниження спорідненості гемоглобіна до кисню. Цей процес відбувається в основному за рахунок збільшення синтезу 2,3-дифосфоглицерата (2,3-DPG) в еритроцитах [30]. При недостатньому надходженні кисня в якості адаптивного механізму забезпечення енергетичними субстратами виступає процес гліколізу. Реакції гліколізу відносяться до анаеробних, і включають в себе ряд біохімічних трансформацій, одним з субстратів цього процесу є фруктозо-1,6-дифосфат (Ф-1,6-ДФ), який перетворюється альдолазою з утворенням 2-х ізомерів гліцеральдегідфосфату (ГАФ) і кетози діоксидоацетона (ДАФ), з утворенням в подальшому макроергічного з'єднання 1,3 діфосфогліцирової кислоти і НАДН. При цьому кількість макроергічних фосфоровмісних сполук може впливати на метаболізм 2,3-ДФГ.

2,3-ДФГ є однією з основних сполук, що забезпечують енергетичний обмін еритроцита, та регулятором кисневотранспортної функції еритроцита. Існують зворотньо пропорційні взаємозв'язки між вмістом 2,3-ДФГ та спорідненістю гемоглобіну до кисню, та зворотна кореляція між концентрацією гемоглобіну і вмістом 2,3-ДФГ. Важливим внутрішньоклітинним механізмом адаптації загіпоксичних станів є збільшення в еритроцитах вмісту 2,3-ДФГ [4].

В еритроцитах існує своя система ауторегуляції спорідненості гемоглобіна до кисню, активність якої визначається кількістю відновлення до гемоглобіну, тобто потребою організму в кисні. Є підстави вважати, що підвищення концентрації 2,3-ДФГ в еритроцитах людини при гіпоксії є одним з адаптивних механізмів, що поліпшує доставку кисню до тканин [17, 31].

Зниження енергопродукції в еритроцитах зменшує їх здатність до деформації, й зумовлює їх гемоліз. Гіпофосфатемія призводить до зміщення кривої дисоціації гемоглобіну вліво (підвищується спорідненість гемоглобіну з киснем), що погіршує віддачу кисня гемоглобіном тканинам [5].

Внутрішньоклітинний органічний фосфат 2,3-дифосфоглицерата входить в гемоглобінову молекулу, змінюючи її спорідненість до кисню. Підвищення рівня 2,3-ДФГ в еритроцитах зменшує спорідненість гемоглобіну до кисню, а зниження концентрації 2,3-ДФГ призводить до збільшення спорідненості до кисню. Деякі синдроми супроводжуються вираженими змінами рівня 2,3-ДФГ.

Наприклад, при хронічній гіпоксії вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах зростає, і відповідно зменшується спорідненість гемоглобіна до кисня, що дає перевагу в постачанні тканин киснем.

Травма вражає велику кількість людей щорічно, і важко поранені пацієнти можуть потребувати переливання компонентів крові при реанімації. Травматичний геморагічний шок, що призводить до гіпоксії тканин, є важливою причиною летальності у політравматичних пацієнтів [27]. Розвиток гіпоксії при політравмі в більшості випадків пов'язаний з вираженим геморагічним компонентом. Корекція гемічної гіпоксії вимагає кількісного поповнення функціонально активних еритроцитів із застосуванням геотрансфузії.

Діючі стандарти щодо збереження компонентів крові дозволяють тривалі терміни зберігання, які пов'язані з пошкодженнями при зберіганні, що може привести до утворення шкідливих клітинних наслідків.

Однак переливання великої кількості еритроцитарної маси пов'язане з ризиком розвитку ускладнень. Ефективність заповнення гострої крововтрати препаратами крові залежить як від кількості, так і від зміни фізико-хімічних властивостей еритроцитів. Відомо, що консервовані еритроцити піддаються морфофункціональним змінам, які проявляються в зниженні транспортної функції, що значно послаблює очікуваний терапевтичний ефект. В процесі зберігання донорської крові та її компонентів відбувається поступове зниження життєздатності, біохімічної і морфофункціональної повноцінності еритроцитів [2]. Зміни структурно-функціональної організації клітинних мембран і порушення функцій мембранозв'язаних ферментів при зберіганні компонентів донорської крові, а також надмірне утворення вільних радикалів неминує призводить до прискореного старіння клітин, в значній мірі за рахунок активації процесів перекисного окиснення ліпідів і накопичення вільних радикалів на тлі пригнічення антиоксидантного захисту [3, 29]. Традиційне зберігання консервованої крові і еритроцитарної маси супроводжується розвитком оксидантного стресу і гемолітичними процесами в клітинах [15]. З іншого боку, збільшення кількості геотрансфузії еритроцитарної маси прямо пропорційно ризику розвитку синдрому масивної геотрансфузії. Масивні трансфузії консервованої крові можуть погіршити звільнення кисня в тканинах. Застосування еритроцитарної маси особливо значних термінів зберігання, призводить до додаткового складування і тромбування мікроциркуляторного русла і, внаслідок цього, погіршення газотранспортної функції крові. Дослідження морфофункціональних характеристик консервованих еритроцитів виявили їх морфофункціональну реабілітацію [11, 12]. В даний час

відомо, що частота посттрансфузійних ускладнень неімуннологічного характеру коливається від 7 до 45% всіх масивних трансфузій [16]. За даними досліджень, негативна дія масивних трансфузій впливає переважно на мікроциркуляцію в легенях, ці ускладнення пов'язані саме з порушенням властивостей клітин крові в процесі її зберігання. Крім того, причиною гострого респіраторного дистрес-синдрому при масивних трансфузіях є не тільки мікроагрегати і мікрогустки донорської крові, як передбачалося раніше, а й токсичні пептиди, що виділяються з агрегованих і зруйнованих лейкоцитів і тромбоцитів [16]. Однак дослідження, присвячені цьому питанню, стосувалися головним чином масивних трансфузій консервованої крові з термінами зберігання понад 15 діб. Зміни в консервованій крові та еритроцитарній масі відбуваються вже в найближчі дні після їх заготівлі і зберіганні при плюсовій температурі. Невеликі дози перелитої крові можуть не викликати виражених змін функції печінки та нирок, при цьому переливання великих доз консервованої крові, особливо тривалих термінів зберігання (понад 15 днів), можуть викликати важкий нирково-печінковий синдром, посттрансфузійну жовтяницю. У хворих спостерігається значне підвищення активності трансаминаз в сироватці крові, підвищення вмісту білірубину, залишкового азоту, зниження протромбінового індексу [25].

Відомо, що при тривалому зберіганні еритроцитарної маси при зниженій температурі істотно змінюється ряд біо- та фізико-хімічних характеристик еритроцитів. Зокрема відбуваються зміни метаболічного статусу клітин, падає рівень 2,3-ДФГ і АТФ. При гіпотермічному зберіганні еритроцитів (4–6°C) відзначається порушення реологічних властивостей клітин (деформованість, адгезія). Такі еритроцити після переливання хворим при невідкладних станах не завжди забезпечують нормалізацію гемодинаміки та доставку кисня тканинам [31, 33], що може бути пов'язано як з втратою АТФ, так і зі зниженням рівня 2,3-ДФГ [18, 32].

Вміст АТФ і 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), а також реологічні характеристики еритроцитів після зберігання є основними показниками для передбачення ускладнень трансфузійної терапії. При тривалому зберіганні еритроцитів відзначається втрата АТФ і 2,3-ДФГ, а також блокада клітинного механізму вивільнення молекул АТФ при деформуючому впливі [6, 19]. Однак слід враховувати, що можливий розвиток дефіциту 2,3 ДФГ як за рахунок сумарної втрати еритроцитів при крововтраті, так і за рахунок депонування в зонах порушеної мікроциркуляції.

Гостра гіпоксія, що виникає при крововтраті і анемії, викликає підвищення рівня 2,3 дифосфоглицерата в еритроцитах. У проведених раніше

експериментальних дослідженнях були отримані дані про те, що адаптивна реакція підвищення 2,3-ДФГ настає через кілька годин після епізоду гіпоксії, і може формуватися протягом доби [11, 25]. Відомо, що в нормі відповідь на артеріальну гіпоксію відбувається компенсаторна мобілізація ряду механізмів, спрямованих на збільшення доставки кисню до тканин. Це такі механізми, як: збільшення вентиляції легенів, хвилинного обсягу кровообігу, концентрації еритроцитів і гемоглобіну в крові, зміна спорідненості Hb до O₂ і підвищення ефективності тканинного дихання. Хронічна гіпоксія у пацієнтів похилого віку призводить до зміни механізмів компенсації за рахунок зниження спорідненості гемоглобіну до кисню. Це є ефективним способом компенсації вторинної (тканинної) гіпоксії, що не вимагає витрат енергії [10].

Таким чином можна припустити, що навіть при переході з окисного на гліколітичний шлях метаболізму вірогідний розвиток енергодефіциту, корекція якого може здійснюватися за рахунок різних груп препаратів.

Проблема фармакологічної корекції гіпоксії, що є універсальним процесом на рівні клітини при всіх критичних станах, відноситься до числа пріоритетних. Для припинення негативних змін в органах, що виникають при критичних станах організму, необхідно забезпечити як мінімум ранню корекцію енергетичного обміну і відновлення гомеостазу. Поширеними групами препаратів є антиоксиданти і антигіпоксанти. Антиоксиданти – лікарські засоби, які усувають або гальмують надмірно активовані вільнорадикальні реакції і процеси перикисного окиснення в організмі, підвищують стійкість організму до кисневої недостатності специфічним шляхом, тобто шляхом активації гліколітичних реакцій отримання енергії, нормалізації транспорту електронів по дихальному ланцюгу. Антигіпоксанти, на думку багатьох авторів, є перспективною групою препаратів [15, 19, 30, 33]. Наявність метаболічної протекторної дії потенціює антигіпоксичний ефект. Останнім часом метаболічна терапія стала одним з напрямків в лікуванні коронарогенної серцевої недостатності. У керівництві Європейського товариства кардіологів (ESC, 2013) міститься рекомендація про призначення метаболічної терапії хворим стабільною стенокардією. Зокрема, для полегшення симптомів і проявів ішемії ESC рекомендує застосовувати метаболічні засоби на додаток до базисної терапії, а при непереносимості останньої – замість неї [19]. В кардіологічній практиці широке застосування знайшли такі препарати з метаболічною дією, як: триметазидин, L-карнітин, мельдоній, кверцетин, тіотриазолін. У неврологічній практиці: актовегін, тіоцетам, інстенон (з властивою їм біль-

шою тропністю до міокарда або нервової тканини відповідно). Найбільш використовуваним є мельдоній, як представник інгібіторів ліполітичного шляху метаболізму міокарда. Синтез макроергічних сполук (АТФ і креатинфосфату) в міокарді здійснюється за рахунок β-окиснення жирних кислот, окиснення кетонових тіл і аеробного гліколізу. Мельдоній, будучи попередником L-карнітину, зв'язується з ферментативною системою і блокує синтез L-карнітину. Таким чином відбувається блокування ліполітичного шляху і перемикання на гліколітичний шлях отримання енергії, що дозволяє більш економно витрачати енергію міокарда [20]. Крім того, під впливом мельдонію в еритроцитах посилюється синтез 2,3 ДФГ. Молекули 2,3-ДФГ зв'язуються з В-ланцюгами Hb і знижують його спорідненість до O₂. Біодоступність препарату після внутрішньовенного введення дорівнює 100%. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається відразу після його введення. Метаболізується в організмі з утворенням двох основних метаболітів, які виводяться нирками. Триметазидин, ранолазин і мельдоній відносять до парціальних інгібіторів окиснення жирних кислот. Триметазидин блокує 3-кетонацетилкоази, один з ключових ферментів окиснення жирних кислот. В результаті гальмується окиснення в мітохондріях всіх жирних кислот, проте жодним чином не змінюється накопичення активованих жирних кислот в мітохондріях. Під впливом триметазидину збільшується окиснення пірувату і гліколітична продукція АТФ, зменшується концентрація АМФ і АДФ, гальмується накопичення лактату і розвиток ацидозу, пригнічується вільнорадикальне окиснення. Після прийому триметазидин швидко і практично повністю абсорбується в шлунково-кишковому тракті, біодоступність становить до 90%. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові – 2 години. Максимальна концентрація після одноразового прийому 20 мг триметазидину близько 55 нг/мл. Зв'язок з білками плазми – 16%. Легко проникає крізь гістогематичні бар'єри. Період напіввиведення становить 4,5–5 год. Виводиться нирками (близько 60% – в незміненому вигляді).

Останнім часом розглядається питання про застосування в якості антигіпоксантив речовин, основною зоною прикладання дії яких повинна бути активація анаеробної продукції макроергів на тлі дефіциту кисню. Це звичайні субстрати гліколізу – сама глюкоза і фосфорильовані похідні гексоз-глюкоза-6-фосфат і фруктозо-1,6-дифосфат. Перш за все можливість антигіпоксичної ефекту субстратів гліколізу пов'язують з економією власних макроергічних фосфатів клітин, які витрачаються на попереднє фосфорилування гексоз [8, 16, 25]. Через 5 хв після закінчення введення в дозі 250 мг/кг

маси тіла концентрація в плазмі крові – 770 мл/л. Через 80 хв після введення в плазмі крові не зареєстровано значної концентрації препарату. Період полувиведення ($T_{1/2}$) з плазми крові становить 10–15 хв. Фруктозо-1,6-дифосфат виводиться з плазми крові завдяки його розподілу у позасудинному просторі і швидкому перетворенню в монофосфат, тріозофосфати і неорганічні фосфати під дією фосфатаз і інших ферментів, що містяться в мембрані еритроцитів і плазмі крові. При аналізі клінічних ефектів фруктозо-1,6-дифосфата відзначається тенденція до зростання показників гемодинаміки (артеріального тиску і частоти серцевих скорочень) у пацієнтів з політравмою. Відсутність гіпотензивного ефекту дозволяє використовувати даний препарат у пацієнтів в ранньому посттравматичному періоді, при нестабільній гемодинаміці. Враховуючи що фруктозо-1,6-дифосфат є субстратом для утворення 2,3-ДФГ, то збільшення його кількості

може мати позитивний вплив на процеси дисоціації оксигемоглобіну в умовах анаеробного метаболізму, при масивних гемотрансфузіях, при відносному зниженні функціонально активної форми 2,3-ДФГ.

Заключення. На основі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок, що розвиток змішаного типу гіпоксії у пацієнтів з політравмою обумовлений зміною кількісних та якісних властивостей еритроцитів, розвитком ряду біохімічних реакцій у напрямку анаеробного енергозабезпечення з одного боку, і недостатнім коригуючим ефектом гемотрансфузій при розвитку гемічного компонента гіпоксії. Застосування антигіпоксанти і антиоксиданти з різними механізмами дії в умовах гіпоксії може бути перспективним в умовах енергетичного дефіциту організму. Відсутність негативно-го гемодинамічного ефекту дає можливість використовувати антигіпоксанти і антиоксиданти в ранньому посттравматичному періоді.

References

1. Ado AD. *Patologicheskaya fiziologiya*. Ed by AD Ado, VV Novitskiy. Tomsk: Izd-vo Tomskogo un-ta: 1994. p. 354-61. [Russian]
2. Agranenko VA, Tibilova NN, Markova NA. Vosstanovlenie polnotsennosti eritrotsitov posle dlitel'nogo khraneniya. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1983; 10: 53–54. [Russian]
3. Vladimirov YuA. Narushenie barernykh svoystv vnutrenney i naruzhnoy membran mitokhondriy, nekroz i apoptoz. *Biol memb*. 2002; 19(5): 356-77. [Russian]
4. Haydukova SM, Bubliy YuS. Klinichne znachennya vyznachennya vmistu 2,3-dyfosfoglitserynovoy kysloty v erytrotytakh khvorykh na spravzhnyu politsytemiyu. *Semeynaya medytyna*. 2016; 3(65): 153-5. [Ukrainian]
5. Halushko OA, Bolyuk MV. Hipofosfatemiya u khvorykh nahostryi insult na tli tsukrovoho diabetu: diahnozyka ta likuvannya. *Medytsyna neotlozhnykh sostoyaniy*. 2018; 2(89): 38-45. [Ukrainian]
6. Deryugina AV, Boyarinov GA, Simutis IS, Boyarinova LV, Azov NA. Morfologicheskie i metabolicheskie pokazateli eritrotsitov pri obrabotke ozonom eritrotsitnoy massy. *General Reanimatology*, 2018, 14(1): 40-9. [Russian] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-1-40-49>
7. Zayko NN. *Patologicheskaya fiziologiya*. Ed by NN Zayko, YuV Byts. Kiev: «Logos»; 1996. p. 343-4. [Russian]
8. Zaychik ASH, Churilov AP. *Osnovy obshchey patologii, chast 1*. SPb: Elbi; 1999. p. 178-85. [Russian]
9. Zadnipyanyy IV, Sataeva TP. Primenenie antigipoksantov v korrektsii antenatalnoy gipoksii s pozitsiy ee morfo-funktsionalnykh osobennostey (obzor literatury). *Zhurn klin ta eksperim med doslidzh*. 2013; 1: 13-21. [Russian]
10. Zarubina IV. Sovremennye predstavleniya o patogeneze gipoksii i ee farmakologicheskoy korrektsii. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2011; 9(3): 31-48. [Russian]
11. Kraydashenko OV, Sarzhevskaya AV, Sarzhevskiy AN. Uskladnennya hemotransfuziy: klasyfikatsiya, klinichni proyavy, metody likuvannya ta profilaktyka. *Zaporozhskiy medytynskiy zhurnal*. 2012; 2(71): 90-5. [Ukrainian]
12. Laptev VV, Selivanov EA. Znachenie mikroagregatov donorskoy krovi i ee komponentov v razvitii posttransfuzionnykh oslozhneniy i vozmozhnye sposoby ikh profilaktiki. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2010; 1: 47-54. [Russian]
13. *Gipoksiya (patofiziologicheskie aspekty)*. Metodicheskie rekomendatsii. Ed by EV Leonov, FI Vismont. Minsk; 2002. 22 p. [Russian]
14. Litvitskiy PF. *Patofiziologiya*. Kurs lektsiy. Ed by PF Litvitskiy. M: Meditsina; 1997. p. 197-213. [Russian]
15. Makedonskaya OG. Obosnovanie primeneniya 3-oksiperidina suksinata i otritsatelnykh aeroionov kisloroda dlya konservirovaniya krovi i eritrotsitarnoy massy: Abstr. PhD. (Med.). Saransk; 2015. 27 p. [Russian]
16. Morozova NV. Issledovanie morfo-funktsionalnykh svoystv eritrotsitov pri konservatsii i roli ikh korrektsii v preduprezhdennii posttransfuzionnykh oslozhneniy pri ozhogakh: Dis. PhD. (Biol.). M; 1999. 151 p. [Russian]
17. Nekrasova NO. Indikativna otsinka tkaninnoyi gipoksii u khvorykh molodogo viku zi spondilogennoyu vertebro-bazilyarnoyu nedostatnistyu. *Vysnik problem biologiyi i meditsini*. 2017; 4(3): 73-6. [Ukrainian]
18. Ramazanov VV, Volovelskaya EL, Nipot EE, Ershov SS, Ershova NA, Rudenko SV, et al. Svoystva eritrotsitov, otmytykh posle bystrogo zamorazhivaniya-ottaivaniya v srede s sakharozoy i 1,2-propandiolom. *Aktualni problemi suchasnoyi meditsini*. Visnik VDNZU Ukrayinska medichna stomatologichna akademiya. 2018; 1(61): 188-92. [Ukrainian]

19. Topchiy NV, Toporkov AS. Vozmozhnosti primeneniya tiotriazolina v kachestve sredstva metabolicheskoy terapii. *RMZh*. 2015; 15: 890. [Russian]
20. Tretyakova OS. Kardiozashchita ishemizirovannogo miokarda novorozhdennykh v usloviyakh gipoksii: sovremennyye napravleniya. *Liki Ukrayini*. 2003; 11: 5-10. [Russian]
21. Khitrov NK. *Rukovodstvo po obshchey patologii*. Ed by NK Khitrov, DS Sarkisov, MA Paltsev. M: Meditsina; 1999. p. 401-42. [Russian]
22. Shanin VYu. *Klinicheskaya patofiziologiya*. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov. SPb: «Spetsialnaya literatura»; 1998. p. 29-38. [Russian]
23. Shanin VYu. *Tipovye patologicheskie protsessy*. SPb: Spetsialnaya literatura; 1996. p. 10-23. [Russian]
24. *Gipoksiya. Adaptatsiya, patogenez, klinika*. Ed by YuL Shevchenko. SPb: OOO «Elbi-SPB»; 2000. 384 p. [Russian]
25. Yakovleva EB, Govorukha IT, Zheleznaia AA, Dzhodzhuia TV. Infuzionno-transfuzionnaya terapiya (posttransfuzionnye oslozhneniya, sindrom gomologichnoy krovi). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2015; 5(68): 35-41. [Russian]
26. Almlı CR, Levy TJ, Han BH, Shah AR, Gidday JM, Holtzman DM. BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia. *Exp Neurol*. 2000; 166(1): 99-114. PMID: 11031087. DOI: 10.1006/exnr.2000.7492
27. Burša F, Pleva L. Anaerobic metabolism associated with traumatic hemorrhagic shock monitored by microdialysis of muscle tissue is dependent on the levels of hemoglobin and central venous oxygen saturation: a prospective, observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014; 22: 11. PMID: 24499479. PMCID: PMC3923388. DOI: 10.1186/1757-7241-22-11
28. Greagh TA, Leachy AL, Bouchier-Hayes DJ, Tormey W, Leader M, Broe PJ. Oxygen free radicals and acute pancreatitis: fact of fiction. *In J Med Sci*. 1993; 162(12): 497-8. PMID: 8119786
29. Kwasiborski PJ, Kowalczyk P, Zieliński J, Przybylski J, Cwetsch A. Role of hemoglobin affinity to oxygen in adaptation to hypoxemia. *Pol Merkur Lekarski*. 2010 Apr; 28(166): 260-4. [Polish]
30. Kukes VG, Prokofyev AB, Checha OA, Goroshko OA, Mazerkina IA, Demchenkova YeYu. Vliyaniye antioksidantov na napryazheniye kisloroda v krovi u patsiyentov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016; 6(1): 56-8. [Russian]
31. Qu L, Triulzi DJ. Clinical effects of red blood cell storage. *Cancer Control*. 2015; 22(1): 26–37. PMID: 25504276. DOI: 10.1177/107327481502200105
32. Mazur P, Cole KW. Influence of cell concentration on the contribution of unfrozen fraction and salt concentration to the survival of slowly frozen human erythrocytes. *Cryobiology*. 1985; 22(6): 509–36. PMID: 4075810. [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(85\)90029-X](https://doi.org/10.1016/0011-2240(85)90029-X)
33. Zhu H, Zennadi R, Xu BX, Eu JP, Torok JA, Telen MJ, et al. Impaired adenosine-5'-triphosphate release from red blood cells promotes their adhesion to endothelial cells: a mechanism of hypoxemia after transfusion. *Crit Care Med*. 2011; 39(11): 2478–86. PMID: 21765360. PMCID: PMC3196852. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318225754f

УДК 616-001-031.14-06-008.9-08-039.74

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОКСИЕЙ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗИСА ПРИ ПОЛИТРАВМЕ (АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ)

Баранова Н. В., Лантухова Н. Д., Долженко М. О., Бойко О. В., Матвиенко М. С., Шарлай Е. Ю.

Резюме. На основе анализа литературы рассмотрен вопрос развития состояния тканевой гипоксии в условиях травматического повреждения. Снижение скорости аэробного окисления и окислительного фосфорилирования в митохондриях приводит к понижению количества АТФ, возрастанию содержания аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ). Уменьшение коэффициента АТФ/АДФ+АМФ с активизацией фермента фосфорфруктокиназы (ФФК), приводит к усилению реакции анаэробного гликолиза, снижению функциональных возможностей клетки и развитию тканевой гипоксии. Объем приспособительных реакций включает в себя изменения системы крови и тканевые процессы, одним из которых является повышение уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах, который уменьшает сродство гемоглобина к кислороду. Состояние геморрагического шока, и связанной с ним гемической гипоксии, требует неотложной коррекции путем гемотрансфузии (консервированной крови). Следует отметить, что при длительном хранении эритроцитов отмечается потеря АТФ и 2,3-ДФГ, а также блокада клеточного механизма высвобождения молекул АТФ при деформирующем воздействии при травме на клетки. Возможно развитие дефицита 2,3 ДФГ как за счет суммарной потери эритроцитов при кровопотере, так и за счет депонирования в зонах нарушенной микроциркуляции. Проблема дефицита энергетических соединений и фосфорсодержащих субстратов создает необходимость дополнительной интенсивной терапии, влияющей на процессы метаболизма в условиях гипоксии смешанного генеза. Использование антигипоксантов и антиоксидантов обусловлено возможностью экономии собственных макроэргических фосфатов клеток, расходуемых на предварительное фосфорилирование гексоз в процессе анаэробного гликолиза.

На основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод, что развитие смешанного типа гипоксии у пациентов с политравмой обусловлено изменением количественных и качественных свойств эритроцитов, развитием ряда биохимических реакций в направлении анаэробного энергообеспечения с одной стороны, и недостаточным корректирующим эффектом гемотрансфузий при развитии гемической компоненты гипоксии.

Ключевые слова: гипоксия смешанного генеза, анаэробный метаболизм, АТФ, АДФ, 2,3 ДФГ, фруктозо-1,6-дифосфат.

UDC 616-001-031.14-06-008.9-08-039.74

Possibilities of Metabolism Correction in Patients with Hypoxia of Mixed Genesis in Polytrauma (Literature Review)

Baranova N. V., Lantukhova N. D., Dolzhenko M. O.,

Boyko O. V., Matveenko M. S., Sharlai K. Yu.

Abstract. The purpose of this work is to study the causes and mechanisms of the development of mixed hypoxia in patients with multiple injuries and to consider the possibilities of pharmacological correction. Shock as a form of adaptation of an organism to extreme conditions of existence, was formed on the basis of both passive and active defense reactions. About the physiological sense of initial reactions is a peculiar reevaluation of blood flow, which characterized the energy demands of different systems of the organism. Completely different changes occur when the active forms of protection fail. Generally, the stimulation of system activity in most cases varies with their oppression. Among the nonspecific protective mechanisms included in shock at different levels (systemic, regional, tissue), include: centralization of blood circulation, hypothermia, stimulation of anaerobic oxidation.

Based on the analysis of the literature, we considered the development of the state of tissue hypoxia in the conditions of traumatic injury. Aerobic oxidation and oxidative phosphorylation in mitochondria process is decreased and leads to the decrease of the amount of ATP, the increase of the content of adenosine diphosphate (ADP) and adenosine monophosphate (AMP). The decline in the ATP/ADP+AMP coefficient and activation of the phosphorfructokinase enzyme (PFK) is the cause of increase in the anaerobic glycolysis reaction, decrease in the functional capabilities of the cell and the development of tissue hypoxia. The number of adaptive reactions includes changes in the blood system and tissue processes, one of which is an increase in 2,3-DFG in red blood cells, that leads to reduces the affinity of hemoglobin for oxygen.

The number of adaptive reactions includes changes in the blood system and tissue processes, one of which is the increase in 2,3-DFG in red blood cells, that leads to reduces the affinity of hemoglobin for oxygen. The state of hemorrhagic shock, and the associated haemic type of hypoxia, requires urgent correction by blood transfusion.

It is known that during long-term storage of red blood cells there is a loss of ATP and 2,3-DFG, as well as a blockade of the cellular mechanism for the release of ATP because of deforming effects on cells in trauma. It is possible that a deficit of 2,3 DFG is caused by both mechanisms: the total loss of red blood cells during blood loss, and the deposition in the areas of impaired microcirculation.

The problem of lack of energy compounds and phosphorus-containing substrates creates the need for additional intensive therapy that affects the metabolic processes under conditions of hypoxia of mixed genesis. The use of antihypoxants and antioxidants is reasonable due to the possibility of saving their own macroergic phosphates of cells consumed in the preliminary phosphorylation of hexoses during anaerobic glycolysis.

Keywords: hypoxia of mixed genesis, anaerobic metabolism, ATP, ADP, 2,3 DFG, Fructose-1,6-diphosphate.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 06.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.014

УДК 616.314 - 082.27-88

Батіг В. М., Глущенко Т. А.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

batig@email.ua

У статті представлений огляд фахової літератури, присвячений важливій медичній та соціальній проблемі – захворюванням пародонта, які виникають та прогресують на тлі метаболічного синдрому. Метаболічний синдром, який за даними ВООЗ отримав назву «неінфекційної епідемії XXI століття» завдяки своїй високій поширеності, яка сягає 25–30% в популяції дорослого населення, в останні роки привертає пильну увагу лікарів усього світу. Концепція метаболічного синдрому включає тканинну інсулінрезистентність, гіпертригліцеридемію, зниження вмісту холестерину, ліпопротеїдів високої щільності та артеріальну гіпертензію. Метаболічний синдром призводить до аномального метаболізму білків, жирів та вуглеводів, виникає гіперглікемія, яка у свою чергу може провокувати багато системних патологічних станів. Існує безліч хронічних патологічних процесів, які пов'язують з розвитком довготривалої гіперглікемії, та найчастіше виділяють кардіоваскулярні порушення та захворювання пародонта. Актуальним є вивчення клінічних особливостей захворювань пародонта на тлі метаболічного синдрому для своєчасного та успішного проведення патогенетично скерованої терапії. Науковий і практичний інтерес полягає в усуненні та мінімізації дії етіопатогенетичних факторів, що буде сприяти зменшенню впливу патогенетичних чинників на формування захворювання, проведення комплексної оцінки стану тканин пародонта у хворих із метаболічним синдромом з використанням найбільш інформативних клініко-лабораторних показників при розпрацюванні схем лікувально-профілактичних заходів.

Як і захворювання серцево-судинної системи, захворювання пародонта, ускладнені діабетичним станом, мають більш агресивний перебіг та розвиток. Основним фактором формування метаболічного синдрому є інсулінрезистентність, що призводить до виникнення тяжких серцево-судинних порушень – інфаркту міокарда, інсульту, порушенню васкуляризації на місцевому рівні в тканинах пародонта, що не лише провокує виникнення, а може ускладнити перебіг та лікування захворювань па-

родонта, тому необхідно враховувати всі ці аспекти при плануванні пародонтологічного лікування даної групи пацієнтів.

Ключові слова: метаболічний синдром, захворювання пародонта.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах НДР кафедри терапевтичної стоматології БДМУ «Розробка методів діагностики, терапевтичного лікування та реабілітації стоматологічних хворих», № держ. реєстрації 0115U002765.

Вступ. Захворювання пародонта посідають чільне місце в структурі стоматологічної патології та являють собою складну проблему, яка набуває не тільки медичної, але й соціальної значущості. Це пов'язано, перш за все, із значною поширеністю, розповсюдженістю та інтенсивністю уражень пародонта у людей різного віку, відсутністю методів донозологічної діагностики та ефективних заходів профілактики та лікування. Високий рівень захворюваності пародонтитом, важкість перебігу деяких форм патології пародонта, втрата зубів, та як наслідок, значні зміни в зубощелепній системі, зниження якості життя – ці факти дозволяють кваліфікувати захворювання пародонта не лише як медичну, але й важливу соціальну проблему. Генералізовані ураження пародонта зумовлені як місцевими чинниками, зокрема, мікроорганізмами та продуктами їх життєдіяльності, травматичною оклюзією, так і загальною патологією органів та систем [3, 19, 15, 22, 23].

В останні роки лікарям різних галузей медицини, зокрема, лікарям-стоматологам, досить часто доводиться лікувати пацієнтів з коморбідними станами. Низкою науковців відмічено, що найбільш частою комбінацією нозологій та станів у пацієнтів вже після 30 років є поєднання цукрового діабету, ожиріння, артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, гіперурикемії. Всі ці стани було запропоновано об'єднати терміном «метаболічний синдром» (МС) [1]. Поширеність МС в індустріальних країнах серед населення віком старше 30 років є досить

високою й коливається від 14 до 24%. Відзначається залежність МС від віку та статі обстежених: з віком частка хворих на дану патологію зростає. Так у вікових групах від 20 до 49 років МС частіше спостерігається в чоловіків, у віці 50–69 років – практично однаково у чоловіків і жінок, а у віці понад 70 років частіше діагностується у жінок [7, 18].

Метою роботи став ретроспективний аналіз фахових літературних джерел, присвячених медично- та соціально значущій темі – захворюванням пародонта на тлі метаболічного синдрому.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети здійснено літературний огляд 36 фахових джерел, з яких 24 вітчизняних та 12 зарубіжних.

Вперше J. P. Camus в 1966 році запропонував термін «метаболічний трисиндром», а у 1980 році M. Henefeld та W. Leonhardt модифікували дане поняття в «метаболічний синдром» [28]. З огляду на дані сучасної літератури поняття «метаболічний синдром» поки що не трактується як окрема нозологія в сучасних класифікаціях хвороб. Запропоновано при формулюванні діагнозу вказувати всі складові даного синдрому. У 1988 році професор Стенфордського університету Reaven G. M. сформулював концепцію метаболічного синдрому, до якого включив тканинну інсулінрезистентність, гіпертригліцеридемію, зниження вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності й артеріальну гіпертензію. Вівперше й запропонував гіпотезу про інсулінорезистентність як основну причину метаболічного синдрому [32, 33].

Більшість сучасних лікарів та науковців для визначення метаболічного синдрому (МС) керуються критеріями, запропонованими Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 1998 році, відповідно до яких метаболічний синдром включає порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет 2-го типу та/або інсулінорезистентність, що поєднується з двома та більше нижченаведеними критеріями [16]:

- підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/90 мм рт. ст.;
- підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) в плазмі крові (більше 1,7 ммоль/л) та/або низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) менше 0,9 ммоль/л у чоловіків та менше 1,0 ммоль/л у жінок;
- абдомінальне ожиріння (співвідношення об'єму талії (ОТ) до об'єму стегон (ОС): більше 0,9 – у чоловіків та більше 0,85 – у жінок; та/або перевищення індексу маси тіла (ІМТ) вище 30 кг/м²);
- мікроальбумінурія (вміст альбуміну в сечі 30 мг/дл або відношення альбуміну до креатиніну 30 мг/г).

В процесі дослідження даного питання Міжнародною федерацією з цукрового діабету (IDF – International Diabet Federation) було запропоновано дещо модифіковані критерії, де на перший план виходить абдомінальне ожиріння, для якого характерний ОТ ≥ 94 см для чоловіків європейської раси та ≥ 90 см – монголоїдної (азіатської); для жінок більше 80 см – для представниць обох рас.

Для встановлення МС за критеріями IDF обов'язковим також є наявність двох і більше факторів ризику:

- рівень ТГ вище 1,7 ммоль/л;
- рівень ХС ЛПВГ $<1,03$ ммоль/л у чоловіків та $<1,25$ ммоль/л
- у жінок або факт антиліпідемічної терапії;
- АТ вище 130/85 мм рт. ст. або факт антигіпертензивної терапії;
- глікемія капілярної крові натще вище 5,6 ммоль/л.

За даними K. Sung [et al.], основним фактором формування метаболічного синдрому є інсулінрезистентність, що призводить до виникнення тяжких серцево-судинних порушень – інфаркту міокарда, інсульту, порушення васкуляризації на місцевому рівні в тканинах пародонта, що не лише про-вокує виникнення, а може ускладнити перебіг та лікування захворювань пародонта, тому необхідно враховувати всі ці аспекти при плануванні пародонтологічного лікування даної групи пацієнтів [35].

Патогенез метаболічного синдрому є досить складним питанням, але спираючись на дані фахової літератури, його можна представити наступним чином. Більшість дослідників схильються до думки, що в основі даного стану лежить саме абдомінальне ожиріння, що, в свою чергу, може бути зумовлено генетичною схильністю, надмірною секрецією нейропептиду Y в аркуатному ядрі гіпоталамусу, при гіпоталамічному синдромі; у пацієнтів з синдромом склерозованих яйників спостерігається резистентність до лептину. Підвищення апетиту, гіперфагія, зменшення чутливості до лептину досить часто зумовлюються й іншими нейропептидами, такими як ендоканабіноїди, що синтезуються із арахідонової кислоти та модулюють ретроградну супресію вивільнення нейротрансмітерів; кокаїн- та амфетамінрегулюючий трансмітер [31].

При абдомінальному ожирінні жирова тканина переважно локалізується в очеревині, екстраперитонеально, в брижі, перипортально. До складу вісцеральної жирової тканини входять білі адипоцити, що на своїй поверхні містять велику кількість β -адренергічних, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів, водночас кількість α -адренергічних та інсулінових рецепторів – значно знижена відносно інших тканин організму. Адипоцити синтезують прозапальні цитокіни, знижують фібролітичні

властивості крові, підвищують концентрацію лептину в крові. Лептин – це гормональний пептид, що регулює процеси балансу апетиту та термогенезу. Існує погранична концентрація даного пептиду в плазмі крові (25–30 нг/мл), перевищення якої не супроводжується підвищенням його рівня в головному мозку та спинномозковій рідині [18]. Лептин здатен активізувати симпатoadреналову систему, чим досить часто пояснюють виникнення артеріальної гіпертензії при ожирінні. При активації симпатoadреналової системи стимулюються зазначені вище рецептори білих адипоцитів, що, в свою чергу, стимулює ліполіз, перекисне окиснення ліпідів, при чому у кровотік вивільняється значна кількість вільних жирних кислот та вільних радикалів. Вільні жирні кислоти, потрапляючи через *v. portae* в печінку, зменшують поглинання нею інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії. Зменшуючи активність фосфатидилінозитон-3-кінази інсулінових рецепторів, вільні жирні кислоти гальмують транспорт глюкози всередину периферичних клітин (дані механізми здатні пояснити виникнення інсулінорезистентності периферичних тканин). Паралельно з наведеними вище механізмами вільні жирні кислоти активують глюконеогенез, що призводить до зростання рівня глікемії, також з них синтезуються ТГ та холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ) [6, 8]

За даними дослідження Милиці К. М., при підвищенні маси тіла на 10% рівень холестерину зростає на 0,3 ммоль/л [9]. Інсулінорезистентність периферичних тканин є основою патогенезу формування артеріальної гіпертензії при МС, механізми якого можна відобразити деякими підпунктами:

- посилення реабсорбції Na в нефронах → затримка рідини → збільшення обсягу циркулюючої крові (ОЦК);
- зростання концентрації Ca^{2+} внутрішньоклітинно;
- ремоделювання з потовщенням інтими-медії периферичних артерій → зростання периферичного опору.

Крім зазначених патогенетичних механізмів, жирова тканина збільшує метаболічні потреби, що призводить до зростання частоти серцевих скорочень (ЧСС) та ударного об'єму серця, що, в свою чергу, сприяє розвитку ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка та формуванню діастолічної дисфункції [26, 36].

У дослідженнях Поворознюк В. В., Мазур І. П., Деньги О. В. простежено взаємозв'язок структурно-функціонального стану кісткової системи та захворювань пародонта. Альвеолярний відросток тканин пародонта знаходиться в постійному взаємозв'язку з іншими органами та системами. А також, як складова частина опорного скелета, реагує на

екзо- та ендогенні фактори, які впливають на організм людини. На метаболізм кісткової тканини альвеолярного відростка впливають системні гормони, які регулюють метаболізм кальцію, такі як паратиреоїдний гормон, кальцитріол, кальцитонін, естрогени, тироксин, глюкокортикоїди. У хворих на генералізований пародонтит діагностували порушення балансу основних гормонів, що регулюють білково-мінеральний обмін у кістковій тканині, а також системне посилення процесів ремоделювання кісткової тканини за рахунок прискорення її розсмоктування та пригнічення остеосинтезу [5, 14].

У хворих на генералізований пародонтит розбалансовані процеси ремоделювання кісткової тканини скелета та альвеолярного відростка: переважають процеси резорбції кісткової тканини, проте як процеси кісткоутворення сповільнені. Порушення процесів ремоделювання кісткової тканини тісно пов'язане із вмістом кальцію в крові. Поглиблення дистрофічно-деструктивних процесів в альвеолярному відростку зумовлює підвищення рівня кальцію в сироватці крові, на тлі посилення процесів резорбції та виведення мінеральних речовин з кісткової тканини. У період загострення генералізованого пародонтиту рівень кальцію в крові збільшується. Система гомеостазу кальцію знаходиться під контролем щитоподібної, параштитоподібних залоз та активної форми вітаміну D3. Недостатнє вживання кальцію із продуктами харчування, або низький ступінь засвоєння кальцію шлунково-кишковим трактом зумовлюють виділення паратиреоїдного гормону, який стимулює процеси резорбції кісткової тканини та вивільнення мінералів у кров'яне русло [17, 24].

Посилення важкості перебігу генералізованого пародонтиту, процесів резорбції альвеолярного відростка пов'язане, з одного боку, впливом мікроорганізмів та запальним процесом на тканини пародонта, внаслідок чого збільшується продукція інтерлейкіну-1, -6, фактору некрозу пухлини- α , матричних металопротеїназ. Ці фактори локально стимулюють остеокласти та процеси розсмоктування кісткової тканини. З іншого боку підвищення рівня паратиреоїдного гормону на тлі зниження рівня кальцитоніну, системне розбалансування процесів ремоделювання, превалювання резорбції кісткової тканини над її утворенням негативно впливає на метаболізм альвеолярного відростка. Тому лікування хворих з генералізованим пародонтитом необхідно починати після корекції системних та місцевих факторів з урахуванням загального стану пацієнта [11, 20, 30].

Метаболічний синдром є підґрунтям для розвитку цукрового діабету II типу, атеросклерозу

та ішемічної хвороби серця. На XI Міжнародному симпозиумі з атеросклерозу у Франції запропонована схема участі інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії в розвитку ІХС [31]. Окрім того, метаболічний синдром призводить до аномального метаболізму білків, жирів та вуглеводів, виникає гіперглікемія, яка у свою чергу може провокувати багато системних патологічних станів [7]. Існує безліч хронічних патологічних процесів, які пов'язують з розвитком довготривалої гіперглікемії, та найчастіше виділяють кардіоваскулярні порушення та захворювання пародонта. Як і захворювання серцево-судинної системи, захворювання пародонта, ускладнені діабетичним станом, мають більш агресивний перебіг та розвиток. Пародонтит є інфекційно-зумовленим захворюванням, що провокується в більшості випадків грам-негативними мікроорганізмами біоплівки. При проявах захворювань пародонта обов'язкова присутність не лише мікробного фактору, але й чутливого субстрату, що дасть імунну відповідь. У свою чергу імунна реакція призводить до порушення структурного стану пародонта, та, як наслідок, виникнення пародонтиту. Аномальну запальну відповідь організму, що є запаленням за гіпертипом, пов'язують із цукровим діабетом, метаболічним синдромом, також з підвищеною чутливістю до такої інфекції, як пародонтит [2, 4, 29].

Низкою авторів виявлено зворотній кореляційний зв'язок між тривалістю перебігу цукрового діабету II типу, рівнем глюкози та мінеральною щільністю кісткової тканини периферичного скелету. За даними літератури, у хворих на цукровий діабет II типу після видалення зуба, проведення дентальної імплантації, а також після інших хірургічних втручань збільшуються терміни та погіршуються процеси регенерації [10, 34].

Заключення. Дослідження останніх років присвячуються вивченню взаємозв'язку метаболічного

синдрому та захворювань пародонта [29]. Серед хворих з метаболічними порушеннями виявлено значну поширеність та інтенсивність запально-дистрофічних процесів у тканинах пародонта [13]. У низці наукових робіт відзначається взаємозв'язок патологічного процесу в пародонті з супутніми серцево-судинними захворюваннями, причому найбільш часто пародонтопатії зустрічаються при гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, метаболічному синдромі [1, 7, 8, 9, 18, 28, 31]. Метаболічний синдром лежить в основі порушень вуглеводного обміну, атеросклерозу, артеріальної гіпертонії, що набувають у даний час не тільки медичного, але й соціального значення. При цьому запально-дистрофічні зміни пародонті знаходяться у взаємозв'язку з такими факторами, як вік хворих, ступінь важкості соматичних захворювань, адекватності лікувально-профілактичних заходів [2, 4, 10, 25, 32].

Виходячи з цього, актуальним є вивчення клінічних особливостей захворювань пародонта на тлі метаболічного синдрому для своєчасного та успішного проведення патогенетично скерованої терапії. Безперечним є науковий і практичний інтерес, який полягає в усуненні та мінімізації дії етіопатогенетичних факторів, що буде сприяти зменшенню впливу патогенетичних чинників на формування захворювання, проведення комплексної оцінки стану тканин пародонта у хворих із метаболічним синдромом з використанням найбільш інформативних клініко-лабораторних показників при розпрацюванні схем лікувально-профілактичних заходів.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується вивчення цитокінового профілю ротової рідини у хворих з генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому.

References

1. Bodnar PM, Skrypnyk NV. Metabolichnyy syndrom: patohenez, diahnozyka ta likuvannya. *Endokrynolohiya*. 2010; 15 (2): 295-304. [Ukrainian]
2. Pozharytskaya MM, Symakova TH, Seltsev LK, Kyryenko VV. Vospalytelnye zabolevaniya parodonta u bolnykh s metabolicheskym sindromom. *Stomatolohiya*. 2004; 83(6): 13-6. [Russian]
3. Zabolotnyy TD, Borysenko AV, Markov AV, Shylyvskyy IV. *Heneralizovanyy parodontyt*. Lviv: HalDent; 2011. 240 p. [Ukrainian]
4. Gudaryan AA. Chastota i osobennosti klinicheskikh proyavleniy generalizovannogo parodontita pri razlichnykh komponentakh metabolicheskogo sindroma. *Visnik stomatologiyi*. 2003; 1: 20-2. [Russian]
5. Denga AE, Pindus TA, Denga EM. Densitometricheskie pokazateli kachestva kosti pri khronicheskom generalizovanom parodontite na fone metabolicheskogo sindroma. *EESJ*. 2018; 3(31): 30-2. [Russian]
6. Dyeha OV, Pindus TA, Shnayder SA. Pokaznyky zhyrovoy masy tila pry khronichnomu heneralizovanomu parodontytu na foni metabolichnogo syndromu. *Klinichna stomatolohiya*. 2018; 1: 9-12. [Ukrainian]
7. Zvenyhorodskaya LA. Metabolicheskyy syndrom: osnovy patoheneza, yssledovanye v budushchem. *Eksper y klynastroenterolohiya*. 2007; 1: 5-7. [Russian]

8. Mitchenko OI, Romanov VYu. Optymizatsiya likuvannya ta korektsiya sertsevosudynnoho ryzyku u patsiyentiv iz arterialnoyu hipertenziiyeyu ta metabolichnym syndromom. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2015; 2(106): 667–70. [Ukrainian]
9. Mylytsya KM, Mylytsya MM, Postolenko MD. Multydystsyplinarnyy pidkhd do terapiyi metabolichnoho syndromu ta ozhyrinnya yak zaporuky efektyvnosti yikhnoho likuvannya. *Simeyna medytsyna*. 2015; 4(60): 38–40. [Ukrainian]
10. Pasechnik AV, Moiseeva EG, Frolov VA, Drozdova GA. *Parodontit i metabolicheskie narusheniya*. Uchebno-metodicheskoe posobie. M.; 2011. 30 p. [Russian]
11. Pindus TA, Denga OV, Bubnov VV. Aktivnost tsitokinov IL-1 β i IL-2 u patsientov s khronicheskim generalizovannym parodontitom na fone metabolicheskogo sindroma. *Scientific pages*. 2017; 7: 18-20. [Russian]
12. Pindus TA, Denga AE, Tkachenko EK. Korrektsiya narusheniy v syvorotke krovi i tkanyakh polosti rta krys pri modeli-rovanii metabolicheskogo sindroma. *EESJ*. 2018; 1(29): 21-4. [Russian]
13. Pindus TA, Denga OV. Rasprostranyonnost i struktura osnovnykh stomatologicheskikh zabolevaniy u patsientov s metabolicheskim syndromom. *Innovatsii v stomatologii*. 2017; 1: 53-7. [Russian]
14. Povoroznyuk VV, Mazur IP. *Kostnaya sistema i zabolevaniya parodonta*. Kiev: Kniga plyus; 2004. 445 p. [Russian]
15. Prodanchuk AI. Zabolevaniya parodonta i somaticheskaya patologiya. *Molodoy uchenyy*. 2015; 6: 290-3. [Russian]
16. Rekomendatsii ekspertov Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu me-tabolicheskogo sindroma. Vtoroy peresmotr. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 5(44): 81–105. [Russian]
17. Romanenko IG, Kryuchkov DYU. Generalizovannyi parodontit i metabolicheskii sindrom. Edinstvo patoge-neticheskikh mekhanizmov razvitiya. *Krimskiy terapevtichnyi zhurnal*. 2011; 1: 60-7. [Russian]
18. Rutovskyy YaA, Kachmarska MO. Metabolichnyy syndrom, tsukrovyy diabet: epidemiologiya i naslidky dlya zdorov'ya. *Ukraina. Zdorov'ya natsiyi*. 2012; 2(22): 163-7. [Ukrainian]
19. Sokolova II, Saveleva NN. Rol vozrastnogo faktora v razvitii zabolevaniy parodonta. *Ekspirim klin meditsina*. 2013; 2(59): 164-9. [Russian]
20. Starikova IV, Chaplieva EM, Patrusheva MS, i dr. Sravnitel'naya kharakteristika pokazateley mestnogo immuniteta bolnykh khronicheskim generalizovannym parodontitom na fone arterialnoy gipertenzii i metabolicheskogo sindroma. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3. Available from: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=20186> [Russian]
21. Tkachenko VI, Bahro TO, Vydyborets NV, Bondar OK. Metabolichnyy syndrom: diahnostyka ta profilaktyka v praktytsi simeynoho likarya. *Liky Ukrainy*. 2016; 1-2: 43-6. [Ukrainian]
22. Khoruzhaya RE, Pedorets LP, Barkalova EI. Vyyavlenie somaticheskogo neblagopoluchiya u bolnykh stradayushchikh parodontitom. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny*. 2006; 4: 592-5. [Russian]
23. Tsepov LM, Nikolaev AI, Zhazhkov EN. K voprosu ob etiologii i patogeneze vospalitel'nykh zabolevaniy paro-donta. *Parodontologiya*. 2000; 2: 9-13. [Russian]
24. Shnayder SA, Levitskiy AP. *Eksperimental'naya stomatologiya*. Ch. I. Eksperimentalnye modeli stomatologicheskikh zabolevaniy. Odessa: KP «Odeska miska drukarnya»; 2017. 167 p. [Russian]
25. Ahn YB, Shin MS, Han DH, Sukhbaatar M, Kim MS, Shin HS, et al. Periodontitis is associated with the risk of subclini-cal atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean adults. *Atherosclerosis*. 2016; 251: 311-8. PMID: 27450785. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.898
26. Amirkalali B, Fakhrzadeh H, Sharifi F, Kelishadi R, Zamani F, Asayesh H, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components in the Iranian Adult Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Red Crescent Med J*. 2015; 17(12): e24723. PMID: 26756015. PMCID: PMC4706734. doi: 10.5812/ircmj.24723
27. Azuma K, Adachi Y, Hayashi H, Kubo KY. Chronic Psychological Stress as a Risk Factor of Osteoporosis. *J UOEH*. 2015; 37(4): 245-53. PMID: 26667192. DOI: 10.7888/juoeh.37.245
28. Balarini CM, Braga VA. Editorial: New Translational Insights on Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes and Beyond. *Front Physiol*. 2016; 7: 229. PMID: 27375501. PMCID: PMC4901063. DOI: 10.3389/fphys.2016.00229
29. Bhattacharya PT, Misra SR, Hussain M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. *Scientifica (Cairo)*. 2016; 2016: 5464373. PMID: 27433374. PMCID: PMC4940574. doi: 10.1155/2016/5464373
30. Chauhan A, Yadav SS, Dwivedi P, Lal N, Usman K, et al. Correlation of serum and salivary cytokines level with clini-cal parameters in metabolic syndrome with periodontitis. *J Clin Lab Anal*. 2016; 30: 649-55. <https://doi.org/10.1002/jcla.21917>
31. Maret W. Chromium Supplementation in Human Health, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Met Ions Life Sci*. 2019 Jan14; 19: pii: /books/9783110527872/9783110527872-015/9783110527872-015.xml. PMID: 30855110. doi: 10.1515/9783110527872-015
32. De Sousa SM, Norman RJ. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Nov; 37: 140-51. PMID: 26972165. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.01.006
33. Martinez-Miller EE, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Willis BL, De Fina LF. Metabolic Syndrome and Cognitive Impairment among High Socioeconomic, Nondemented Older US Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Mar 10. PMID: 30854644. doi: 10.1111/jgs.15836

34. Raja Kumar S, Mohd Ramli ES, Abdul Nasir NA, Ismail NHM, Mohd Fahami NA. Preventive Effect of Naringin on Metabolic Syndrome and Its Mechanism of Action: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 Feb 3; 2019: 9752826. Collection 2019. Review. PMID: 30854019. doi: 10.1155/2019/9752826.
35. Sung KC, Ryu S, Lee JY. Fatty Liver, Insulin Resistance, and Obesity: Relationships With Increase in Coronary Artery Calcium Over Time. *Clin Cardiol*. 2016; 39(6): 321-8. <https://doi.org/10.1002/clc.22529>
36. Frisbee JC, Goodwill AG, Frisbee SJ, Butcher JT, Wu F, Chantler PD. Microvascular perfusion heterogeneity contributes to peripheral vascular disease in metabolic syndrome. *J Physiol*. 2016; 594(8): 2233-43. PMID: 25384789. PMCID: PMC4933102. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.285247

УДК 616.314 - 082.27-88

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Батиц В. М., Глущенко Т. А.

Резюме. В статье представлен обзор профессиональной литературы, посвященный важной медицинской и социальной проблеме - заболеваниям пародонта, которые возникают и прогрессируют на фоне метаболического синдрома. Метаболический синдром, по данным ВОЗ получивший название «неинфекционной эпидемии XXI века» благодаря своей высокой распространенности, которая достигает 25-30% в популяции взрослого населения, в последние годы привлекает пристальное внимание врачей всего мира. Концепция метаболического синдрома включает тканевую инсулинрезистентность, гипертриглицеридемию, снижение содержания холестерина, липопротеидов высокой плотности и артериальную гипертензию. Метаболический синдром приводит к аномальному метаболизму белков, жиров и углеводов, возникает гипергликемия, которая в свою очередь может провоцировать различные системные патологические состояния. Существует множество хронических патологических процессов, которые связывают с развитием длительной гипергликемии, и чаще всего выделяют кардиоваскулярные нарушения и заболевания пародонта. Актуальным является изучение клинических особенностей заболеваний пародонта на фоне метаболического синдрома для своевременного и успешного проведения патогенетически направленной терапии. Научный и практический интерес, заключается в устранении и минимизации воздействия этиопатогенетических факторов, способствующих уменьшению влияния патогенетических факторов на формирование заболевания, проведение комплексной оценки состояния тканей пародонта у больных с метаболическим синдромом с использованием наиболее информативных клинико-лабораторных показателей при разработке схем лечебно-профилактических мероприятий.

Как и заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания пародонта, осложненные диабетическим состоянием, имеют более агрессивное течение и развитие. Основным фактором формирования метаболического синдрома является инсулинрезистентность, которая приводит к возникновению тяжелых сердечно-сосудистых нарушений - инфаркта миокарда, инсульта, нарушения васкуляризации на местном уровне в тканях пародонта, что не только провоцирует возникновение, а может осложнить течение и лечение заболеваний пародонта, поэтому необходимо учитывать все эти аспекты при планировании пародонтологического лечения данной группы пациентов.

Ключевые слова: метаболический синдром, заболевания пародонта.

UDC 616.314 - 082.27-88

Relationship of Periodontal Diseases with Metabolic Syndrome

Batig V. M., Glushenko T. A.

Abstract. The article presents the review of professional literature dealing with the important medical and social problem – the periodontal disease which arises and progresses on the background of a metabolic syndrome. According to the WHO, a metabolic syndrome is called "a noninfectious epidemic of XXI century" due to its high prevalence, which reaches 25–30% of the adult population and has attracted the attention of doctors all over the world. The concept of metabolic syndrome includes tissue insulin-resistance, hypertriglyceridemia, reduction of high density lipoprotein cholesterol and hypertension. Metabolic syndrome leads to abnormal metabolism of proteins, fats and carbohydrates, and hyperglycemia arises, which in turn can provoke many systemic pathologies. There are many chronic pathological processes associated with the development of long-term hyperglycemia and cardiovascular often isolated violations and periodontal disease. Like diseases of the cardiovascular system, periodontal disease, complicated by a diabetic condition, has a more aggressive course and development. The main factor in the formation of metabolic syndrome is insulin resistance, which leads to severe cardiovascular disorders such as myocardial infarction, stroke, localization of vascularization in periodontal tissues, which not only provide the onset, but may complicate the course and treatment of periodontal diseases.

Therefore, it is necessary to take into account all these aspects when planning the periodontal treatment of this group of patients. Periodontitis is an infectious-conditioned illness that provokes in most cases gram-negative microorganisms of a biofilm. In the manifestations of periodontal disease, the presence of not only a microbial factor, but also a sensitive substrate, which will give an immune response, is required. In turn, the immune response leads to the violation of the parodontium structural state, and, as a consequence, the emergence of periodontitis.

Conclusions. Abnormal inflammatory response, which is inflammation by hipertypom, associated with diabetes, metabolic syndrome, also increased sensitivity to infections such as periodontal disease. Metabolic syndrome is at the heart of disorders of carbohydrate metabolism, atherosclerosis, arterial hypertension, which nowadays acquires not only medical but also social significance. This inflammatory periodontal degenerative changes are in relation to factors such as the age of patients, severity of somatic diseases, adequate preventive measures.

Keywords: metabolic syndrome, periodontal disease.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.021

UDC 57.084.1+599.323.45

Kyselova A. A.¹, Kravtsova E. S.², Mishchenko D. O.², Chernishova E. R.²

MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF DEPRESSION

¹SWPS: University of Social Sciences and Humanities, Warsaw, Poland²Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipro, Ukraine

akyselova@st.swps.edu.pl

Nowadays depression is a very serious problem for modern society. It influences not only how a person feels, but also it can interfere with his or her thoughts and behavior. Different life events such as stress at work, traumatic accident, divorce, and so on can lead to depression. According to the fifth edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders to be diagnosed with depression several symptoms (the most important of them are depressed mood and loss of pleasure and interest in life) must be present during at least 2 weeks. There are two main types of treatment of depression which are used in therapy. However, still it is not enough, and scientists have not stopped, and are continuing working on developing new methods of treatment.

The aim of this article was to review articles, Internet sources, chapters from textbooks connected with the main topic of our article. All these materials were used to show the most common ways of treatment of depression and alternative methods, which are becoming very popular nowadays.

The material of research was in 19 native and foreign sources (articles, Internet sources, chapters from textbooks) which are connected with the main theme of this article.

Results and discussion. There are two main branches of treatment of depression. They are psychological treatment (which divides into interpersonal psychotherapy, cognitive therapy, cognitive-behavioral therapy, behavioral activation, behavioral couples therapy), and biological treatment (electroconvulsive therapy, medications, transcranial magnetic stimulation). Every method has its advantages and disadvantages; however, still we have those patients who are treatment-resistant. And at the moment scientists focus on these patients and try to administer new alternative method (such as ketamine, hatha yoga, acupuncture, psilocybin, and so on) to decrease the level of side effects.

Keywords: depression, medications, selective serotonin reuptake inhibitors, cognitive-behavioral therapy, interpersonal psychotherapy, behavioral activation, transcranial magnetic stimulation, ketamine.

Introduction. Nowadays depression is a very serious problem for modern society. More than 25% of all people around the world suffer from it [17, 16]. And still scientists do not know exactly correct answer what can be ideal treatment for their patients, and are working on the way of treatment of depression which is not so harmful and have little amount of side effects [18, 19]. And in this article we would like to describe well-known methods of treatment of depression, and in addition, we would like to cover some new researches and studies in which alternative methods are described.

Therapists and scientists divide all methods of treatment into several categories [15]:

1. Psychological Treatment (here we would like to present several subtypes which are focus on helping to relieve depression during several months of regular weekly meetings) [6, 10, 11]:

a. Interpersonal Psychotherapy (ITP) is connected with the idea that depression is linked to interpersonal problems (for instance, interpersonal conflicts, bereavement, interpersonal isolation, and so on). During such type of meetings both therapist and client focus on not more than two problems. They try to identify patient's feeling connected with these issues, how he or she can solve problems and make decision. Usually, it lasts not more than 16 meetings. In many studies it was proven that ITP can be useful for relieving symptoms of depression, and it prevents relapse during recovery stage. Therapists can use such techniques:

1. discussion of interpersonal problems;
2. exploring negative feelings;
3. encouraging patient to express his or her negative emotions;
4. problem solving;
5. suggestion of better models of behavior to patients;

b. Cognitive Therapy (CT) is connected with altering maladaptive thought patterns. At the beginning, patients can learn how our thoughts may influence on mood, and that is why negative thought about yourself can lead to low mood. To have a better picture of patient's mood a therapists asks their patients to

complete daily monitoring homework where they must write about their negative thoughts during a week. And then it is visible for patients that their negative thoughts can really influence on their mood. During the next stage therapists help patients to change their opinion about self and not to have a lot of negative assumptions about self. Therapists ask patients to generalize this idea and use it in everyday life. In addition, therapists suggest doing more pleasant activities which can increase amount of positive thoughts. At the moment, scientists are working on developing on a computer-administered version of CT. One advantage of using it instead of simple CT is connected with better supporting for homework. And finally there is also a mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) which is based on idea of prevention of relapse after successful treatment for recurrent episode of major depressive episode. Scientists believe that patients become vulnerable to relapse due to continuous connection between negative mood and patterns of self-devaluating. So that is why after treatment some patients with depression can start to think in the same way as they thought when they had an episode of depression. And as a result, new episode can be present. Because of this patients must be taught how they can recognize changes in their mood and how they can deal with it - view their thoughts as "mental events" not as a core aspects of the self (for example, they can say to themselves: "thoughts are not facts!"). However, it is not so useful if the patient had only one episode of depression.

c. Behavioral Activation (BA). The main purpose of using BA is connected with idea that different risk factors for depression can interfere with obtaining positive reinforcement. For instance, low social contact or marital distress can lead to low positive reinforcement. In addition, after first symptoms of depression occur, inactivity withdrawal, unfold and so on decrease the level of positive reinforcement further. The BA can be a component of CT which was described above, and after using it patients can have no relapse during 2-year period. By the way, a group version of the BA can also be used, and again in all versions and all ways of psychological treatment the main aspect is to change negative thoughts about self and have more positive thoughts and feelings.

d. Behavioral Couples Therapy: in this type of treatment therapists work with both partners to improve their relation satisfaction and communication. Especially, it is useful, if a patient with depression experiences marital distress

2. Biological Treatment:

a. Electroconvulsive Therapy (ECT) is used to treat depression if other methods are used, but there is no effect from them (especially, if patients have psy-

chotic symptoms). It entails deliberately including the momentary seizure which passes a 70- to 130-volt current through the brain. At the beginning of usage of this method electrodes were placed on both sides of the forehead (bilateral electroconvulsive therapy). However, now only one electrode is used (unilateral electroconvulsive therapy), because side effects are less severe in comparison to bilateral one. During procedure, patients are given a muscle relaxation, that is why they fall asleep during the therapy and the convulsion spasms of muscles are barely perceptible. After therapy patients wake up with no idea what was during the procedure. Patients usually receive from 6 till 12 such treatments, including several free days between procedures. The biggest side effects of this method of treatment is connected with short-term confusion and loss of memory, and these side effects can last during 6-month period after finishing of receiving treatment.

b. Medications. Therapists differentiate all antidepressant drugs of into 3 categories: monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). The MAOIs are not so popular nowadays, due to very severe side effects, but, on the other hand, SSRIs have become more common at the moment because they have fewer disadvantages. Based on several studies, it was proven that there is decreasing of symptoms in near 50–70% of patients. Despite the type of medications, it must be present during at least 6-month period or even more, because it was proven that continuous usage of antidepressants lower risks of remission for patients to 20–40%. However, it is essential to mention that if patients have mild form of depression drugs are not so effective in comparison to other methods of treatment.

c. Transcranial Magnetic Stimulation is a method which can be used if usage of antidepressants does not lead to decreasing of symptoms. During this procedure an electromagnetic coil is placed against the scalp, and then intermittent pulses are produced which influence on activity of dorsolateral prefrontal cortex. Usually one procedure lasts near 30 minutes, and it is administered during 5–10 days without pauses. According to different researches, transcranial magnetic stimulation can be used in cases of treatment-resistant depression.

By the way, researchers think that there is a genetic predisposition how antidepressant can influence on patient [2]. This idea was provided after experiment in which reaction of animals (in this case they were mice) to antidepressants was measured. In addition, they found that glucocorticoid receptors, which play a very important role in fine-tuning the stress hormone system, can influence on reaction to antidepressants.

In the future, scientists believe that their findings can improve treatment for patients with depression.

In addition, nowadays scientists are working on developing alternative methods of treatment of depression, and one of them is acupuncture [1]. The main principle is based on fact that acupuncture can affect the releasing of different neurotransmitters such as norepinephrine, dopamine, and serotonin. It was shown that if therapists advise their patients to combine acupuncture with antidepressants, decreasing of symptoms is much higher than if only antidepressants are used. For instance, in study done by Xiaoyun Wang patients were administered the combination of abdominal acupuncture and fluoxetine (Prozac). As a result patients had a significant improvement in depression. Xiaoyun Wang mentioned: "Our findings demonstrate the additive effect of acupuncture to antidepressant treatment and suggest that this effect may be achieved through the limbic system, especially the amygdala and the ACC."

Another alternative method for depression treatment is hatha yoga [3, 4]. In the study "Treating major depression with yoga: A prospective, randomized, controlled pilot trial" conducted by Renee Rivera, Ashly Cochran and colleagues, it was proven that in adults with mild or moderate form of depression hatha yoga can result in significant decreasing of symptoms severity and better well-being (in this study 90-minute hatha yoga was used during 2 months twice a week).

The same idea about how therapists can find and use a specific treatment for specific patient was covered in another study where researchers wanted to find if there was a link between brain scans and treatment of depression [5]. Helen Mayberg said: "All depressions are not equal and like different types of cancer, different types of depression will require specific treatments. Using these scans, we may be able to match a patient to the treatment that is most likely to help them, while avoiding treatments unlikely to provide benefit". And it is true, because in her and her colleagues study it was proven that the individual treatment depends on specific biological characteristics of patient which can be noticed using brain scans methods.

Herbal therapy is another alternative way of relieving depressive symptoms, only if your symptoms are not severe [9]. And one of these herbs is *Rhodiola rosea*, or roseroot. In the study conducted by Jun J. Mao, MD, MSCE, associate professor of Family Medicine, Community Health and Epidemiology and colleagues at the Perelman School of Medicine of University of Pennsylvania, during 12 weeks all participants with depression were divided into 3 groups and administered three different substances: roseroot, extract, sertraline, or placebo. Not surprisingly, in group who received sertraline improvements were

much more significant than in group who received roseroot. However, patients taking roseroot showed fewer side effects in comparison to patients taking sertraline (in this group the most common side effects were sexual dysfunction and nausea). Doctor Mao mentioned: "These results are a bit preliminary but suggest that herbal therapy may have the potential to help patients with depression who cannot tolerate conventional antidepressants due to side effects. Larger studies will be needed to fully evaluate the benefit and harm of *R. rosea* as compared to conventional antidepressants."

Another substance that has a very interesting effect on depressive patients is psilocybin [8]. It is a hallucinogenic substance which people can get from mushrooms. This substance works on serotonin receptors, as other well-known antidepressants, but due to different chemical structure, it works faster than antidepressants. In the experiment conducted by doctor Robin Carhart-Harris in Imperial College London (the United Kingdom), a small amount of psilocybin was used together with supportive therapy. As a result, patients with treatment-resistant depression had improvements and decreasing of the level of symptoms. He said: "This is the first time that psilocybin has been investigated as a potential treatment for major depression. Treatment-resistant depression is common, disabling and extremely difficult to treat. New treatments are urgently needed, and our study shows that psilocybin is a promising area of future research. The results are encouraging and we now need larger trials to understand whether the effects we saw in this study translate into long-term benefits, and to study how psilocybin compares to other current treatments."

Finally, the most interesting findings come from another study. Here it was demonstrated that esketamine (a component of the general anesthetic ketamine) can lead to improvements and decreasing of depressive symptoms in patients who do not have any changes after using other methods of treatment [7, 14]. In this study done by Jaskaran Singh from Janssen Research & Development, LLC in San Diego, California and colleagues all patients were divided into two groups: those who received ketamine, and those who received placebo. 3 days after near 60% of patients who were administered ketamine showed improvements in depressive symptoms. Murray Stein, from the University of California San Diego and a deputy editor of *Biological Psychiatry*, said: "The study shows clear benefits of the drug over placebo and suggests that the lowest of the two doses may be equally efficacious but also safer".

In addition, according to the pilot study done at Washington University School of Medicine in St. Louis,

nitrous oxide, or laughing gas, was used, and as a result in two-third of all participants who are treatment-resistant there were noticed improvements in comparison to group where placebo was used [12]. Peter Nagele who was one of the researchers in this team mentioned: "Our findings need to be replicated, but we think this is a good starting point, and we believe therapy with nitrous oxide eventually could help many people with depression". Scientists believe that more studies must be done in this field because if nitrous oxide can really influence symptoms of the depression, this method can be administered to treatment-resistant patient.

Nevertheless, there were some other innovative methods of treatment which were developed but no addition studies which could support those ideas were not conducted [13]. One of them is nasal spray which works as a delivery of peptide treatment. Unfortunately, in this case only laboratory experiments were done.

Conclusions. To sum up, we would like to say that unfortunately but at the moment we do not have one way of treatment of depression. None of all methods which were described in this article can lead to complete remission. However, we believe that in the future scientists will create and find totally new method which can help patients with depression to throw off this illness. But today the only thing which we can do is to combine the most effective methods to relieve patients' symptoms.

Prospects for future research. Despite the fact that at the moment we have already found reliable methods of treatment (for instance, medications or cognitive behavioral therapy), scientist still are working on developing new ways of treatment of depression, and we believe that in the future researchers must pay more attention on patients with treatment-resistant cases, go beyond and find new medications in other well-known drugs as it was with ketamine.

References

1. Acupuncture combined with antidepressants can improve the treatment of depression, study finds [Internet]; 2019 [updated 2016 August 29]. Available from: <https://www.psypost.org/2016/08/acupuncture-combined-with-antidepressants-can-improve-the-treatment-of-depression-study-finds-44671>
2. Genetic analysis can help predict treatment response in depression, study finds [Internet]; 2019 [updated 2017 December 29]. Available from: <https://www.psypost.org/2017/12/genetic-analysis-can-help-predict-treatment-response-depression-study-finds-50467>
3. Treating major depression with yoga: A prospective, randomized, controlled pilot trial [Internet]; 2019 [updated 2017 March 16]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0173869>
4. Hatha yoga shows promise in the treatment of major depression [Internet]; 2019 [updated 2017 April 14]. Available from: <https://www.psypost.org/2017/04/hatha-yoga-shows-promise-treatment-major-depression-48717>
5. Brain scans may help clinicians choose talk therapy or medication treatment for depression [Internet]; 2019 [updated 2017 March 26]. Available from: <https://www.psypost.org/2017/03/brain-scans-may-help-clinicians-choose-talk-therapy-medication-treatment-depression-48566>
6. Teenagers could see long-term benefits from new treatments for depression [Internet]; 2019 [updated 2016 November 30]. Available from: <https://www.psypost.org/2016/11/teenagers-see-long-term-benefits-new-treatments-depression-46238>
7. Component of ketamine produces rapid improvement in treatment-resistant depression within just 2 hours [Internet]; 2019 [updated 2016 September 8]. Available from: <https://www.psypost.org/2016/09/component-ketamine-produces-rapid-improvement-treatment-resistant-depression-44819>
8. Magic mushroom compound psilocybin can reduce symptoms of treatment-resistant depression [Internet]; 2019 [updated 2016 May 17]. Available from; <https://www.psypost.org/2016/05/magic-mushroom-compound-psilocybin-provide-new-avenue-antidepressant-research-42927>
9. Roseroot herb shows promise as potential depression treatment option [Internet]; 2019 [updated 2015 March 26]. Available from: <https://www.psypost.org/2015/03/roseroot-herb-shows-promise-as-potential-depression-treatment-option-32801>
10. Barlow DH, Durand VM, *Abnormal Psychology. An integrative approach*. 7th ed. USA, CA: Cengage Learning; 2015. p. 242-48.
11. Kring AM, Johnson SL, Davison GC, Neale JM. *Abnormal Psychology*. 13th ed. USA: Wiley Custom; 2017. p. 152-62.
12. Laughing gas for depression? Nitrous oxide shows early promise as a potential treatment [Internet]; 2019 [updated 2014 December 9]. Available from: <https://www.psypost.org/2014/12/laughing-gas-depression-nitrous-oxide-shows-early-promise-potential-treatment-30038>
13. Nasal spray delivers new type of depression treatment [Internet]; 2019 [updated 2014 March 24]. Available from: <https://www.psypost.org/2014/03/nasal-spray-delivers-new-type-of-depression-treatment-23918>

14. Ketamine shows significant therapeutic benefit in people with treatment-resistant depression [Internet]; 2019 [updated 2013 May 18]. Available from: <https://www.psypost.org/2013/05/ketamine-shows-significant-therapeutic-benefit-in-people-with-treatment-resistant-depression-18005>
15. Types of treatment available for depression [Internet]; 2019 [updated 2018 January 25]. Available from: <https://www.beyondblue.org.au/the-facts/depression/treatments-for-depression>
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), Fifth edition*. 2013.
17. National Institute of Mental Health. (Data from 2013 National Survey on Drug Use and Health.). Available from: www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/major-depression-among-adults.shtml
18. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(6): 593-602. PMID: 15939837. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593
19. What is Depression? [Internet]; 2019 [updated 2017 January 15]. Available from: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>

УДК 57.084.1+599.323.45

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ

Кисельова А. А., Кравцова Є. С., Мищенко Д. О., Чернишова К. Р.

Резюме. Нині депресія є дуже серйозною проблемою для сучасного суспільства. Вона впливає не тільки на те, як людина відчуває себе, але й вона втручається у його думки та поведінку. Різні життєві події, такі як стрес на роботі, травматична аварія, розлучення можуть призвести до депресії. Відповідно до п'ятого видання Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів (DSM V) для діагностики депресії кілька симптомів (найважливіші є пригнічений настрій, втрата задоволення та інтересу до життя) повинні бути присутніми протягом принаймні 2 тижнів. Існують два основних типи лікування депресії, які використовуються в терапії. Проте навіть цього недостатньо, і вчені не зупиняються і продовжують працювати над розробкою нових методів лікування.

Метою даної статті став літературний огляд статей, інтернет-джерел, глав з підручників, пов'язаних з основною темою нашої статті. Всі ці матеріали були використані для демонстрації найбільш поширених способів лікування депресії і альтернативних методів, які стають дуже популярними в наші дні.

Результати та обговорення. Існує два основних напрямки лікування депресії. Це психологічне лікування (яке поділяється на міжособистісну психотерапію, когнітивну терапію, когнітивно-поведінкову терапію, поведінкову активацію, поведінкову терапію пар) і біологічне лікування (електросудорожна терапія, медикаменти, транскраніальна магнітна стимуляція). Кожен метод має свої переваги і недоліки; тим не менш, все ще зустрічаються пацієнти, стійкі до лікування. І в даний час вчені зосереджуються на цих пацієнтах, і намагаються застосувати нові альтернативні методи, такі як кетамін, хатха-йога, акупунктура, псилоцибін і т. д., з метою зменшити рівень побічних ефектів.

Ключові слова: депресія, медикаменти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, когнітивно-поведінкова терапія, міжособистісна психотерапія, поведінкова активація, транскраніальна магнітна стимуляція, кетамін.

УДК 57.084.1+599.323.45

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

Киселева А. А., Кравцова Е. С., Мищенко Д. О., Чернышова Е. Р.

Резюме. В настоящее время депрессия является очень серьезной проблемой для современного общества. Это влияет не только на то, как человек себя чувствует, но и вмешивается в его мысли и поведение. Различные жизненные события, такие как стресс на работе, травматический несчастный случай, развод могут привести к депрессии. Согласно пятому изданию Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM V) для диагностики депрессии, в течение не менее 2 недель должны присутствовать несколько симптомов (наиболее важными являются подавленное настроение, потеря удовольствия и интереса к жизни). Существует два основных типа лечения депрессии, которые используются в терапии. Однако этого все же недостаточно, и ученые не останавливаются и продолжают работать над разработкой новых методов лечения.

Целью данной статьи стал литературный обзор статей, интернет-источников, глав из учебников, связанных с основной темой нашей статьи. Все эти материалы были использованы для демонстрации наиболее распространенных способов лечения депрессии и альтернативных методов, которые становятся очень популярными в наши дни.

Результаты и обсуждение. Существует два основных направления лечения депрессии. Это психологическое лечение (которое подразделяется на межличностную психотерапию, когнитивную терапию, когнитивно-поведенческую терапию, поведенческую активацию, поведенческую терапию пар) и биологическое лечение (электросудорожная терапия, медикаменты, транскраниальная магнитная стимуляция). Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки; тем не менее, все еще встречаются пациенты, устойчивые к лечению. И в настоящее время ученые сосредотачиваются на этих пациентах, и пытаются применить новые альтернативные методы, такие как кетамин, хатха-йога, иглоукалывание, псилоцибин и т. д., с целью уменьшить уровень побочных эффектов.

Ключевые слова: депрессия, медикаменты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, когнитивно-поведенческая терапия, межличностная психотерапия, поведенческая активация, транскраниальная магнитная стимуляция, кетамин.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.027
УДК 616.379-008.64:617.7-089

Онищук А. Я., Алексеев В. П., Драпалюк И. А.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ К ОФТАЛЬМОХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ

Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница,
Днепр, Украина

nataly_tkachenko@i.ua

На сегодняшний день вопрос минимизации интра- и постоперационных осложнений у соматически ослабленных пациентов, на фоне имеющегося сахарного диабета, с целью безопасного проведения офтальмохирургических вмешательств является особенно актуальной, в связи с увеличением роста заболеваемости и осложнений данной патологии.

Рассмотрена проблема предоперационной подготовки пациентов с сахарным диабетом к офтальмохирургическим вмешательствам с учетом современных медицинских подходов. Необходим дифференцированный индивидуальный подход к подготовке пациентов с сахарным диабетом к офтальмологическим операциям, с учетом их исходного соматического статуса, а также проведение их предоперационной коррекции при планировании анестезиологических мероприятий с учетом степени операционного риска. Проводимая предоперационная подготовка больных с сахарным диабетом позволит у большей части пациентов минимизировать возможный операционный и анестезиологический риск, а также избежать интра- и постоперационные осложнения.

Таким образом, необходим дифференцированный индивидуальный подход к подготовке пациентов с сахарным диабетом к офтальмологическим операциям, с учетом их исходного соматического статуса, а также проведение его предоперационной коррекции при планировании анестезиологических мероприятий с учетом степени операционного риска. Особое внимание в предоперационной подготовке пациентов с сахарным диабетом следует уделять коррекции тревожно-депрессивных расстройств, что повышает стрессоустойчивость организма и улучшает эффективность хирургического лечения.

Оптимальное периоперационное ведение пациентов, страдающих сахарным диабетом, является сложной задачей. Существующая на сегодняшний день доказательная база освещает далеко не

все проблемы, возникающие в ходе работы с данной категорией пациентов. Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований в этой области и составления рекомендаций для практической работы.

Ключевые слова: сахарный диабет, офтальмохирургические оперативные вмешательства, предоперационная подготовка.

Актуальность. Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний современности, приводящие к инвалидизации. По данным ВОЗ, количество людей, страдающих СД, в мире ежегодно увеличивается на 5–7%. По прогнозам, к 2025 году число больных СД возрастет до 300 миллионов [1]. Абсолютный дефицит инсулина приводит к развитию инсулинозависимого СД или диабета I типа, что составляет 10–20%. Относительный дефицит инсулина за счет снижения чувствительности рецепторов инсулинозависимых тканей к инсулину приводит к развитию инсулинозависимого СД или диабета II типа – 80%.

По данным ряда авторов, примерно 75% больных СД II типа находятся в состоянии хронической суб- и декомпенсации, при этом увеличивается развитие и прогрессирование у них, как макро-, так и микрососудистых осложнений, которые в свою очередь приводят к ухудшению качества жизни, инвалидизации и преждевременной смерти [2].

При этом при СД орган зрения поражается одним из первых, поэтому число больных, которые госпитализируются на хирургическое лечение в офтальмологические клиники, неуклонно растет. Основной причиной прогрессирующего и безвозвратного снижения зрения является диабетическая ретинопатия [3, 4]. Снижение метаболических процессов, а также иммунного гомеостаза приводит к более быстрому и частому развитию у таких больных также катаракты, глаукомы, другой патологии, требующей микрохирургического лечения. СД определяет высокий хирургический и

анестезиологический риск, но не является противопоказанием к операциям [5]. При обследовании соматического статуса больных перед операцией, приходится часто сталкиваться с недостаточной их догоспитальной подготовкой. Это обусловлено тактическими ошибками терапевтов, а также эндокринологов амбулаторно-поликлинических учреждений в плане выбора гипогликемической и гипотензивной терапии.

Проблема минимизации интра- и постоперационных осложнений у соматически отягощенных пациентов, на фоне имеющегося СД, с целью безопасного проведения офтальмохирургических вмешательств на сегодняшний день является особенно актуальной, в связи с увеличением роста заболеваемости и осложнений данной патологии.

С целью минимизации интра- и постоперационных осложнений у пациентов с СД при проведении офтальмохирургических вмешательств был проведен системный анализ литературных данных, а также учитывался наработанный опыт. Как правило, отбор пациентов на хирургическое вмешательство проводится по общепринятой Международной классификации оценки предоперационного физического статуса пациентов, предложенной Американской Ассоциацией Анестезиологов [6]. Соответственно которой учитываются исходные клинические характеристики СД, корректировка адекватного гликемического режима, а также наличие сопутствующей соматической патологии и ее тяжести.

Предоперационное обследование. Предоперационная подготовка к офтальмохирургическим вмешательствам пациентов с СД проводится соответственно принятому стандарту и включает в себя:

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Глюкоза крови.
4. Биохимический анализ крови.
5. РМП.
6. Коагулограмма.
7. Флюорография органов грудной клетки.
8. ЭКГ.
9. Обследование на гликозилированный гемоглобин.
10. Консультации терапевтов и эндокринолога.

К основным задачам предоперационной подготовки относятся:

Коррекция гликемии

На сегодняшний день не существует единого мнения о четком критерии гликемии в периоперационном периоде. По некоторым литературным источникам критерий допуска пациентов с СД на плановую операцию являлся 9,0–10,0 ммоль/л [7]. В своем исследовании P. G. Noordzij et al. установили,

что предоперационная гипергликемия является независимым фактором риска неблагоприятного периоперационного исхода как у пациентов с СД, так и у пациентов без диабета [8]. Риск возможного смертельного исхода у пациентов с предоперационным уровнем глюкозы плазмы 5,6–11,1 ммоль/л в 1,7 раза, а с уровнем глюкозы плазмы 11,1 ммоль/л и более чем в 2,1 раза превышал таковой у пациентов с уровнем глюкозы плазмы менее 5,6 ммоль/л. Таким образом, доказано, что предоперационная гипергликемия связана с риском повышенной смертности у пациентов, перенесших некардиальную, внесосудистую хирургию [9].

Имеют место рекомендации Общества Амбулаторной Анестезии (SAMBA – Society for Ambulatory Anesthesia) 2010 г., где предложено продолжать использовать скользящую шкалу, руководствуясь «правилом 1800» или правилом «1500» при проведении амбулаторной анестезии у пациентов с гипергликемией при СД [10]. В соответствии с указанными правилами, 1800 (при использовании быстродействующего аналога инсулина) или 1500 (при использовании инсулина регуляр) делится на суточную дозу инсулина с целью определения ожидаемого снижения уровня глюкозы крови в мг/дл при введении 1 ЕД инсулина. Пример расчета, при суточной потребности в инсулине, составляющей 60 ЕД, каждая ЕД вводимого инсулина будет снижать уровень глюкозы крови на 25–30 мг/дл (то есть 1500/60 или 1800/60). В амбулаторной анестезиологии рекомендован подкожный путь введения инсулина и аналогов инсулина с указанием на имеющийся недостаток – эффект «наложения» повторных доз, ведущий к развитию гипогликемии [11]. Для его предупреждения рекомендуется вводить повторные дозы инсулина или аналогов инсулина по прошествии пикового эффекта, или под частым контролем гликемии [12]. Таким образом, периоперационный контроль, а также коррекция гликемии являются необходимыми мероприятиями по снижению периоперационной летальности и послеоперационных осложнений независимо от диабетического статуса пациента.

Коррекция кардио- и гемодинамических расстройств

Одной из актуальных проблем предоперационной подготовки больных с СД является коррекция кардио- и гемодинамических расстройств. Наиболее часто при СД у пациентов отмечается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Особенностью ИБС у больных с СД является то, что ее безболевая форма встречается в 3–4 раза чаще, чем при ИБС без СД [14].

Пациенты с ИБС, как правило, принимают препараты, действие которых направлено на уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет снижения частоты или силы сердечных сокращений, преднагрузки (бета-блокаторы, нитраты, блокаторы кальциевых каналов) и на повышение доставки кислорода за счет расширения коронарных сосудов (нитраты). Прием этих препаратов продолжается в течение всего периоперационного периода [15]. АГ обнаруживается у 80,0% больных с СД II типа. При коморбидности СД и АГ риск развития ИБС повышается в 2–4 раза, геморрагический или ишемический инсульта – в 2–3 раза, полной утрата зрения – в 10–25 раз, в 20 раз возрастает риск гангрены нижних конечностей [16].

Доказано, что в отличие от пациентов с нормальными цифрами артериального давления (АД) у больных с АГ, которые не получали адекватной предоперационной терапии, могут наблюдаться значительные колебания АД во время как анестезии, так и операции. Периоперационная АГ является причиной ряда осложнений, поэтому в периоперационном периоде контроль АД, а также своевременно начатая гипертензивная терапия являются важными и необходимыми мерами профилактики осложнений [17].

Соответственно рекомендациям Европейского кардиологического общества и Общества по артериальной гипертензии в настоящее время основными фармакологическими группами лекарственных средств с доказанным антигипертензивным эффектом являются: диуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов, бета-блокаторы, альфа-блокаторы и препараты центрального механизма действия [18].

Предоперационную коррекцию АГ необходимо начинать исходя из показателей исходного АД, а также с низкой дозы одного из гипотензивных препаратов или низкодозовой комбинации. Доказана эффективность назначения бета-блокаторов для пациентов со стенокардией, сердечно-сосудистой недостаточностью и перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда. Необходимо отметить, что при СД выбор гипотензивных препаратов ограничен, что связано с частыми проявлениями их побочного действия на углеводный, липидный и электролитный обмен [19]. Целесообразно использовать: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензин II, антагонисты кальция, тиазидоподобные диуретики, активаторы I1 имидазолиновых рецепторов. На сегодняшний день существует мнение, что нет необходимости продолжать прием иАПФ до дня хирургического вмешательства. Отмена этих пре-

паратов за 1–2 дня до планируемой операции позволит сохранять контроль гемодинамических показателей при минимальном риске осложнений, которые связаны с отменой препарата. В послеоперационном периоде, а именно на 1–2 сутки, когда достигнута нормоволемия, стабилизируется гемодинамика, и при этом отмечается адекватная функция почек, тогда прием иАПФ опять возобновляется. иАПФ необходимо продолжать принимать только тем пациентам, которые принимали этот препарат в связи с сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка [20].

Необходимо отметить, что назначая в предоперационный период те или иные антигипертензивные препараты анестезиолог должен помнить, что кроме гипотензивного действия, они могут оказывать также негативное влияние на систему гомеостаза в целом, что в свою очередь может значительно повлиять на развитие периоперационных осложнений. Целесообразно, чтобы коррекция АГ у пациентов перед плановым офтальмохирургическим вмешательством осуществляется анестезиологом совместно с кардиологом обычно за 2 недели до даты операции.

Коррекция почечной дисфункции

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из основных причин инвалидизации и смертности больных с СД. Она развивается у 30–50,0% больных с СД I типа (у 80% из них через 15 лет возникает хроническая почечная недостаточность) [21]. Считают, что главную роль в развитии и прогрессировании ДН играет недостаточная коррекция гипергликемии. При этом запускается каскад метаболических изменений, в результате которых нарушается внутривисцеральная гемодинамика, повышается гидростатическое давление в капиллярах клубочков и гиперфльтрации. При этом сосуды почек поражаются на всех уровнях – от капилляров клубочка до мелких артериол [22].

Адекватная предоперационная коррективировка функциональных почечных нарушений – это один из факторов, которые определяют успешное течение интраоперационного периода. ДН уменьшает потребность в использовании инсулина и пролонгирует действие антидиабетических средств, поэтому коррекция почечной дисфункции в период предоперационной подготовки в определенной степени способствует профилактике гипогликемических состояний на последующих этапах лечения.

Коррекция диабетической невропатии

Коморбидность автономной невропатии способствует повышению склонности больных с СД к ортостатической гипотензии, которая провоцирует возникновение тяжелых постуральных реакций. Моторные невропатии могут нарушать как

нервно-мышечную проводимость, так и извращать действие релаксантов [23].

Коррекция тревожно-депрессивных расстройств

На сегодняшний день в механизмах развития СД немаловажную роль играют как соматогенные, так и психогенные факторы [24]. Доказано, что аффективные нарушения являются важной составной частью клинической картины СД и приводят к снижению приверженности терапии, повышая тем самым риск развития декомпенсации углеводного обмена и появлению различных осложнений заболевания [25]. В структуру клинических проявлений СД входят тревожные расстройства, обусловленные реакцией, связанной как с установлением диагноза СД и возникновением инвалидизирующих осложнений, так и с необходимостью самостоятельного лечения, возможными ограничениями и изменениями качества жизни. Потеря автономности, мобильности и опасение несчастных случаев при диабетической ретинопатии значительно ограничивает социальную активность пациентов, при этом страх потери зрения оказывает мощное стрессогенное воздействие [26]. В нашей клинике с целью снижения и лечения тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с СД за две недели до оперативного лечения рекомендуется прием фитокомплекса Анантавати («Ананта Медикар Лимитед», Индия), с последующим приемом после оперативного вмешательства. Анантавати уникальный фитонейрорегулятор (в состав 1 таблетки входит: трава бакопа Монье, корень Аира, корень марены сердцелистной, корень и листья витании снотворной, корень нарда индий-

ского, трава центеллы азиатской, семена древогубца золотистого, трава вьюнка). Регулирует деятельность головного мозга и восстанавливает естественный баланс нервной системы; контролирует выработку гормонов стресса, уменьшает раздражительность, возбудимость, напряженность, нормализует фазы сна, улучшает когнитивные функции, снижает уровень тревожности, повышает стрессоустойчивость организма. Достоверно высокая эффективность фитокомплекса при тревожно-депрессивных расстройствах была продемонстрирована и в других исследованиях [27, 28].

Заключение. Таким образом, необходим дифференцированный индивидуальный подход к подготовке пациентов с СД к офтальмологическим операциям, с учетом их исходного соматического статуса, а также проведение его предоперационной коррекции при планировании анестезиологических мероприятий с учетом степени операционного риска. Особое внимание в предоперационной подготовке пациентов с сахарным диабетом следует уделять коррекции тревожно-депрессивных расстройств, что повышает стрессоустойчивость организма и улучшает эффективность хирургического лечения.

Перспективы дальнейших исследований. Оптимальное периоперационное ведение пациентов, страдающих СД, является сложной задачей. Существующая на сегодняшний день доказательная база освещает далеко не все проблемы, возникающие в ходе работы с данной категорией пациентов. Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований в этой области и составления рекомендаций для практической работы.

References

1. Shtemberg LV, Frantseva AP. Sostoyanie problemy patogeneza, etiologii i diagnosticheskikh kriteriev sakharnogo diabeta I tipa (obzor literatury). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2014; 9: 98–102. [Russian]
2. Dedov II. Sakharnyy diabet — opasneyshiy vyzov mirovomu soobshchestvu. *Vestnik RAMN*. 2012; 1: 7–13. [Russian]
3. Gadzhimuradov KN, Khagverdiev FT. Obespechenie bezopasnosti patsientov pri vitreoretinalnykh operatsiyakh. *Vision problem biologiyi i meditsini*. 2015; 2(123): 17–22. [Russian]
4. Iskandarova ShT, Nabiev AM, Dzhamalova ShA. Invalidnost vsledstvie oftalmologicheskikh oslozhneniy sakharnogo diabeta i puti eyo profilaktiki. *Oftalmol zhurn*. 2015; 3: 54–8. [Russian]
5. Kogan MP, Esina MA. Osobennosti otbora i podgotovki patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa k khirurgicheskomu lecheniyu v oftalmokhirurgii. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2016; 2: 144–7. [Russian]
6. American Society of Anesthesiologists: Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists: An updated report. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1004–17.
7. Zarivchatskiy MF, Blinov SA, Denisov SA, dr. Intraoperatsionnaya i perioperatsionnaya bezopasnost v endokrinnoy patologii. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; XXX(5): 86–92. [Russian]
8. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa HH, Dunkelgrun M, et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jan; 156(1): 137–42. PMID: 17218737. DOI: 10.1530/eje.1.02321
9. Moghissi E, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et. al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32(6): 1119–31. PMID: 19429873. PMCID: PMC2681039. DOI: 10.2337/dc09-9029

10. Joshi G, Chung F, Vann MA, Ahmad S, Gan TJ, Goulson DT, et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 2010; 111(6): 1378–87. PMID: 20889933. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181f9c288
11. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011; 34(2): 256–61. PMID: 21228246. PMCID: PMC3024330. DOI: 10.2337/dc10-1407
12. Mkrtumyan AM. Kardiovaskulyarnye oslozhneniya sakharnogo diabeta 2 tipa i osobennosti korrektsii uglevodnogo obmena. *Serditse*. 2013; 6: 268–77. [Russian]
13. Hanefeld MT, Schönauer M, Forst T. [Glycemic control and cardiovascular benefit: what do we know today?] *Dtsch med wochenschr*. 2010; 135(7): 301–7. [German] PMID: 20146161. DOI: 10.1055/s-0029-1244853
14. Skvortsov Yul, Golovacheva TV, Skvortsov VV, Skvortsov KYu. O mekhanizmach razvitiya bezbolevoiy ishemii miokarda u bolnykh sakharnym diabetom. *Poliklinika*. 2011; 1: 29–32. [Russian]
15. Askerov MM. Arterialnaya gipertenziya pri sakharnom diabete. *Ukrayinskiy zhurnal klinichnoy ta laboratornoy meditsini*. 2013; 8(2): 4–8. [Russian]
16. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *Eur J Gen Pract*. 2018; 24(1): 45–50. PMID: 29168400. PMCID: PMC5795764. DOI: 10.1080/13814788.2017.1398318
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Task Force Members. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul; 31(7): 1281–357. PMID: 23817082. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
18. Loskutov OA, Shlapak IP, Parkhomenko AN, i dr. Anesteziologicheskoe obespechenie patsientov s soputstvuyushchey arterialnoy gipertenziei. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2012; 7–8: 46–7. [Russian]
19. Bloomgarden ZT. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor on cardiovascular events in high-risk patients. *New England journal of medicine*. 2000; 342: 145–53.
20. *Ukrayinska asotsiatsiya kardiologiv: Rekomendatsiyi Ukrayinskoyi asotsiatsiyi kardiologiv z profilaktiki ta likuvannya arterialnoy gipertenzii*: Posibnik do Natsionalnoy programi profilaktiki i likuvannya arterialnoy gipertenzii. K; 2008. 80 p. [Ukrainian]
21. *Sakharnyy diabet: ostrye i khronicheskoe oslozhneniya*. Ed by II Dedov, MV Shestakova. M: MIA; 2011. 480 p. [Russian]
22. Neymark MI. Anesteziya u bolnykh, stradayushchikh sakharnym diabetom. *Zhurnal «Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy»*. 2008; 4(17). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6611>
23. Tanashyan MM, Anashyan KV, Antonova KV, i dr. Diabeticheskaya neyropatiya: patogenez, klinika, podkhody k personifikatsirovannoy korrektsii. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 17: 72–80. [Russian]
24. Starostina EG, Volodina MN, Starostin IV, i dr. Depressiya i sakharnyy diabet kak komorbidnye zabolevaniya. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 22: 1613–20. [Russian]
25. Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rießland-Seifert A, Fasching P, Ebenbichler C, Hofmann P, Toplak H. Mental disorders and diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*. 2016; 128(Suppl 2): 170–8. PMID: 27052238. DOI: 10.1007/s00508-015-0939-8
26. Bobrov AE, Volodina MN, Agamamedova IN, i dr. Psichicheskie rasstroystva u bolnykh sakharnym diabetom 2-go tipa. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 1: 28–33. [Russian]
27. Moroz SM, Makarova II, Semenikhina VE, i dr. Vozmozhnosti fitoneyroregulyatsii u patsientov s trevozhno-depressivnymi rasstroystvami, obuslovlennymi voennym stressom. *Ukr med chasopis*. 2015; 4(108): 61–3. [Russian]
28. Burchinskiy SG. Novye vozmozhnosti fitoterapevticheskoy korrektsii rasstroystva sna. *Mistetstvo likuvannya*. 2017; 9-10 (145-146): 11–8. [Russian]

УДК 616.379-008.64:617.7-089

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДО ОФТАЛЬМОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ

Оніщук А. Я., Алексєєв В. П., Драпалюк І. А.

Резюме. На сьогоднішній день питання мінімізації інтра- і післяопераційних ускладнень у соматично обтяжених пацієнтів, на тлі наявного цукрового діабету, з метою безпечного проведення офтальмохірургічних втручань є особливо актуальною, у зв'язку зі збільшенням росту захворюваності і ускладнень даної патології.

Розглянуто проблему передопераційної підготовки пацієнтів з цукровим діабетом до офтальмохірургічних втручань з урахуванням сучасних медичних підходів. Необхідний диференційований індивідуальний підхід до підготовки пацієнтів з цукровим діабетом до офтальмологічних операцій, з урахуванням їх

базового соматичного статусу, а також проведення їх передопераційної корекції при плануванні анестезіологічних заходів з урахуванням ступеня операційного ризику. Проведена передопераційна підготовка хворих з цукровим діабетом дозволить у більшості пацієнтів мінімізувати можливий операційний і анестезіологічний ризик, а також уникнути інтра- і післяопераційні ускладнення.

Таким чином, необхідний диференційований індивідуальний підхід до підготовки пацієнтів з цукровим діабетом до офтальмологічних операцій, з урахуванням їх вихідного соматичного статусу, а також проведення його передопераційної корекції при плануванні анестезіологічних заходів з урахуванням ступеня операційного ризику. Особливу увагу в передопераційній підготовці пацієнтів з цукровим діабетом слід приділяти корекції тривожно-депресивних розладів, що підвищує стресостійкість організму та покращує ефективність хірургічного лікування.

Оптимальне передопераційне ведення пацієнтів, що страждають цукровим діабетом, є складним завданням. Існуюча на сьогоднішній день доказова база висвітлює далеко не всі проблеми, що виникають в ході роботи з даною категорією пацієнтів. Очевидна необхідність проведення подальших досліджень у цій області, і складання рекомендацій для практичної роботи.

Ключові слова: цукровий діабет, офтальмохірургічні оперативні втручання, передопераційна підготовка.

UDC 616.379-008.64:617.7-089

Some Peculiarities of Pre-Operating Preparation of Patients with Diabetes Mellitus to Ophthalmosurgical Interventions
Onishchuk A. Y., Alekseev V. P., Drapalyuk I. A.

Abstract. The question of minimizing intra- and postoperative complications in somatically burdened patients with diabetes mellitus, in order to safely conduct ophthalmic surgical interventions is particularly relevant, due to an increase in the incidence and complications of this disease.

The article deals with the problem of pre-operative preparation of patients with diabetes mellitus for ophthalmic surgical interventions with consideration of modern medical approaches. A differentiated individual approach to the preparation of patients with diabetes mellitus for ophthalmologic operations, taking into account their initial somatic state, and their preoperative correction is required when planning anesthesiological measures, taking into account the degree of operational risk. Pre-operative preparation of patients with diabetes mellitus will allow the majority of patients to minimize the possible operational and anesthetic risks, as well as to avoid intra- and postoperative complications.

The main objectives of pre-operative preparation include: correction of glycemia, correction of cardio and hemodynamic disorders, correction of renal dysfunction, correction of diabetic neuropathy, correction of anxiety and depressive disorders. There is no consensus on a clear criterion for glycemia in the pre-operative period.

Glycemia correction is the necessary measure to reduce pre-operative mortality and postoperative complications, regardless of the diabetic status of the patient. It is advisable to correct hypertension in patients before a planned ophthalmic surgery by the anesthesiologist together with the cardiologist usually 2 weeks before the date of surgery. Correction of renal dysfunction in the period of pre-operative preparation to a certain extent contributes to the prevention of hypoglycemic conditions in the subsequent stages of treatment. Today, somatogenic and psychogenic factors play an important role in the mechanisms of diabetes mellitus.

Our work covers not all the problems arising during the work with this category of patients. There is an obvious need for further research in this area to make recommendations for practical work.

Keywords: diabetes mellitus, ophthalmosurgical interventions, pre-operative preparation.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 25.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.033

УДК 616.1/.4+616.7

Полстяной А. О.

ПОДАГРА: КОРОТКИЙ ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

andreypolstyanoj@karazin.ua

Подагра, як захворювання, протягом усього періоду сучасної історії людства привертала до себе увагу не тільки лікарів. Існує багато причин, які дозволяють назвати її дійсно «історичною» хворобою. Подагра відома людству з глибокої давнини. З історією більше 4500 років, вона є однією з найдавніших відомих хвороб. Серед усіх ревматичних захворювань саме подагра найпершою отримала опис та тривалий час була найбільш відомим захворюванням суглобів. Однак справжні причини її виникнення тривалий час залишалися невідомими.

Мета роботи – узагальнити історичні дані основних етапів розвитку наукових уявлень про подагру та причини її виникнення. Розглянути еволюцію поглядів на основні питання, пов'язані з данним захворюванням.

Подагра (гостра подагра, що виникає в першому плюснефаланговому суглобі) вперше була описана єгиптянами в 2640 р. до н.е., пізніше була визнана Гіппократом в V ст. Протягом століть вивчення подагри зазвичай обмежувалося докладним описом її клінічної картини. «Сучасна» історія подагри сходить до XVII століття, і пов'язана з ім'ям британського лікаря Томаса Сиденхема, який постраждав від цієї хвороби. Він зробив перший класичний опис гострого нападу подагри, а також описав її відмінності від ревматизму. У 1776 році шведський хімік Карл Вільгельм Шеєле виділив нову речовину із зразків пацієнтів з нефролітіазом, а в 1798 році хімік Антуан де Фуркрой визначив, що це компонент сечі, і вперше використав назву «сечова кислота». Вирішальний внесок у вивчення етіології подагри вніс фізіолог Альфред Гаррод, який в 1859 році вперше виявив та задокументував факт гіперурикемії при цьому захворюванні. У 1898 році хімік Еміль Фішер зміг довести, що пурини, вироблені з використанням м'ясних продуктів і алкоголю, є основним джерелом сечової кислоти в організмі людини. Дані цих експериментів ігнорувалися понад півстоліття до публікації в 1961 році статті Данієля Маккарті і Джозефа Холландера. У своїй статті вони визначили роль уратів у розвитку гострого подагричного артриту шляхом виявлення кристалів моноурата натрію в синовіальній рідині пацієнтів з подагрою за допомогою поляризаційної

мікроскопії. Протягом решти XX століття дослідження подагри були спрямовані на вивчення її етіології, чинників ризику, патогенезу, діагностики та лікування.

Ключові слова: подагра, гіперурикемія, сечова кислота, історичний огляд, історія медицини.

Вступ. Подагра – це хронічне метаболічне системне захворювання, що характеризується порушеннями пуринового обміну, які призводять до відкладення кристалів моноурату натрію (МУН) в тканинах організму [11]. Цей процес супроводжується кристаліндукованим запаленням в місцях їх фіксації (суглоби, періартикулярні тканини, внутрішні органи) [1, 12].

Відповідно до сучасних уявлень, основним фактором розвитку подагри є гіперурикемія (ГУЕ) [1, 9, 12] – підвищена, щодо середньої статистичної норми, концентрація сечової кислоти (СК) в плазмі крові, де вона знаходиться у вигляді вільного урату натрію [1, 4, 12]. У людини верхня межа концентрації СК в нормі становить: у жінок 150–360 мкмоль/л (6 мг/дл), у чоловіків 210–400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) [10]. Концентрація СК вище зазначених показників прийнято розцінювати як ГУЕ [1, 9].

Одним з чинників, що викликає історичний інтерес до подагри, є той факт, що на неї страждало багато видатних та відомих історичних особистостей: Олександр Македонський, королі Франції та Англії в кількох поколіннях, члени родини Медічі, кілька Римських Пап, Карл V, Мікеланджело, Ісаак Ньютон, Чарльз Дарвін та багато інших [6, 10, 12]. Даний факт став основою для фольклорного виразу про подагру – «повелителька хвороб та хвороба повелителів». Починаючи з античної культури та на протязі наступних століть вона завжди була тісно пов'язана з надмірним вживанням м'ясних продуктів та алкогольних напоїв, що в ті часи могли дозволити лише заможні верстви суспільства [3, 6, 10]. Через це подагра також мала назву «хвороби королів» та «хвороби аристократів» [12]. У 1739 році Ежен Мушрон (Moucheron) опублікував брошуру «Про благородну подагру та супроводжуючі її чесноти», в якій оспівував це

захворювання, вказуючи що це хвороба розумних, обдарованих людей, королів та полководців. Шведський натураліст Карл Лінней увічнив хірургу (застарілу назву подагри суглобів кисті) в назві описаного ним океанічного виду червоного моллюска *Harpago chiragra* L. 1758 (*Littorinimorpha, Strombidae*) за схожість його мушлі зі скоцюрбленою кистю руки – характерним проявом цієї форми захворювання [15]. Таким чином, на відміну від більшості інших хвороб, репутація подагри на той час була на високому рівні [6].

Мета роботи – узагальнити історичні дані основних етапів розвитку наукових уявлень про подагру та причини її виникнення. Розглянути еволюцію поглядів на основні питання, пов'язані з даним захворюванням.

Виклад основного матеріалу. Подагра відома людству з глибокої давнини [11]. Першим документальним свідченням про це захворювання є опис подагричного артриту і плесне-фалангового суглоба часів Стародавнього Єгипту, що датується 2640–2600 роком до н.е. [5, 7, 10]. Медичні письмена та практики часів древніх цивілізацій розглядали подагру як особливе та специфічне захворювання. У V ст. до н.е. давньогрецький лікар Гіппократ першим описував клінічні симптоми подагричного артриту як синдром гострого болю в області великого пальця стопи, який він назвав «подагрою» (дослівно з латини – «нога в капкані») на основі класичної локалізації хвороби, а не її етіології. Терміном «подагра» стародавні греки називали тільки артрит великого пальця ноги. При ураженні інших суглобів, використовувалися назви «chirarga», «gonagra», «omagra» – відповідно: подагра пальців рук, колінного та плечового суглобів [6]. У своїх «Афоризмах» Гіппократ вказував на деякі епідеміологічні особливості захворювання. Їм вперше було відзначено, що подагра не зустрічається у чоловіків до пубертатного віку, у євнухів, а також у жінок до менопаузи [3]. Слід відмітити, що подібні твердження правдиві тільки для первинної подагри, у той час як вторинна може виникати навіть у дітей і жінок дитородного віку [12]. Сам Гіппократ причиною захворювання вважав надмірне накопичення однієї з рідин організму, а саме «флегми» або «слизу», яка потрапляючи в суглоб викликала запалення та біль [5]. У давньоримській медицині теорія Гіппократа в значній мірі превалювала, а хвороба носила назву «gutta» («крапля»), яке стосувалося згаданої теорії виникнення захворювання, через «погану рідину», що потрапляє в суглоб крапля за краплею [5].

Наступне свідчення о подагрі міститься в книзі китайської медицини «Хуан Ді Ней Цзін» (100 рік до н.е.) де опис симптомів гострого подагричного

артриту [12]. Історично подагра вважалася переважно чоловічою хворобою. Той факт, що вона може також виникати у жінок був вперше відзначений у 54–68 рр. н.е. римським філософом Сенекою [7].

У I ст. до н.е. давньоримський лікар Авл Корнелій Цельс першим вказав на взаємозв'язок розвитку подагри з вживанням алкоголю та надмірним переїданням, а також описав пов'язані з нею порушення функції нирок. Його сучасник Светоній вперше назвав подагру «morbus divitum» – «хворобою багатів», вказуючи, що нею хворіють переважно представники найбільш багатих верств суспільства [6].

В античні часи вже був відомий характерний перебіг подагри. Так, давньогрецький лікар Аретей Каппадокійський в I ст. н.е. вельми точно описав гострий подагричний артрит та вказав на приступоподібний перебіг захворювання [6].

На спадковість в етіології подагри вперше вказував каппадокійський лікар Аретей вже в II ст. н.е. Потім у 150 році н.е. римський хірург та філософ Гален першим описав подагричний тонус та висловив думку, що виникнення подагри пов'язано з «нестриманістю, розбещеністю та спадковістю» [12]. У той час та протягом багатьох століть, подагра вважалася результатом нестримного способу життя [7]. Популярною в той час грецькою легендою була історія про те, що богиня Подагре народилася завдяки спокусі Афродіти Діонісієм (давньогрецьким богом вина) [3].

У Візантійській імперії лікарі в якості специфічного засобу від подагри почали використовувати пізньоцвіт осінній (*Cólchicum autumnále*) – трав'янисту цибулину отруйну рослину з родини *Colchicaceae*, завдяки вмісту в ній алкалоїду трополонового ряду – колхіцину [3, 5]. Перше його використання приписується в XI ст. н.е. візантійському лікарю Олександру Траллському [7]. Через століття в Візантію епоху ліки від подагри продовжували ґрунтуватися на екстрактах цієї рослини. Пізніше, лікарі в Англії також пропонували препарати на рослинній основі. Ніколас Калпепер в своїй роботі «Complete Herbal» (1653) описував препарати з меленого хрону (*Armorácia rusticána*) і яглиці звичайної (*Aegopódium podagrária*) для полегшення болювого синдрому при подагрі.

Надалі, протягом століть, дослідження подагри обмежувалися зазвичай лише докладним описом її клінічної картини. У науковій літературі того періоду продовжувалися дискусії та міркування на тему подагри, але відмінності між нею, артритом та ревматизмом ставали все менш чіткішими та все більш заплутаними, а кожен автор інтерпретував їх по-своєму. Наприклад, давньогрецький лікар Соран Ефеський розглядав подагру та ревматизм як

«гарячу» і «холодну» форми однієї хвороби. У той же період часу термін «подагра» в цілому широко використовувався для опису багатьох хронічних захворювань суглобів [6].

«Сучасна» історія подагри бере свій початок в XVII ст. та пов'язана з ім'ям англійського лікаря Томаса Сиденхема (Sydenham), який сам страждав від цієї хвороби. Він склав перший класичний опис гострого нападу подагри, а також описав її відмінності від ревматизму [6]. Проте справжні причини подагри на той час все ще залишалися невідомими. Однак у цей самий період були зроблені перші кроки до їх пізнання. У 1776 році шведський хімік Карл Вільгельм Шеєле (Scheele) виділив з конкрементів хворих нефролітіазом нову речовину [5]. У 1797 році англійський хімік Вільям Хайд Воластон, що страждав на подагру, виділив аналогічну хімічну сполуку з речовини подагричного тофуса власного вуха [6]. Спочатку речовина була названа «уролітична кислота». А в 1798 році французький хімік Антуан де Фуркруа (Fourcroy) визначив, що вона є компонентом сечі та вперше використав назву «сечова кислота». Сторіччям раніше, у 1679 році Антоні ван Левенгук, винахідник мікроскопа та один з піонерів мікроскопії зробив опис голчастої будови кристалів СК з подагричного тофуса на мікроскопічному рівні. Проте йому не вдалося визначити їх склад. Таким чином, вперше було доведено зв'язок між надмірним накопиченням в організмі СК та розвитком подагри [5]. П'ятдесят п'ять років по тому лікар і відомий антиквар Вільям Стаклі (Stukeley), який також страждав від подагри, описав кристали СК з тофуса ураженого суглоба. Вирішальний внесок у дослідження етіології та течії подагри зробив англійський фізіолог Альфред Гаррод (Garrod), який в 1848 році за допомогою мурексидної проби, а в 1859 році за допомогою лляної нитки, що була занурена в підкислену кров хворого подагрою, відкрив і вперше документально підтвердив факт ГУЕ при цьому захворюванні [6]. У своїй книзі «Природа і лікування подагри та ревматичної подагри» (1859) він написав: «Відкладення уратів можна розглядати як причину, а не наслідок подагричного запалення». Гаррод дав визначення подагрі як зовсім іншій патогномічній одиниці, відмінній від ревматоїдного артриту. Крім цього він висунув гіпотезу, що її причиною може бути збільшення продукування СК або зниження її виведення нирки. Він також припустив, подагричний артрит може бути наслідком відкладення кристалів СК всередині суглобів та, що подагра може бути спричинена «вродженими порушеннями метаболізму».

У 1898 році німецький хімік Еміль Фішер (Fisher) зміг довести, що пурини, які утворюються

при вживанні м'ясних продуктів і алкоголю, є основним джерелом СК в організмі людини [6]. Експериментальне підтвердження тверджень Гаррода прийшло в 1899 році від Фрейдвейлера (Freudweiler), який продемонстрував, що гострий подагричний артрит може бути викликаний внутрішньосуглобовими ін'єкціями мікрокристалів МУН, а також від Хиза (His), який в 1900 році показав формування подагричного тофуса після підшкірних ін'єкцій кристалів уратів. Дані цих експериментів ігнорувалися протягом більш як півстоліття до публікації у 1961 році статті Даниелем МакКарті (McCarty) і Джозефом Холландером (Hollander). У своїй роботі вони визначили роль уратів у розвитку гострого подагричного артриту шляхом виявлення кристалів МУН в синовіальній рідині хворих на подагру за допомогою поляризаційної мікроскопії [6]. Вони ж визначили, що гострий приступ подагричного артриту виникає внаслідок випадання в порожнину суглоба мікрокристалів МУН, що й призводить до гострої запальної реакції в синовіальній оболонці [6]. В цей же період Сігмільлер (Seegmiller) разом зі своєю дослідницькою групою довела, що ці кристали можуть викликати запальну реакцію. Ці дані зробили можливим уточнення патогенезу гострих нападів подагри та стали основою для виділення в ревматології нової групи захворювань, що отримала назву мікрокристалічних артритів [6].

Протягом решти XX століття дослідження подагри були спрямовані на вивчення її етіології, чинників ризику, процесів патогенезу, діагностики та лікування [6, 14]. Головним досягненням в профілактиці подагри в XX ст. став алопуринол – інгібітор ферменту ксантиндегідрогенази, яка обмежує вироблення СК в організмі. В даний час алопуринол є найбільш часто використовуваним препаратом, що знижує рівень СК. Проте ряд його недоліків зробив необхідною розробку нових препаратів. Так у квітні 2008 року фебуксостат (непуріновий інгібітор ксантиноксидоредуктази) був схвалений для вільного продажу під торговою назвою «Adenuric» та позиціонувався як лікарський препарат для терапії хронічної гіперурикемії у випадках, коли є накопичення депозитів уратів в тканинах. Фебуксостат став першим новим лікарським засобом від подагри за останні десятиліття, який одержала дозвіл на продаж [2].

Останні два десятиліття відіграють важливу роль у подальшому вивченні подагри. Вперше були прийняті рекомендації по діагностиці та лікуванню захворювання: в 2006 році рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) [16], потім Великобританії, Американської колегії ревматологів (ACR), в останні роки – міжнародні рекомендації, кілька національних рекомендацій в країнах

Європи (Італія, Португалія) [14]. У 2014 році ревізії були піддані рекомендації EULAR.

Заключення. З історією, що охоплює більше ніж 4500 років, подагра є одним з найдавніших ви-

знаних захворювань. Протягом останніх 50 років успіхи в розумінні причин і патофізіології ГУЕ та подагри призвели до розробки ефективних методів лікування.

References

1. Barskova VG. Khronicheskaya podagra: prichiny razvitiya, klinicheskiye proyavleniye, lecheniye. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010; 82: 64–8. [Russian]
2. Barskova VG, Nasonov.YeL. Febuksostat novyy preparat v terapii podagry. *Naukovo-praktichna revmatologiya*. 2011; 49: 52–8. [Russian]
3. Bhattacharjee S. A brief history of gout. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2009; 12: 61–3. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2009.01381.x>
4. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of Gout. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 143(7): 499-516. PMID: 16204163. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00009>
5. MacKenzie RC. Gout and Hyperuricemia: an Historical Perspective. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2015; 1: 119–30. <https://doi.org/10.1007/s40674-015-0012-9>
6. Marson P, Pasero G. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo*. 2011; 63(4): 199–206. PMID: 22303526. DOI: 10.4081/reumatismo.2011.199
7. Nuki G, Simkin AA concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis research & therapy*. 2006; 8 (Suppl 1): 51-9. PMID: 16820040. PMCID: PMC3226106. DOI: 10.1186/ar1906
8. Pascual E, Perdiguer M. Gout, diuretics and the kidney. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006; 65(8): 981–2. PMID: 16837492. PMCID: PMC1798242. DOI: 10.1136/ard.2005.049023
9. Polstyany AA. Sovremennyye predstavleniya o etiologii giperurikemii, kak patogeneticheskogo faktora razvitiya podagry. *Akual'ni problemi suchasnoi meditsini*. 2016; 2: 311–7. [Russian]
10. Polstyany AA. Podagra: istoricheskiy obzor. *Molodiy vcheniy*. 2016; 11(38): 90–3. [Russian]
11. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – a review. *Journal of Advanced Research*. 2017; 8(5): 495–511. PMID: 28748116. PMCID: PMC5512152. DOI: 10.1016/j.jare.2017.04.008
12. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010; 375(9711): 318–28. PMID: 19692116. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7
13. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010; 6(1): 30–8. PMID: 20046204. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.236
14. Yeliseyev MS. Algoritm diagnostiki i lecheniya podagry *RMZH*. 2015; 7: 410. [Russian]
15. Yershov V. *Charuyushchiy mir rakovin*. Moskva: Del'ta, 2005. 130 s. [Russian]
16. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. (ESCSIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65: 1301–11. PMID: 16707533. PMCID: PMC1798330. DOI: 10.1136/ard.2006.055251

УДК 616.1/4+616.7

ПОДАГРА: КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Полстяной А. А.

Резюме. На протяжении всего периода современной истории человечества, подагра, как заболевание, привлекала к себе внимание. Имеется обширный ряд причин, позволяющих назвать ее действительно «историческим» болезнью. Подагра известна человечеству с глубокой древности. С историей, насчитывающей более 4500 лет, она является одним из старейших признанных заболеваний. Среди всех ревматических заболеваний именно подагра в числе первых получила описание и на протяжении весьма длительного периода времени была наиболее известным заболеванием суставов. Однако причины ее возникновения и развития длительное время оставались неизвестными.

Подагра (острая подагра, возникающая в первом плюснефаланговом суставе) впервые была описана египтянами в 2640 г. до н.э., позже - признана Гиппократом в V в. На протяжении веков изучение подагры обычно ограничивалось подробным описанием ее клинической картины. «Современная» история подагры восходит к XVII веку и связана с именем британского врача Томаса Сиденхема, пострадавшего от этой болезни. Он сделал первое классическое описание острого приступа подагры, а также описал ее отличия от ревматизма. В 1776 году шведский химик Карл Вильгельм Шееле выделил новое вещество из образцов пациентов с нефролитиазом, а в 1798 году химик Антуан де Фуркрой определил, что это компонент мочи, и впервые использовал название «мочевая кислота». Решающий вклад в изучение этиологии подагры внес физиолог Альфред Гаррод, который в 1859 году впервые обнаружил и задокументировал факт гиперурикемии при этом заболевании. В 1898 году химик Эмиль Фишер смог доказать, что пурины,

произведенные с использованием мясных продуктов и алкоголя, являются основным источником мочевой кислоты в организме человека. Данные этих экспериментов игнорировались более полувека до публикации в 1961 году статьи Даниэля Маккарти и Джозефа Холландера. В своей статье они определили роль уратов в развитии острого подагрического артрита путем обнаружения кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости пациентов с подагрой с помощью поляризационной микроскопии. В течение оставшейся части XX века исследования подагры были направлены на изучение ее этиологии, факторов риска, патогенеза, диагностики и лечения.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, исторический обзор, история медицины.

UDC 616.1/.4+616.7

Gout: a Brief Historical Review

Polstyanoi A. A.

Abstract. Gout, as a disease, has attracted attention throughout the period of modern history of mankind, including not only doctors. There are a number of reasons why we can call it a "historic" disease. Gout has been known to mankind since ancient times. Among all the rheumatic diseases, it was one of the first to receive a description and for a long time it was the most commonly known joint disease. However, the real reasons for its occurrence have remained unknown for a long time.

The purpose of the study was to generalize historical data about gout and methods of its treatment, reasons for its origin, and the main symptoms.

Results and discussion. First identified by the Egyptians in 2640 B.C, podagra (acute gout occurring in the first metatarsophalangeal joint) was later recognized by Hippocrates in the fifth century B.C. The term is derived from the Latin word gutta («drop»), and referred to the prevailing medieval belief that an excess of one of the four «humors», which flow into a joint, causing inflammation and pain. Throughout history, gout has been associated with rich foods and alcohol. In the 1st century B.C. Ancient Roman physician Cornelius Celsus first pointed to the relationship between the development of gout and alcohol abuse and excessive overeating. For centuries, the study of gout was usually limited to a detailed description of its clinical picture. Any new knowledge about the disease for a very long time was missing. "Modern" history of gout dates back to the XVII century and is connected with the name of the British physician Thomas Sydenham, who suffered from the disease. He made the first classical description of an acute gout attack, and also described her differences from rheumatism. In 1776, the Swedish chemist Carl Wilhelm Scheele isolated a new substance from the specimens of patients with nephrolithiasis, and in 1798 chemist Antoine de Fourcroy determined that it was a component of urine and for the first time used the name "uric acid". The crucial contribution to the study of etiology of gout was made by the physiologist Alfred Garrod, who in 1859 discovered and documented for the first time the fact of hyperuricemia in this disease. In 1898, the chemist, Emile Fischer, was able to prove that purines produced by the use of meat products and alcohol are the main source of uric acid in the human body. In 1899, Freudweiler demonstrated that acute gouty arthritis may be caused by intracurrent injection of microcrystals of sodium monourate. Data from these experiments was ignored for more than half a century before the publication in 1961 of the article by Daniel McCarthy and Joseph Hollander. In their article, they determined the role of urates in the development of acute gouty arthritis by detecting sodium monourate crystals in the synovial fluid of gout patients using polarization microscopy. During the rest of the XX century research of gout was aimed at studying its etiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment.

Conclusion. With more than 4500 years history, gout is among the oldest recognized diseases. During the past 50 years advances in understanding the causes and pathophysiology of hyperuricemia and gout, have led to the development of effective therapies.

Keywords: gout, hyperuricemia, uric acid, historical review, history of medicine.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 11.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.038

УДК 616.716.8–002.1–002.36:615.84

Походенько-Чудакова И. О.^{1,3}, Кабанова А. А.^{2,3}

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОДОНТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ФЛЕГМОНАМИ ПРИЛЕЖАЩИХ КЛЕТЧАТОЧНЫХ ПРОСТРАНСТВ

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Витебский государственный медицинский университет»,
Витебск, Республика Беларусь

³ОО «Ассоциация оральных и челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь»,
Республика Беларусь

ip-c@yandex.ru.

В специальной литературе отсутствует описание механизма воздействия электрорефлексотерапии при разлитых инфекционно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области и шеи.

Цель работы – систематизировать сведения о механизме действия электрорефлексотерапии при разлитых инфекционно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области и шеи на основании собственных исследований и специальной литературы. Проведен анализ специальной литературы за период 10–15 лет.

Электрорефлексотерапия – один из оптимальных методов коррекции функционального состояния организма пациента с разлитым инфекционно-воспалительным процессом челюстно-лицевой области и шеи, обеспечивающий иммуномодулирующее, десенсибилизирующее, обезболивающее действие, нормализующий тонус вегетативной нервной системы.

Изложенный механизм реализации лечебного действия электрорефлексотерапии у пациентов с разлитыми инфекционно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области и шеи на основании результатов собственных исследований и анализа специальной литературы представляет собой основу для практического применения данного лечебного воздействия в реабилитации пациентов указанной категории, подтвержденную на основании принципов доказательной медицины.

Механизмы лечебного действия электрорефлексотерапии у пациентов с разлитыми инфекционно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области и шеи будут способствовать снижению показателей летальности, инвалидизации и повышению качества специализированной медицинской помощи населению.

Представленные в работе систематизированные и обобщенные сведения о механизмах реализации лечебного воздействия ЭРТ при разлитых инфекционно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области и шеи будут способствовать более широкому их внедрению в практическое здравоохранение, что позволит понизить летальность, показатели инвалидизации у пациентов данной категории, а, следовательно, повысить качество оказания специализированной медицинской помощи населению.

Ключевые слова: электрорефлексотерапия, механизм действия, инфекционно-воспалительный процесс, флегмона.

Введение. В странах СНГ, по данным различных авторов, лица с инфекционно-воспалительными процессами (ИВП) челюстно-лицевой области составляют до 50% пациентов отделений специализированных стационаров [7, 8, 25]. Пациенты с ИВП в соответствии с сообщениями европейских исследователей составляют около 30% от общего числа пациентов с хирургической патологией челюстно-лицевой области [32, 38]. Тяжелые осложнения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области по-прежнему остаются актуальной проблемой. Согласно статистическим данным в мире более 500000 пациентов ежегодно погибают от тяжелого сепсиса (более 1400 человек ежедневно) [34, 36]. Частота одонтогенных медиастинитов незначительна, средние показатели частоты ее констатации по миру составляют 0,30–1,78%, однако и они не имеют тенденции к снижению в течение последних лет [13, 39].

Каждый из указанных фактов, как и все они в совокупности убеждают в актуальности проблемы

одонтогенной инфекционно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области и шеи и свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения новых наиболее эффективных комплексных подходов к лечению и реабилитации пациентов с заболеваниями данной категории. Одним из путей повышения качества оказания помощи пациентам с воспалительными заболеваниями является использование в составе терапевтических схем рефлексотерапии (РТ).

В тоже время известно, что рефлексотерапия хорошо зарекомендовала себя при лечении как острых [4, 20, 21, 26], так и хронических [24] ИВП челюстно-лицевой области и шеи. Известен ряд публикаций, в которых приводится описание механизма реализации лечебного воздействия РТ при заболеваниях челюстно-лицевой области [17, 19], в том числе и при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях [9, 20].

Однако в доступной отечественной и зарубежной специальной литературе на текущий момент отсутствует стройная концепция описания механизмов реализации лечебного воздействия электрорефлексотерапии (ЭРТ) при разлитых ИВП челюстно-лицевой области и шеи, базирующаяся на принципиально новых современных данных морфологии, микробиологии, иммунологии, биохимии, составляющих основу патогенеза исследуемых заболеваний, подкрепленных принципами доказательной медицины, отвечающих современному уровню знаний по проблеме и на перспективу.

Цель работы – систематизировать и обобщить данные о механизмах лечебного воздействия электрорефлексотерапии при разлитых инфекционно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области и шеи на основании принципиально новых данных собственных исследований, сведений базовых руководств и современной специальной литературы.

Объекты и методы. Осуществлен анализ доступных источников отечественной и зарубежной специальной литературы за период 10-15 лет, базовых руководств, учебных пособий и монографий без срока давности, а также результатов собственных исследований, включающих принципиально новые сведения по исследуемой проблеме за последние 10 лет.

При анализе применены количественный, качественный, смешанный и описательный методы [27, 40].

Результаты. В основе механизма действия РТ лежит формирование дифференцированных афферентных потоков от рецепторов различных модальностей, расположенных в кожной проекции акупунктурных точек (АТ). Указанные афферентные потоки

изменяют функциональное состояние различных отделов центральной нервной системы (ЦНС), что приводит к изменению сенсорных порогов, возбудимости, психоэмоциональной и вегетативной реактивности, моторики мускулатуры, тонуса сосудов, иммунологического статуса, трофики тканей.

Согласно рефлексотерной (структурно-функциональной) теории, воздействие, оказываемое на кожную проекцию АТ инициирует ряд последовательных реакций, которые условно разделяют на местные, сегментарные и общие (системные). Каждая из этих реакций развивается при любом рефлексотерапевтическом воздействии на любую АТ [6, 29]. В тоже время ЭРТ должна планироваться после первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага и осуществляться в точном соответствии с фазами раневого процесса: экссудации и некроза, формирования и роста грануляционной ткани, эпителизации и формирования рубца [11].

При разлитых ИВП, непосредственно после выполнения хирургического вмешательства, когда применение ЭРТ начинают с отдаленных дистальных АТ, а раневой процесс соответствует фазе экссудации, преобладающим является третий уровень ответной реакции организма на рефлексотерапевтическое воздействие. Он развивается вследствие поступления афферентных сигналов от периферических рецепторов в надсегментарные структуры ЦНС (лимбико-ретикулярный комплекс, гипоталамус, гипофиз, ассоциативные зоны коры), которые осуществляют интегративные функции, обеспечивая взаимодействие различных систем мозга (моторных, сенсорных, вегетативных) при организации целостного адаптивного поведения, с вовлечением сложного комплекса нейромодальных, вегетативных и эмоциональных реакций [15]. Доказано, что в результате рефлексотерапевтических воздействий изменяются функциональные связи между нейромедиаторами в самих цитоструктурах, а также между ними и между структурами различных органов [14]. Важная роль отводится соединительной ткани, которая, поглощая нейротрансмитеры, выполняет функцию специфической сигнальной системы, аморфное вещество при этом функционирует транслятор информации. Нейроаминное звено механизма РТ соединяет иммунную, нервную и эндокринную системы, слаженная работа которых поддерживает гомеостаз и жизнедеятельность организма [23]. Полученные данные подтверждают гипотезу нейрогормональных механизмов РТ, обеспечивающих сочетанный контроль боли и иммунитета, и ее участие в стимуляции секреции ряда нейропередатчиков, включая гистамин [2, 12].

Установлен нейропротективный эффект РТ: повышение содержания допамина в коре головного мозга и гиппокампе способствует снижению объема церебральной атрофии, увеличение содержания соматостатина и аргининового вазопрессина в гиппокампе способствует улучшению мнестических способностей у крыс. При моделировании острой ишемии мозга у данного экспериментального объекта рефлексотерапия уменьшает размеры ишемического очага, ингибирует усиленную выработку фибриллярного белка в астроглии ишемизированной мозговой ткани; улучшает нейропластичность в зоне пенумбры за счет регуляции экспрессии белка эфрина-А5 и укрепления цитоскелета отростков нейронов, санирует спинномозговой ликвор [22]. Сочетанное воздействие на акупунктурные точки заднесрединного меридиана улучшает память, восприятие, ориентацию, быстроту реакции, работу сфинктеров, улучшает сон, добавление лингвистических занятий в сочетании с иглоукалыванием достоверно эффективнее улучшает речевую функцию и качество жизни пациентов после сосудистой катастрофы, чем проведение логопедических занятий. Эти данные подтверждают целесообразность использования РТ для восстановления двигательных и чувствительных функций, и когнитивной реабилитации пациентов после инсульта. Рефлексотерапия способна изменять состав нейромедиаторов головного мозга, посредством увеличения уровня активности ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы в гиппокампе и снижения оксидативного стресса. Нейропротективный эффект РТ заключается также в снижении высвобождения оксида азота (NO) и модулировании активности фермента NO-синтазы, то есть влиянии на продукцию и элиминацию свободных радикалов [33].

После завершения очищения раны начинается активный рост грануляционной ткани. Рефлексотерапевтическое воздействие начинают включением АТ, расположенных в челюстно-лицевой области. В данный период основную роль берет на себя сегментарный уровень ответной реакции. Его обуславливают естественные сомато-висцеральные рефлексy, проявляющиеся изменениями функционального состояния органов и тканей – «мишеней», иннервируемых из того же сегмента спинного мозга, что и участок поверхностных тканей, соответствующий активной точке, подвергнувшейся воздействию. Большинство передаточных нейронов дорсальных рогов спинного мозга связаны с большим числом как соматических, так и висцеральных нервных волокон, и сигналы кожных ноцицепторов, поступившие в соответствующие сегменты, переключаются там на соматические и

вегетативные эфферентные волокна, достигая внутренних органов, сосудов и мышц. На этом уровне может реализовываться эффект акупунктурной анальгезии, что позволяет быстрее купировать явления воспалительной контрактуры и способствует восстановлению функции [18]. Данный эффект основан на механизме взаимного подавления сигналов, поступающих по соматическим и висцеральным волокнам. При воздействии на АТ происходит конкуренция болевых (ноцицептивных) сигналов, поступающих по тонким миелинизированным и немиелинизированным волокнам, с болевыми сигналами, поступающими по толстым миелиновым волокнам, за возможность возбудить общий передаточный нейрон [37].

На современном этапе определены нейрофизиологические механизмы электростимуляционной анальгезии, в основе которой лежит активация эндогенных механизмов контроля боли [1, 3]. Предполагается, что обезболивание наступает вследствие пресинаптического торможения первичных ноцицептивных афферентов на уровне задних рогов спинного мозга (механизм «воротного контроля»), а также постсинаптического торможения релейных ноцицептивных нейронов на уровне супрасегментарных отделов антиноцицептивной системы (центральная анальгезия). В возникновении рефлекторной анальгезии ведущее значение принадлежит участию основных нейромедиаторных подсистем мозга – опиоидергической, серотонинергической и адренергической [30, 31]. Это позволяет в значительной мере сократить применение анальгетических лекарственных средств на данном этапе.

ЭРТ способствует высвобождению эндорфинов в спинномозговую жидкость, селективно индуцирует высвобождение энкефалинов и динорфинов у экспериментальных животных и у людей. Очевидно, что положительное влияние данного метода на настроение, поведение, обучение и память опосредовано именно этим влиянием [22].

С началом фазы эпителизации и формирования рубца рефлексотерапевтическое воздействие переносится в непосредственную близость к заинтересованным участкам челюстно-лицевой области и шеи. В указанный период превалирующим становится первый (местный или локальный) уровень ответной реакции организма. ЭРТ позитивно влияет на микроциркуляцию тканей, способствуя улучшению микрореологических показателей, таких как деформируемость эритроцитов. Более интенсивный обмен веществ в зоне воспаления приводит к уменьшению отека, снижению концентрации медиаторов воспаления, что создает оптимальные условия для течения фазы эпителизации

и формирования рубца [5]. Кожа в проекции АТ отличается от участков, находящихся рядом как по биофизическим, так и по ряду морфологических параметров. Информация с точек передается на корреспондирующую их часть сомато-висцеральной системы. Многие АТ обладают иммуномодулирующим эффектом, при воздействии методами акупунктуры изменяется уровень иммуноглобулинов, активность Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, макрофагов [35]. Данный механизм может реализовываться как на локальном, так и на системном уровне. В проведенных клинико-лабораторных исследованиях доказано, что РТ способствует нормализации показателей резистентности ротовой жидкости пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей. Локальное действие проявляется в снижении уровня цитокинов γ -ИФ, ИЛ-8, ФНО- α , активности миелопероксидазы в ротовой жидкости пациентов данной категории.

ЭРТ является одним из оптимальных методов коррекции функционального состояния организма пациента с разлитым ИВП челюстно-лицевой области и шеи. Это обусловлено тем, что посредством многоуровневого и многофакторного ответа на раздражение кожной проекции АТ она оказывает иммуномодулирующее, десенсибилизирующее, обезболивающее действие, нормализует тонус вегетативной нервной системы. При этом электро-рефлексотерапия не только способствует поддержанию гомеостаза, но и стимулирует различные формы адаптивной деятельности организма, ее можно рассматривать как перспективное средство

профилактики развития иммунодепрессивного состояния [16, 28]. ЭРТ оказывается способной обеспечить комбинированное влияние на структуры тимусной дольки и селезенки, затрагивая не только гуморальный, но и клеточный иммунитет и стимулируя взаимодействие аминокислотосодержащих структур этих двух органов иммуногенеза [10]. Результаты наших собственных исследований показали, что ЭРТ способствует нормализации уровней субпопуляций Т-лимфоцитов, снижению содержания в сыворотке крови иммунных комплексов, повышению фагоцитарного индекса.

Заключение. Изложенный механизм реализации лечебного действия ЭРТ у пациентов с различными инфекционно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области и шеи на основании результатов собственных исследований и анализа специальной литературы представляет собой основу для практического применения данного лечебного воздействия в реабилитации пациентов указанной категории, подтвержденную на основании принципов доказательной медицины.

Перспективы исследования. Представленные в работе систематизированные и обобщенные сведения о механизмах реализации лечебного воздействия ЭРТ при разлитых инфекционно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области и шеи будут способствовать более широкому их внедрению в практическое здравоохранение, что позволит понизить летальность, показатели инвалидизации у пациентов данной категории, а, следовательно, повысить качество оказания специализированной медицинской помощи населению.

References

1. Vlasov AA, Gubernatorova EV, Rjavkin SJu. Dinamicheskaja jelektronejrostimuljacija v lechenii boevykh sindromov (nejrofiziologicheskie i klinicheskie obosnovanija) (Obzor literaturnykh dannyh) [Dynamic electroneurostimulation in the treatment of combat syndromes (neurophysiological and clinical studies) (review of literature data)]. *Saratov J of Med Sci Res.* 2013; 10: 25-8. [Russian]
2. Gur'janova EA. Reakcija transmitternyh sistem refleksogennyh zon kozhi cheloveka na akupunkturu [The reaction of the transmitter systems of reflexogenic zones of human skin to acupuncture]. *Med and Educat in Siberia.* 2010; 6: 8. [Russian]
3. Durinjan RA, Reshetnjak VK, Bragin EO. Nejrofiziologicheskie i nejrohimicheskie mehanizmy reflektornoj analgezii [Neurophysiological and neurochemical mechanisms of reflex analgesia]. *Sensornye sistemy, sensornoe vzaimodejstvie, protezirovanie* [Sensory systems, sensory interaction, prosthetics]. Leningrad: Science. 1983; 110-20. [Russian]
4. Zhegalina NM, Svetlakova EN. Primenenie dinamicheskoy jelektronejrostimuljatsii v kompleksnom lechenii zabolevanij parodonta [Application of dynamic electroneurostimulation in complex treatment of periodontal diseases]. *Ural Med J.* 2008; 10: 81-5. [Russian]
5. Zivenko AV, Pohodenko-Chudakova IO, Zivenko EA. Ocenka vlijaniya akupressury na kriterii jesteticheskogo sostojaniya posleoperacionnogo rubca v cheljustno-licevoj oblasti [Assessment of the influence of acupressure on the criteria of aesthetic state of the postoperative scar in the maxillofacial region]. *Military Med.* 2007; 4 (5): 67-8. [Russian]
6. Karimova GM, Usakova NA. *Atlas i rukovodstvo po refleksoterapii* [Atlas and handbook to reflexology]. Moscow: Soviet sport; 2013. 145 s. [Russia]
7. Karpov SM, Mosienko EM. Immunologicheskaja reaktivnost' u bol'nyh s ostrymi odontogennymi vospalitel'nymi zabolevanijami [Immunological reactivity in patients with acute odontogenic inflammatory diseases]. *Clin Neurology.* 2009; 2: 3-5. [Russian]

8. Bajrikov IM, Monakov VA, Savel'ev AL, Monakov DV. Klinicheskij analiz zaboлеваemosti odontogennymi flegmonami cheljustno-licevoj oblasti, po dannym otdelenija cheljustno-licevoj hirurgii klinik Samarskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Clinical analysis of the incidence of odontogenic phlegmon of the maxillofacial region, according to the department of maxillofacial surgery clinics of Samara State Medical University]. *Inter J of Appl and Basic Res.* 2014; 11: 100-4. [Russian]
9. Pohoden'ko-Chudakova IO, Chudakov OP, Zhavoronok SV, Barmuckaja AZ, Kabanova SA, Kabanova AA, et al. *Klinicheskoe rukovodstvo: diagnostika, prognozirovanie i lechenie tjazhelyh oslozhnenij infekcionno-vospalitel'nyh processov cheljustno-licevoj oblasti i shei* [Clinical handbook: diagnosis, prognosis and treatment of severe complications of infectious-inflammatory processes of maxillofacial area and neck]. Ed by IO Pohoden'ko-Chudakova. Minsk: Publishing Center of BSU; 2016. 398 s. [Russian]
10. Krotkova OS. Ocenka vlijanija akupunktury na struktury limfoidnyh organov [Evaluation of the effect of acupuncture on the structure of the lymphoid organs]. *Internat J of Appl and Basic Res.* 2012; 1: 29-30. [Russian]
11. Kuzina MP, Kostjuchenko BM. *Rany i ranevaja infekcija* [Wounds and wound infection]. Moscow: Medicina; 1981. 687 s. [Russian]
12. Limanskij JuP, Guljar SA, Samosjuk IZ. Nauchnye osnovy akupunktury [Scientific basis of acupuncture]. *Reflexology.* 2007; 2: 59-71. [Russian]
13. Lishov EV, Kharitonov AA, Putinsev AM. Osobennosti hirurgicaleskogo lechenija anajeolbnyh infekcij glubokih prostranstv shei, oslozhnjonnnyh mediastinitom [Surgical treatment of anaerobic deep neck infection complicated by mediastinitis]. *Acta Biomed Sci.* 2017; 6: 130-3. [Russian] doi: 10.12737/atcale_5a0a8b9552aa85.61732968
14. Ljubovceva LA, Ljubovceva EV, Gur'janova EA, Golubcova NN, Moskovskij AV. Mestnaja reguljacija organov bioamino-soderzhashhimi kletkami [Local regulation of organs with bioamine cells] *Morfology.* 2009; 4: 91. [Russian]
15. Nikolaev NA. *Central'nye mehanizmy akupunktornoj terapii* [Central mechanisms of acupuncture therapy]. Riga; 1998. 112 s. [Russian]
16. Mitronin AV, Carev VN, Jasnikova EJ, Cherdzhieva DA. Osobennosti kontaminacii jekosistemy kornevyh kanalov na jetapah jendodonticheskogo lechenija ostrogo periodontita [Peculiarities of root canal ecosystem contamination during endodontic treatment of acute periodontitis]. *Endodontiya Today,* 2008; 1: 26-32. [Russian]
17. Pohodenko-Chudakova IO. Mehanizmy prjamogo i oposredovannogo vozdejstvija akupunktury na nejro-motornuju funkciju mimicheskoy muskulatury lica u pacientov s travmaticheskim povrezhdeniem perifericheskikh vetvej n. facialis [Mechanisms of direct and indirect impact of acupuncture on neuro-motor function of facial muscles in patients with traumatic injury of peripheral branches of n. facialis]. *Med J.* 2010; 1: 73-4. [Russian]
18. Pohodenko-Chudakova IO, Kazakova YM. Mehanizmy realizacii lechebnogo vozdejstvija akupunktury u bol'nyh s odontogennymi abscessami cheljustno-licevoj oblasti [Mechanisms of realization of therapeutic effect of acupuncture in patients with odontogenic abscesses of maxillofacial area]. *Modern Dent.* 2009; 1: 27-30. [Russian]
19. Pohodenko-Chudakova IO, Shevela TL. Mehanizmy realizacii pozitivnogo vlijanija refleksoterapii na processy osteointegracii v sisteme cheljust' – dental'noj implantat [Mechanisms of realization of the positive influence of reflexotherapy on the processes of osseointegration in the jaw-dental implant system]. *Stomatolog.* 2012; 3: 24-36. [Russian]
20. Pohodenko-Chudakova IO, Kazakova YM. *Refleksoterapija v kompleksnom lechenii odontogennyh abscessov cheljustno-licevoj oblasti: monografija* [Reflexotherapy in complex treatment of odontogenic abscesses of maxillofacial area: monograph]. Minsk: Publishing Center of BSU; 2011. 133 s. [Russian]
21. Ibragimova LK, Abbasova RA, Alizade AR, Gusejnova RN, Alieva GV. Primenenie apparata DiaDJeNS v kompleksnom lechenii al'veolita [The use of DiaDENS in the complex treatment of alveolitis]. *Young Sci.* 2017; 14: 227-30. [Russian]
22. Razumov AN, Mel'nikova EA. Patogeneticheskoe obosnovanie jeffektivnosti refleksoterapii v reabilitacii bol'nyh s kognitivnymi rasstrojstvami [Pathogenetic rationale for the effectiveness of reflexology in the rehabilitation of patients with cognitive disorders]. *Questions of balneology, physiotherapy and medical physical culture.* 2014; 1: 44-56. [Russian]
23. Vasilenko AM, Radzievskij SA, Agasarov LG, Bugaev SA. Refleksoterapija v formate vosstanovitel'noj mediciny [Reflexology in the format of restorative medicine]. *Questions of balneology, physiotherapy and medical physical culture.* 2013; 1: 32-8. [Russian]
24. Surin AV, Pohodenko-Chudakova IO. Sravnitel'naja ocenka izmenenij biohimicheskikh pokazatelej rotovoj zhidkosti pacientov s hronicheskim odontogennym sinusitom pri standartnom lechenii i pri ispol'zovanii jelektrorefleksoterapii [Sravnitel'naya assessment of changes of biochemical parameters of oral liquid of patients with chronic odontogeny system in the standard treatment and the use of electroreflexotherapy]. *Ukr J of Med, Biolog and Sport.* 2019; 1(17): 207-13. [Russian] doi: 10.26693/jmbs04.01.207
25. Ter-Asaturov GP. Nekotorye voprosy patogeneza odontogennyh flegmon [Some issues of the pathogenesis of odontogenic phlegmon]. *Stomatology.* 2005; 1: 20-7. [Russian]
26. Ualieva GJe. Vlijanie aurikul'jarnoj refleksoterapii na klinicheskoe techenie ostrogo paratonzillita pri konservativno-hirurgicheskom lechenii [The influence of auricular reflexotherapy on the clinical course of acute paratonsillitis in conservative surgical treatment]. *Rus Otorhinolaryngology.* 2003; 3: 183-6. [Russian]
27. Kholmatova KK, Kharkova OA, Grijbovski AM. Classification of scientific research in health care [Types of research in health sciences]. *Human Ecol J.* 2016; 1: 57-64. [Russian]

28. Trigolos NN, Firsova IV, Makedonova JuA, Ergieva SI. Hronicheskaja infekcii polosti rta kak faktor riska prezhdevremennyh rodov i nizkogo vesa ploda [Chronic oral infections as a risk factor for preterm labor and low fetal weight]. *Basic Res.* 2013; 1: 85-8. [Russian]
29. Shapkin VI. *Refleksoterapija: prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej* [Reflexology: a practical handbook for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 640 s. [Russian]
30. Shugajlov IA. *Obezbolivanie i neotlozhnaja pomoshh' pacientam v stomatologicheskoy praktike: lekicii* [Anesthesia and emergency care for patients in dental practice: lectures]. Moscow: Rus. Med. Academy of Postgraduate Educat; 2003. 162 s. [Russian]
31. Jakupov RA. Jelektrostimuljacionnaja refleksoterapija [Electrostimulation reflexology]. *Alternative Medicine.* 2005; 1: 9-12. [Russian]
32. Mehra H, Gupta S, Gupta H, Sinha V, Singh J. Chronic suppurative osteomyelitis of mandible: a case report. *Cranio-maxillofac. Trauma Reconstr.* 2013; 3: 197-200. PMID: 24436759. PMCID: PMC3773067. doi: 10.1055/s-0033-1343781
33. Qian XP, Xu F, Song JL, Zhao JH. Influence of different frequencies of acupuncture on therapeutic effect in patients with cerebral infarction 31 at convalescence. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2009; 1: 7-9. PMID: 19186713
34. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 49-62. PMID: 11307370. <https://doi.org/10.1007/PL00003797>
35. Jong MS, Hwang SJ, Chen FP. Effects of electro-acupuncture on serum cytokine level and peripheral blood lymphocyte subpopulation at immune-related and non-immune-related points. *Acupunct Electrother Res.* 2006; 1-2: 45-59. PMID: 17063830. <https://doi.org/10.3727/036012906815844337>
36. Majesci JA, Alexander JW. Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 1983; 6: 784-7. PMID: 6344676. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(83\)90140-X](https://doi.org/10.1016/0002-9610(83)90140-X)
37. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science.* 1965; 3699: 971-9. PMID: 5320816. <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
38. Götz C, Reinhart E, Wolff KD, Kolk A. Oral soft tissue infections: causes, therapeutic approaches and microbiological spectrum with focus on antibiotic treatment. *J Cranio-Maxillo-Fac Surg.* 2015; 9: 1849-54. PMID: 26358301. doi: 10.1016/j.jcms.2015.08.002
39. Pappa H, Jones DC. Mediastinitis from odontogenic infection. A case report. *Br Dent J.* 2005; 9: 547-8. PMID: 15895047. doi: 10.1038/sj.bdj.4812302
40. Patton MQ. *Qualitative research and evaluation methods: Integrating Theory and Practice.* London: SAGE Publications; 2014. 832 p.

УДК 616.716.8–002.1–002.36:615.84

МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНОГО ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ОДОНТОГЕННИМ ОСТЕОМІЄЛИТОМ ЩЕЛЕПИ, УСКЛАДНЕНИМ ФЛЕГМОНАМИ ПРИЛЕГЛИХ КЛІТКОВИННИХ ПРОСТОРІВ

Походенько-Чудакова І. О., Кабанова А. А.

Резюме. У спеціальній літературі відсутній опис механізму впливу електрорефлексотерапії при розлитих інфекційно-запальних процесах щелепно-лицевої ділянки і шиї.

Мета роботи – систематизувати відомості про механізм дії електрорефлексотерапії при розлитих інфекційно-запальних процесах щелепно-лицевої ділянки та шиї на підставі власних досліджень та спеціальної літератури. Проведено аналіз спеціальної літератури за період 10-15 років.

Електрорефлексотерапія – один з оптимальних методів корекції функціонального стану організму пацієнта з розлитим інфекційно-запальним процесом щелепно-лицевої ділянки і шиї, що забезпечує імунomodуючу, десенсибілізуючу, знеболювальну дію, нормалізує тонус вегетативної нервової системи.

Викладений механізм реалізації лікувальної дії електрорефлексотерапії у пацієнтів з розлитими інфекційно-запальними процесами щелепно-лицевої ділянки та шиї на підставі результатів власних досліджень і аналізу спеціальної літератури являє собою основу для практичного застосування даного лікувального впливу в реабілітації пацієнтів зазначеної категорії, підтверджену на підставі принципів доказової медицини.

Механізм лікувальної дії електрорефлексотерапії у пацієнтів з розлитими інфекційно-запальними процесами щелепно-лицевої ділянки та шиї будуть сприяти зниженню показників летальності, інвалідизації та підвищенню якості спеціалізованої медичної допомоги населенню.

Представлені в роботі систематизовані і узагальнені відомості про механізми реалізації лікувальної дії електрорефлексотерапії при розлитих інфекційно-запальних процесах щелепно-лицевої ділянки та шиї сприятимуть більш широкого їх впровадження в практичну охорону здоров'я, що дозволить знизити

летальність, показники інвалідизації у пацієнтів даної категорії, а, отже, підвищити якість надання спеціалізованої медичної допомоги населенню.

Ключові слова: електрорефлексотерапія, механізм дії, інфекційно-запальний процес, флегмона.

UDC 616.716.8–002.1–002.36:615.84

**Mechanisms of Realization of Electroacupuncture Therapeutic Effects
in Patients with Acute Mandible Odontogenic Osteomyelitis Complicated
with Phlegmon of Adjacent Cellular Spaces
Pohodenko-Chudakova I. O., Kabanova A. A.**

Abstract. The problem of odontogenic infectious and inflammatory processes of the maxillofacial area and neck indicates the need to develop and implement new most effective approaches to the treatment and rehabilitation of patients with diseases of this category.

Acupuncture is well established in the treatment of acute and chronic inflammatory processes in the maxillofacial-area. In the special literature there is no description of the mechanism of electroacupuncture therapeutic effects in the spilled inflammatory processes in maxillofacial region and neck based on new data of morphology, microbiology, immunology, biochemistry which form the basis of the pathogenesis of the studied diseases, supported by the principles of evidence-based medicine that meet the current level of knowledge about the problem.

The purpose of the work was to systematize and summarize the data on the mechanism of electroacupuncture therapeutic effects in the spilled infectious and inflammatory processes of the maxillofacial region and neck on the basis of fundamentally new data of their own research, basic guidelines and modern literature.

Material and methods. We analyzed available sources of domestic and foreign literature for the period of 10-15 years, basic manuals, textbooks and monographs without limitation period as well as the results of their own research including fundamentally new information on the studied problem over the past 10 years. Quantitative, qualitative, mixed and descriptive methods were used in the analysis.

Results and discussion. Electroacupuncture is one of the best methods of correcting the functional state of the patient's body with spilled inflammatory processes of the maxillofacial area and neck. This is due to the fact that by means of a multi-level response to irritation of the skin projection of acupuncture points, it has an immunomodulatory, desensitizing, and analgesic effect, normalizes the tone of the autonomic nervous system. At the same time, electroacupuncture not only helps to maintain homeostasis, but also stimulates various forms of adaptive activity of the body, it can be considered a promising means of preventing the development of immunosuppressive state. It normalizes the levels of subpopulations of T-lymphocytes, helps to reduce the content of serum immune complexes, increase the phagocytic index.

Conclusions. The mechanism of implementing the therapeutic effect of electroacupuncture in patients with spilled infectious and inflammatory processes of the maxillofacial region and neck on the basis of the results of their own research and analysis of special literature is the basis for the practical application of this therapeutic effect in the rehabilitation of patients of this category, confirmed by the principles of evidence-based medicine.

The generalized information about the mechanisms of electroacupuncture therapeutic effects in the spilled inflammatory processes maxillofacial area will contribute to their wider implementation in practical health care which will reduce mortality, disability rates in patients of this category and consequently improve the quality of specialized medical care.

Keywords: electroacupuncture, mechanism of action, infectious-inflammatory process, phlegmon.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 11.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.045

UDC 57.012:616.36:616-056.52(048.8)

Prymachenko V. I.

CHANGES IN THE STRUCTURE OF THE LIVER DURING OBESITY (LITERATURE REVIEW)

Bogomolets National Medical University, Department of Human Anatomy, Kyiv, Ukraine

valentinaanatom@icloud.com

The article analyses scientific literature on the actual problem of medical science of the present concerning study and analysis of structural and functional changes in the liver during obesity. One of the most common chronic liver diseases in the modern world is non-alcoholic fatty liver disease which becomes a pandemic on the background of obesity. Data of researches of domestic and foreign scientists about non-alcoholic fatty liver disease represent important evidence of significant structural changes in the liver at different levels of organ organization (organ, tissue, cell, and molecule). The results of scientists' researches point at the fact that 75% of patients with obesity have non-alcoholic fatty liver disease. Almost all the patients have non-alcoholic fatty liver disease during the morbid obesity which is one of the most common liver diseases all over the world and gets the status of the pandemic one nowadays. Pathogenetic mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development are complicate enough and still are the question for scientists to be discussed. Non-alcoholic fatty liver disease is the main hepatic demonstration of the metabolic syndrome and has close connection to the obesity and to the insulin resistance. Obesity leads to changes in the structural organization of the liver which affect on its functional state and metabolic processes. Non-alcoholic fatty liver disease combines several pathological statuses, fatty steatosis or fatty liver dystrophy which has mostly benign character, non-alcoholic steatohepatitis, which is characterized with the progress to the liver fibrosis, and then to the liver cirrhosis, moreover cirrhosis passes into the hepatocellular carcinoma. Many researchers are trying to find the pathological, genetic and morphological features of non-alcoholic liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis during obesity. They are two morphological features or stages of disease: steatosis and steatohepatitis are mentioned in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Morphologists are still using such terms as "fatty liver dystrophy", "fatty liver", "fatty liver degeneration" and other ones in order to determine two possible forms as stages of disease: steatosis and steatohepatitis. Fatty liver disease is characterized with the fatty

scurf in the liver, which leads to the failure of the normal development of hepatocytes. Healthy cells are replaced by the products of the fat exchange (metabolism) and the liver stops its biological functioning. This stage is called liver steatosis and is characterized by the fatty dystrophy of the liver cells. Liver steatosis is the histological indication of non-alcoholic fatty liver disease, development of which one is characterized with the insulin resistance, hyperinsulinism and increased quantity of the liberal fatty acids. The high concentrations of the liberal fatty acids in conditions of the insulin resistance are the main mechanism of forming the steatosis among people with non-alcoholic fatty liver disease. This regularity is confirmed by the results of the clinic and laboratory researches. Accumulation of the certain percent of lipids in the liver cells leads to the appearance of the second stage of the fatty disease – steatohepatitis, which is characterized with the inflammatory processes in the liver and with the necrosis of hepatocytes. The professional literature mentions that investigating the liver biopsy in the conditions of experimental model of non-alcoholic fatty liver disease we can indicate the apoptosis of hepatocytes and expressive changes of the structure and form of hepatocytes (phenomenon of polymorphism). The following factors can cause appearance of the steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease: obesity, endogenous disorders of the lipid and carbohydrate metabolism, metabolic failures, the syndrome of malabsorption, medication use etc.

The third (the last) stage is characterized with the replacing of the liver cells by cells of the connective tissue. Respectively, we can watch the development of fibrosis and later – cirrhosis, so the liver loses its main functions.

In the professional editions researchers point at the fact that non-alcoholic fatty liver disease appeared due to the bacterial growth in the small intestine. Oxidative liver stress could depend not only on the high concentration of circulating liberal fatty acids during obesity, but also on the high concentration of endotoxins on the background of disbiotic violations being characteristic features of the syndrome of enormous

bacterial growth. Increasing the amount of circulating endotoxins in the portal blood activates the liver Kupfer's cells which lead to the appearance of anti-inflammatory cytokines and chemokines which are the substrate of the inflammatory component of steatosis transformation during non-alcoholic steatohepatitis and induction of fibrogenesis. The study of pathogenetic mechanisms for the development of non-alcoholic fatty liver disease, the classification of risk factors, criteria of diagnosis, estimation of the prognosis of the course of the disease are important for the search and substantiation of effective methods of prevention and treatment.

Keywords: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, metabolic syndrome, fatty dystrophy.

Introduction. Obesity is one of the most important factors, which is connected to the non-alcoholic fatty liver disease (hereinafter – NAFLD). Metabolic syndrome belongs to those diseases which occur due to obesity, and the main hepatic demonstration of this syndrome is NAFLD. The results of scientific researches point at the fact that 75% of patients with obesity have NAFLD. Almost all the patients during the morbid obesity also have NAFLD which nowadays is one of the most common liver diseases all over the world and gets the status of the pandemic one [9, 12, 13, 24]. Pathogenetic mechanisms of NAFLD development are complicated even nowadays and they are still incomprehensible and discussed by scientists. NAFLD is the main hepatic demonstration of the metabolic syndrome and has close connection to the obesity and to the insulin resistance. Obesity is mostly connected to the illnesses of hepatobiliary tract. Those maladies are quiet spread and are associated with the signs of atherogenic dyslipidemia and morphological and functional changes of liver which ones are characteristics of the steatohepatitis [7]. Scientists set up the higher prevalence the cardiovascular diseases among those patients who has NAFLD, so quantitative indicators of mentioned patients among patients with steatosis and non-alcoholic steatohepatitis increase in 4 and more times. Wherein the level of mortality from cardiovascular diseases in the group of non-alcoholic steatohepatitis is above the level of mortality from liver diseases and is respectively 36% against 6.8% [14, 27, 39]. Epidemiologic researches data pointed at the tendency of raising the amount of patients at the age of 50 and more in two times [5, 6]. The main risk factors among those patients are: the metabolic syndrome, the abdominal obesity, hypertriglyceridemia (up to 46% when the norm is 5%), and arterial hypertension. NAFLD combines several pathological statuses, fatty steatosis or fatty liver dystrophy which has mostly benign character, non-alcoholic

steatohepatitis (hereinafter – NASH), which is characterized with the progress to the liver fibrosis, and then to the liver cirrhosis, moreover cirrhosis passes into the hepatocellular carcinoma [13, 26, 32, 33, 34, 35, 36]. A number of authors pointed at the fact that NASH increases the risk of forming the liver cirrhosis and the liver failure. We are often to differ the NAFLD from the alcoholic fatty liver disease (hereinafter – AFLD), which has the same stages but other causes and quick development of pathological process [8, 9, 31, 40].

NAFLD has a tendency to grow its prevalence all over the world and one of the acute questions is its rather diagnostics and effective methods of treatment [8, 9].

There is lack of information on the topic of pathogenetic mechanisms of development of steatohepatosis during obesity.

Analytical literature review. Histological changes of liver were described for the first time by J. Ludwig in 1980. Learning of pathological and genetic mechanisms of NAFLD development during obesity is an actual problem of the nowadays. Many researchers are trying to find the pathological, genetic and morphological features of non-alcoholic liver steatosis (hereinafter – NALS) and NASH during obesity. They are two morphological features or stages of disease: steatosis and steatohepatitis are mentioned in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [22]. Morphologists are still using such terms as "fatty liver dystrophy", "fatty liver", "fatty liver degeneration" and other ones in order to determine two possible forms as stages of disease: steatosis and steatohepatitis [2, 3, 18, 25, 26]. The number of researches pointed at the fact that NAFLD at the stage of NASH can progress to the cirrhotic stage (cirrhosis and hepatocellular carcinoma) [2, 3, 37, 38].

Fatty liver disease is characterized with the fatty scuffs in the liver, which leads to the failure of the normal development of hepatocytes. Healthy cells are replaced by the products of the fat exchange (metabolism) and the liver stops its biological functioning. This stage is called liver steatosis and is characterized by the fatty dystrophy of the liver cells. Liver steatosis is the histological indication of NAFLD, development of which one is characterized with the insulin resistance, hyperinsulinism and increased quantity of the LFA. The high concentrations of the LFA in conditions of the insulin resistance are the main mechanism of forming the steatosis among people with NAFLD. This regularity is confirmed by the results of the clinic and laboratory researches [10, 20, 21, 28, 32].

Accumulation of the certain percent of lipids in the liver cells leads to the appearance of the second

stage of the fatty disease – steatohepatitis, which is characterized with the inflammatory processes in the liver and with the necrosis of hepatocytes. Professional literature writes that we can indicate the apoptosis of hepatocytes and expressive changes of the structure and form of hepatocytes (phenomenon of polymorphism) by investigating the liver biopsy in the conditions of experimental model of NASH. The causes of appearance of the steatohepatitis and NASH can be found in different factors: obesity, endogenous disorders of the lipid and carbohydrate metabolism, metabolic failures, the syndrome of malabsorption, medication use etc.

The third (the last) stage is characterized with the replacing of the liver cells by cells of the connective tissue. Respectively, we can watch the development of fibrosis and later cirrhosis, so the liver loses its main functions [2, 16].

In the pathogenesis of NAFLD the main hypothesis is the theory of "two kicks" [10, 16]. It was proposed by Day and his co-authors in 1988. First of, certain amount of lipids accumulates in hepatocytes and admission of LFA increases. The high concentration of LFA oppresses the density of hepatocytes to insulin and leads to insulin resistance which is the cause of failure of lipid and carbohydrate metabolism [4, 11, 29] and to the liver steatosis (the first kick). The second 'kick' is characterized with the fatty dystrophy and oxidation of LFA with formation of products of lipid peroxidation and reactive forms of oxygen, which

leads to damage of liver cells and formation of steatohepatitis and then – liver fibrosis. The main role in the second stage is performed by inflammation which damages the hepatocytes and leads to their apoptosis and necrosis and provokes the activation of fibrogenesis and then liver cirrhosis [10, 16, 19]. The professional editions point at the fact that NALFD appeared due to the bacterial growth in the small intestine. Oxidative liver stress could depend not only on the high concentration of circulating LFA during obesity, but also on the high concentration of endotoxins on the background of disbiotic violations being characteristic features of the SEBG. Increasing the amount of circulating endotoxins in the portal blood activates the liver Kupfer's cells which lead to the appearance of anti-inflammatory cytokines and chemokines which are the substrate of the inflammatory component of steatosis transformation during NASH and induction of fibrogenesis [1, 8, 10, 15, 17, 23, 30, 31, 32].

Conclusions. In this way NALFD is clearly described by many researchers today and consists of the range of the liver damages: fatty liver dystrophy (steatosis), fatty dystrophy with inflammation and damage of hepatocytes (non-alcoholic or metabolic steatohepatitis) and fibrosis which can lead to the cirrhosis. Researches of dynamics of the structural liver changes (during obesity) and possible methods of their correction and treatment stays nowadays an actual medical problem, important for theoretical and practical medicine

References

1. Bentsa TM. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus type 2 and obesity: diagnostics and treatment. Lecture, reviews, news. *Liky Ukrainy [Medicine of Ukraine]*. 2016; 3(28): 8-12. [Ukrainian]
2. Vasendin DV. Structural and functional changes in the liver with obesity (literature review). *Scholarly notes of Petrozavodsky state university. Meditsinskiye nauki [Medical sciences]*. 2014; 2(8): 57-62. [Russian]
3. Vasendin DV, Michurina SV, Ishchenko IY. Morphometrical research of liver of rats Vistar with alimentary obesity model. *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im akad IP Pavlova [Scholarly notes of StPetersburg state medical university after academician IP Pavlov]*. 2014; XXI(1): 41–4. [Russian]
4. Harapko TV. Morphological features of components of tissues and organs in obesity. *Messenger of biological and medical problems*. 2018; 2(143): 12-6. [Ukrainian]
5. Drapkina OM. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. Results of the open, multicenter prospective research - observation DIREG. *RZhGGK*. 2014; 24(4): 32-38. [Russian]
6. Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non - alcoholic fatty liver disease among people of outpatient and polyclinical practice in the Russian Federation: results of research DIREG 2. *Hepatology RZhGGK*. 2015; 6: 31-41. [Russian]
7. Komshilova KA, Troshina EA. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Lecheniye i profilaktika [Treatment and prevention]*. 2012; 1: 99-108. [Russian]
8. Larin AS, Tkach SM. Pathogenetical role of intestinal dysbiosis in development of obesity, insulin resistance and diabetes type 2. *Zdorovya Ukrainy [Health of Ukraine]*. 2016; 2(40): 20–1. [Ukrainian]
9. Livzan MA, Krolovets TS, Lapteva IV, Cherkashchenko NA. Non-alcoholic fatty liver disease in the patients presenting with abdominal obesity. *Dokazatel'naya gastroenterologia [Evidence gastroenterology]*. 2014; 4: 8-14. [Russian]
10. Mayev IV, Andreyev DN, Dicheva DT, Kuznetsova YI. *Non-alcoholic fatty liver disease: manual for doctors*. M: Prima Print Publ; 2017. 64 p. [Russian]
11. Martyniuk GV, Skoreiko NT, Skoreiko RS, Skoreiko SS. Metabolic syndrome - some features of pathogenesis its impact on development of arterial hypertension. *Bukovinskiy medychnyi visnyk [Bukovynsky medical messenger]*. 2016; 2 (78): 85-7. [Ukrainian]

12. Seliverstov PV, Radchenko VG. Non-alcoholic fatty liver disease, new opportunities of therapy. *Medicinskii almanakh [Medical almanac]*. 2014; 1: 38-40. [Ukrainian]
13. Seliverstov PV. Non- alcoholic fatty disease of liver: from theory to practise. *Archiv vnutrennei medicini [Archive of internal medicine]*. 2015; 1(21): 19-26. [Ukrainian]
14. Stepanov UM, Gaidar UA. Steatosis Histopathology. Steatohepatitis during diffusive liver diseases. *Clinical medicine. Zhurnal NAMN Ukrainy [NAMN Ukrainian magazine]*. 2015; 21(2): 235-40. [Ukrainian]
15. Tkach SM, Tymoshenko OS, Dorofeyeva AA. Involment of gut microbiota in the development of obesity and insulin resistance. *Klinichna endocrinologiya ta endokrinna chirurgiya [Clinical endocrinology and endocrine surgery]*. 2016; 1 (53): 7-16. [Ukrainian]
16. Truhan DI. Non-alcoholic fatty liver disease, associated with obesity: opportunities of essential phospholipides. *Medicinskii Sovet [Medical council]*. 2016; 4: 116-22. [Russian]
17. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(12): 691-701. PMID: 21045794. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.172
18. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol*. 2015; 7(11): 1450-9. PMID: 26085906. PMCID: PMC4462685. DOI: 10.4254/wjh.v7.i11.1450
19. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65(8): 1038-48. PMID: 26823198. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
20. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(6): 600-9. PMID: 25211442. PMCID: PMC4423826
21. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002; 35: 373-9. PMID: 11826411. DOI: 10.1053/jhep.2002.30692
22. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Geneva: WHO; 1995. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2008.pdf
23. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(21): 2609-18. PMID: 22690069. PMCID: PMC3369997. DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2609
24. Mishra A, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatology*. 2012; 2(2): 135-44. PMID: 25755422. PMCID: PMC3940561. DOI: 10.1016/S0973-6883(12)60102-9
25. Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jul; 48(6): 467-73. PMID: 24921212. doi: 10.1097/MCG.0000000000000116
26. Oh H, Jun DW, Saeed WK, Nguyen MH. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2016; 22(3): 327-35. PMID: 27729634. PMCID: PMC5066376. DOI: 10.3350/cmh.2016.0049
27. Pacana T, Fuchs M. The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012; 16(3): 599-613. PMID: 22824483. DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.008
28. Povero D, Feldstein AE. Novel Molecular Mechanisms in the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Diabetes Metab J*. 2016; 40(1): 1-11. PMID: 26912150. PMCID: PMC4768045. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.1.1
29. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20, 28: 9330-7. PMID: 25071327. PMCID: PMC4110564. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9330
30. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol*. 2012; 590(3): 447-58. PMID: 22124143. PMCID: PMC3379693. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219691
31. Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O'Mahony L, Shanahan F, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: Association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(5): 1524-34. PMID: 21046243. DOI: 10.1007/s10620-010-1447-3
32. Torres DM, Harrison SA. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Ed by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
33. Waly Raphael S, Yangde Z, Yuxiang C. Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management. *ISRN Oncol*. 2012; 2012: 1-12. DOI: 10.5402/2012/421673
34. Yang JD, Roberts LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24 (4): 899-919. PMID: 20937457. PMCID: PMC3949429. DOI: 10.1016/j.idc.2010.07.004
35. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84. PMID: 26707365. DOI: 10.1002/hep.28431
36. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, Hunt S. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States from 2004-2009. *Hepatology*. 2015 Dec; 62(6): 1723-30. PMID: 26274335. doi: 10.1002/hep.28123

37. Kleiner DE. Histopathology, grading and staging of nonalcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 2018 March; 64(1): 28-38. PMID: 28948754. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02445-X
38. Massoud O, Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2018 Feb; 22(1):201-11. PMID: 29128057. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.014
39. Santos RD, Valenti L, Romeo S. Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps. *Atherosclerosis*. 2019 Jan 30; 282: 110-20. PMID: 30731283. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.029
40. Brar G, Tsukamoto N. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: global perspective and emerging science. *J Gastroenterol*. 2019 Jan 14. DOI: 10.1007/s00535-018-01542-w

УДК 57.012:616.36:616-056.52(048.8)

ЗМІНИ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ОЖИРІННІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Примаченко В. І.

Резюме. У статті проаналізовано сучасну наукову літературу щодо актуальної проблеми медичної науки сьогодення – вивчення і аналіз структурно-функціональних змін в печінці при ожирінні. Однією з найбільш розповсюджених хронічних хвороб печінки в сучасному світі є неалкогольна жирова хвороба печінки на тлі ожиріння, яка набуває характер пандемії. Дані проведених досліджень вітчизняних та іноземних науковців про неалкогольну жирову хворобу печінки відображають важливі свідчення про значні структурні зміни в печінці на різних рівнях організації органу (органному, тканинному, клітинному, молекулярному).

Результати досліджень вчених вказують на те, що 75% пацієнтів з ожирінням мають неалкогольну жирову хворобу печінки. Патогенетичні механізми розвитку безалкогольної жирової хвороби печінки ускладнюються і залишаються питанням для науковців. Неалкогольна жирова хвороба печінки є головною печінковою демонстрацією метаболічного синдрому, і має тісний зв'язок з ожирінням і резистентністю до інсуліну. Ожиріння призводить до змін структурної організації печінки, що відображається на її функціональному стані та процесах обміну.

У фахових виданнях дослідники вказують на те, що неалкогольна жирова хвороба печінки з'явилася через зростання бактерій в тонкій кишці. Окиснювальний стрес в печінці може залежати не тільки від високої концентрації циркулюючих вільних жирних кислот при ожирінні, але й від високої концентрації ендотоксинів на тлі дисбіотичних порушень, які є характерними ознаками синдрому величезного зростання бактерій. Збільшення кількості циркулюючих ендотоксинів в портальної крові активує клітини печінки Купфера, що призводить до появи протизапальних цитокінів та хемокінів, які є субстратом запального компонента трансформації стеатозу під час неалкогольного стеатогепатиту та індукції фіброгенеза.

Вивчення патогенетичних механізмів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, класифікації, факторів ризику, критеріїв діагностики, оцінки прогнозу перебігу хвороби має важливе значення для пошуку і обґрунтування ефективних способів профілактики та лікування.

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

УДК 57.012:616.36:616-056.52(048.8)

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Примаченко В. И.

Резюме. В статье проанализировано современную научную литературу относительно проблемы медицинской науки современности – изучение и анализ структурно-функциональных изменений в печени при ожирении. Одной из наиболее распространенных хронических болезней печени в современном мире есть неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении, которая приобретает характер пандемии. Данные проведенных исследований отечественных и зарубежных ученых о неалкогольной жировой болезни печени отображают важные сведения о значительных структурных изменениях в печени на разных уровнях организации органа (органном, тканевом, клеточном, молекулярном).

Результаты исследований ученых показывают, что у 75% пациентов с ожирением диагностируется неалкогольная жировая болезнь печени. Патогенетические механизмы развития безалкогольной жировой болезни печени осложняются и остаются вопросом для ученых. Неалкогольная жировая болезнь печени является главной печеночной демонстрацией метаболического синдрома, и имеет тесную связь с

ожирением и резистентностью к инсулину. Ожирение приводит к изменениям структурной организации печени, что отражается на ее функциональном состоянии и процессах обмена.

В профессиональных изданиях исследователи указывают на то, что неалкогольная жировая болезнь печени развивается из-за роста бактерий в тонкой кишке. Окислительный стресс в печени может зависеть не только от высокой концентрации циркулирующих свободных жирных кислот при ожирении, но и от высокой концентрации эндотоксинов на фоне дисбиотических нарушений, которые являются характерными признаками синдрома огромного роста бактерий. Увеличение количества циркулирующих эндотоксинов в портальной крови активизирует клетки печени Купфера, что приводит к появлению противовоспалительных цитокинов и хемокинов, которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза во время неалкогольного стеатогепатита и индукции фиброгенеза.

Изучение патогенетических механизмов развития неалкогольной жировой болезни печени, классификации, факторов риска, критериев диагностики, оценки прогноза течения болезни имеет большое значение для поиска и обоснования эффективных способов профилактики и лечения.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, метаболический синдром, жировая дистрофия.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 08.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.051

УДК 616.36-022.6-053.2

Яковенко Н. О., Зак М. Ю., Жук С. В., Нужна О. К.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С У ДІТЕЙ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

kom75577@gmail.com

Вірусний гепатит С є серйозною світовою проблемою. За даними ВООЗ, на гепатит С страждає біля 150–200 млн. осіб, а 350 тис. щорічно помирають від ускладнень. Захворюваність та летальність внаслідок гепатиту С прогресивно збільшується на планеті та, за даними експертів, подвоїться до 2020 року. Хоча, у порівнянні з дорослим населенням розповсюдженість вірусного гепатиту С серед дітей відносно низька, у світі приблизно 5 млн дітей мають активну форму вірусного гепатиту С. Хронічний вірусний гепатит С уражає від 0,1% до 2% дітей в залежності від популяції населення і факторів ризику. Існує ряд відмінностей інфекції у вірусного гепатиту С у дорослих і дітей. Але дані щодо цього питання неоднозначні. У статті були вивчені та узагальнені дані літератури за останні роки щодо особливостей інфікування, перебігу та ускладнень вірусного гепатиту С у дітей.

Вірусний гепатит С – інфекційне захворювання, що викликається вірусом гепатиту С, з гемоконтактним механізмом передачі збудника і переважним ураженням печінки та інших внутрішніх органів. Сьогодні виділяють 11 генотипів вірусу, більше 100 його субтипів та велику кількість так званих квазі-видів. Інфекція вірусного гепатиту С у дітей відрізняється від дорослих в декількох аспектах. Знання про вірусні інфекції гепатиту С у дітей обмежені. Це пов'язано з тим, що набагато менше дітей інфіковані вірусом гепатиту С, і рідше з'являються симптоми зараження. Понад три чверті дітей не мають симптомів. Мінімальні неспецифічні і короточасні симптоми спочатку виявляються приблизно у 15% дітей. Прогресування вірусної інфекції гепатиту С до таких серйозних наслідків, як цироз і гепатоцелюлярний рак, добре вивчено у дорослих, але мало відомо про віддалені наслідки інфекції у дітей. Вважається, що у дітей спостерігається висока частота спонтанної регресії хронічного вірусного гепатиту С, більш повільна прогресія захворювання, ніж у дорослих, переважно легкий безсимптомний перебіг з невеликим підвищенням рівня трансамінази. Дійсно, за даними ряду досліджень, спонтанна ремісія у дітей зустрічається в 25–40% випадків.

Таким чином, вивчаючи літературні дані, можна зробити висновок, що існує ряд суперечливих даних, які вимагають подальшого вивчення вірусної інфекції гепатиту С у дітей.

Ключові слова: вірусний гепатит С, діти, перебіг захворювання.

Вступ. Вірусний гепатит С (ВГС) є серйозною світовою проблемою. Останніми роками помітна тенденція до збільшення захворюваності на ВГС, в тому числі випадків хронічних форм хвороби. За даними ВООЗ, на гепатит С страждає біля 150–200 млн осіб, а 350 тис. щорічно помирають від ускладнень – прогресуючої печінкової недостатності, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [30, 32]. Варто зазначити, що у дітей частота хронізації захворювань, викликаних гепатотропними вірусами, відрізняється від дорослих та залежить від віку інфікування дитини і є максимальною (до 90%) на першому році життя та в ранньому дитинстві, що зумовлено фізіологічними особливостями дитячого організму та незрілістю імунної системи [8].

За ступенем негативного впливу на здоров'я населення та масштабами захворюваності вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними хворобами верхніх дихальних шляхів. Захворюваність та летальність внаслідок гепатитів В і С прогресивно збільшується на планеті та, за даними експертів, подвоїться до 2020 року. Вже зараз загальна кількість пацієнтів з гепатитами у світі в 14–15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. Вірусні гепатити у 50–100 разів є більш контагіозними, ніж ВІЛ [7].

За даними ВООЗ Україна належить до країн із середньою поширеністю гепатиту С – інфіковано приблизно 3% громадян, що складає приблизно 1170000 осіб. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування ВГС серед деяких з них значно перевищує середньостатистичні показники і сягає 40–60% [7]. Хоча, у порівнянні з дорослим населенням розповсюдженість вірусного гепатиту С серед дітей відносно

низька, у світі приблизно 5 млн дітей мають активну форму ВГС [25].

Хронічний ВГС уражає від 0,1% до 2% дітей в залежності від популяції населення і факторів ризику. В Україні за даними офіційної статистики в 2014–2015 роках поширеність хронічного ВГС у дітей коливається між 0,25 до 0,3 на 1000, а захворюваність 1,04–0,55 на 100000 дітей віком до 17-ти років [7].

Вірусний гепатит С (ВГС) – інфекційне захворювання, що викликається вірусом гепатиту С, з гемоконтактним механізмом передачі збудника і переважним ураженням печінки та інших внутрішніх органів (позапечінкова локалізація вірусу).

Згідно класифікації вірусних гепатитів (В. Ф. Учайкін, 2002 р.), за формою захворювання гепатити поділяються на типові (жовтянична форма) та атипові (безжовтянична, стерта, субклінічна форми); за тяжкістю на: легкі, середньотяжкі, тяжкі та фульмінантні; за тривалістю процесу виділяють гострий гепатит (до 3 місяців), затяжний (до 6 місяців) та хронічний (більше 6 місяців).

Вірус гепатиту С являє собою одониткову РНК та належить до сімейства *Flaviviridae*. Основною його особливістю є надзвичайна мінливість, здатність утворювати так звані «квазівиди», внаслідок чого вірус легко втікає з-під імунного пресу, а антитіла, що утворюються в організмі, є лише «свідками», маркерами інфікованості й не захищають від повторного інфікування ВГС як гомологічного, так і іншого штаму.

Сьогодні виділяють 11 генотипів вірусу, більше 100 його субтипів та велику кількість так званих квазівидів. Генотипи 1a, 1b, 2a, 2b, 2c і 3a складають понад 90% всіх ізолятів вірусу, що отримані у Північній та Південній Америці, Європі, Росії, Китаї, Японії, Австралії та Новій Зеландії. Генотипи 4, 5a та 6 відповідно виявляються в Центральній та Південній Африці, Південно-Східній Азії. В Україні відмічається переважання генотипів 1b (біля 70%) та 3a. Генотип не впливає на наслідок хвороби, але дозволяє прогнозувати ефективність та тривалість лікування. З 1-м та 4-м генотипом частіше пов'язана низька відповідь на інтерферонотерапію; із 3-м генотипом частіше пов'язаний стеатоз печінки.

Основним місцем реплікації HCV є гепатоцити печінки, іншими позапечінковими ділянками реплікації є лімфоцити і мононуклеарні клітини периферійної крові (на них приходить близько 3,1% вірусного навантаження) [11].

Природна сприйнятливість людей до ВГС велика. Джерелом інфекції є хворі на гострий чи хронічний ВГС та вірусоносії. В крові вірус з'являється через 1–3 тижні після інфікування.

Гострий гепатит С – гостра інфекція ВГС у пацієнта, у якого не було виявлено ВГС та ознак гепатиту 6 місяців тому. Гострий ВГС часто перебігає безсимптомно і клінічно не проявляється. Гострий ВГС у новонароджених визначається як виявлення РНК ВГС в крові новонародженого в перші 1–6 місяців життя, зазвичай у контексті передачі ВГС від матері до дитини. Часто у новонароджених відбувається спонтанна регресія ВГС. Неонатальну інфекцію ВГС слід відрізняти від перинатальної перехідної віремії, коли РНК ВГС визначається в периферичній крові в період 0–5 днів після народження.

Гострий ВГС в 20–30% може завершитися одужанням з повною нормалізацією аланінамінотрансферази (АЛТ) і зникненням РНК ВГС протягом 6–12 місяців, але у випадку хронізації гепатиту та прогресування хвороби печінки виникає загроза розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Фульмінантні форми ВГС у дітей зустрічаються дуже рідко. Пацієнти з імуносупресією (ВІЛ-інфекція, онко-гематологічна патологія, цукровий діабет та ін.) мають більш тяжкий перебіг та більш прискорене прогресування хвороби. Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) рідко зустрічається серед дітей, і про неї майже виключно повідомляється у дітей з цирозом. Є повідомлення про те, що у дітей з хронічним ВГС і лейкемією в анамнезі може бути підвищений ризик розвитку ГЦК, але дані обмежені [24]. Дітям з ВГС і супутніми захворюваннями, такими як ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки та вроджені вади серця з підвищеним тиском в правих відділах серця, і дітям, які отримують гепатотоксичні препарати, необхідно приділяти більше уваги, більш ретельно контролювати перебіг хвороби на предмет прогресування захворювання [10].

Діагноз хронічного ВГС ставиться у випадках, коли мають місце ознаки активної вірусної інфекції з виявленням РНК ВГС за період не менше 6-ти місяців з прогресуючим ураженням печінки.

Про спонтанну регресію ВГС говорять у випадку зникнення виявлюваних раніше РНК ВГС без проведення будь-якого лікування, що доведено шляхом отримання двох послідовних негативних тестів на наявність РНК ВГС з інтервалом не менше 6-ти місяців.

Найбільш частими шляхами інфікування дитини ВГС у розвинутих країнах є вертикальна передача вірусу від РНК-позитивної ВГС матері. Ризик передачі HCV від матері до дитини в середньому знаходиться в межах 4,7–6,7% [33, 35]. За даними Московської І. А. (2007), генотип та вірусне навантаження у матері (більш ніж 1 млн. коп/мл) віднесе-но до факторів підвищеного ризику перинатальної

трансмисії HCV [3]. Наявність у матері ко-інфекції вірусу імунodefіциту (HIV)/HCV збільшує шанси передачі інфекції від матері до дитини на 90% в порівнянні з моноінфекцією HCV, у таких хворих частота вертикальної передачі складає 20% [28, 31]. Внутрішній моніторинг плода, тривалий розрив оболонок плода і гіпоксія плода під час пологів, можуть збільшувати ризик інфікування.

В інших випадках зараження відбувається при контакті із забрудненими продуктами крові, трансплантації інфікованих органів, у пацієнтів, що знаходяться на тривалому діалізі нирок. Крім того, інфікування ВГС зустрічається при сумісному використанні предметів особистої гігієни (зубні щітки, манікюрні ножиці), на яких залишається кров, заражена гепатитом С, при нанесенні татуювання, пірсингу, використанні ін'єкційних наркотиків [10, 25].

У країнах, які розвиваються, превалює горизонтальний шлях інфікування – геотрансфузії та інфузії компонентів крові [31]. Саме цей шлях передачі вірусу гепатиту С широко вивчався в Єгипті. Як показали результати досліджень єгипетських лікарів, найбільш високими факторами ризику інфікування ВГС були хірургічні втручання та переливання крові. Самим високим фактором ризику персистенції ВГС було лікування зубів і чоловіча стать, особливо у тих дітей, у яких були високий висхідний рівень АЛТ і коливання АСТ [36, 38, 41].

Певну роль у інфікуванні і подальшому перебігу ВГС мають супутні захворювання. Так, як показали данні зарубіжних дослідників, коморбідні стани були присутні у 45,9% анти-ВГС-позитивних дітей і включали хронічні захворювання крові, такі як таласемія і гемофілія (59%), інсулінозалежний цукровий діабет (12%) та інші супутні захворювання (29%). Діти з супутніми захворюваннями мали більш низький індекс маси тіла і значно більш високу частоту таких симптомів, як болі в животі, жовтяниця, гепатомегалія і спленомегалія [36].

Важливо відмітити, що гепатит С не передається через повітря, непошкоджену шкіру, випадковий соціальний контакт та грудне вигодовування [25, 42].

Встановлено, що є можливість сімейно-побутової передачі HCV-інфекції. За даними ряду авторів ризик передачі HCV не перевищує 2% у сім'ях, де інфікована 1 людина [1], за даними інших авторів – ризик передачі HCV від дитини до дитини в одній сім'ї складає 31%, від матері до дитини – 23%, від батька до дитини – 12% [15]. Немає даних щодо передачі ВГС серед дітей у дитячих садках.

Ризик інфікування ВГС при статевому акті при постійних статевих стосунках незначний, але це не може бути підставою для сексуально активних підлітків ігнорувати правила безпечного сексу.

Існує ряд відмінностей інфекції ВГС у дорослих і дітей. Але данні щодо цього питання неоднозначні. Існує думка, що у дітей має місце вища частота спонтанної регресії хронічного ВГС, більш уповільнені темпи прогресування хвороби ніж у дорослих, переважно м'який безсимптомний перебіг з незначним підвищенням рівня трансаміназ [1, 2, 3, 24, 29]. Так, як показали дослідження ряду авторів, у немовлят, що інфікувалися в результаті вертикальної передачі, рівень спонтанної регресії хвороби, досягав 25–40%. У більшості пацієнтів спонтанна регресія спостерігалась у віці до 24-х місяців життя [5, 28]. За даними італійських досліджень, у 119 дітей з безсимптомним перебігом ВГС, який був діагностований протягом перших 3 років життя, в 5%, 2,5%, 7%, 32% і 6% спостерігалась спонтанна регресія для генотипів 1a, 1b, 2, 3 і 4 відповідно [13]. За даними іншого європейського дослідження, серед 155 дітей, діагноз ВГС яким був виставлений при народженні, спонтанна регресія спостерігалась у 17% пацієнтів до 2 років життя, у 24% до 3 років і у 30% до 5 років життя [19]. Згідно з іншим дослідженням, лише у 6 з 332 (1,8%) інфікованих ВГС дітей в процесі хвороби розвинулася портальна гіпертензія з асцитом і варикозною кровотечею. У двох пацієнтів ці симптоми і ознаки з'явилися у ранньому віці (2 і 5 років), в той час як у інших 4 у старшому віці – 11–15 років. В іншому європейському дослідженні тільки у 0,5% (у однієї дитини з 194 інфікованих) захворювання зайшло у стадію декомпенсації і потребувало трансплантації печінки у віці 19 років. Всі ці діти були інфіковані генотипом HCV 1a [12, 14].

Згідно даних інших міжнародних досліджень, ризик прогресування є більш високим при інфікуванні у ранньому дитинстві, ніж у дорослому віці, майже у 85% пацієнтів, що інфікувалися ВГС у дитинстві, захворювання переходить у хронічну стадію, у 20–30% відбувається розвиток цирозу печінки через 20 років [7]. Це підтверджується і результатами дослідження, проведеного в клініці акад. РАМН, проф. В. Ф. Учайкіна, з 204 дітей з ХГС через 10–13 років у 97% було виявлено фіброзування тканини печінки, а в 10% випадків вже в перші 5-8 років сформувався цироз печінки. Тривала спонтанна ремісія спостерігалась лише у 8% дітей. У 82% хворих на ХГС перебігав малосимптомно, але з довготривалою активністю процесу (підвищення активності АЛТ) і вірусної реплікацією (виявлення РНК ВГС в ПЛР) [6]. Більш ніж у половини дітей при повторних пункційних біопсіях печінки було виявлено наростання фіброзу, причому основним фактором, що визначав темп цього наростання (за відсутності ко-факторів гепатотоксичності, таких як алкоголь, наркотики, супутні важкі

захворювання і порушення обміну, медикаментозне навантаження, стреси і т. д.), була тривалість інфікування, особливо при наявності вірусної реплікації [6].

Схожі дані були отримані й іншими дослідниками. Ретроспективний аналіз даних 105 анти-HCV позитивних єгипетських дітей, показав, що РНК ВГС була виявлена більш ніж у половині обстежених. Шістьдесят відсотків РНК-позитивних дітей з ВГС пройшли діагностичну біопсію печінки, при якій хронічний гепатит був виявлений у 73% обстежених, цироз – тільки у одного, а у семи дітей (27%) була нормальна гістологічна картина печінки [34].

Таким чином, можна припустити, що ВГС далеко не завжди є доброякісною хворобою в дитинстві.

Питання перебігу хронічного ВГС у дітей, строки формування цирозу печінки, умови прогресування хвороби і частота розвитку раку печінки ще до кінця вивчені.

Своєчасна діагностика інфікування ВГС у дітей ускладнена через переважно мінімальну клінічну симптоматику. Понад три чверті дітей не мають симптомів. Мінімальні неспецифічні і короткочасні симптоми на початку захворювання виявляються приблизно у 15% дітей (лихоманка, летаргія, анорексія, нудота, блювота і біль в животі). Ці симптоми можуть супроводжуватися темним забарвленням сечі, світлими випорожненнями, артралгією і жовтушністю шкірних покривів і склер.

Швидкість прогресування ХВГ у дітей, як і у дорослих, визначається особливостями фіброгенезу в печінці. У зв'язку з цим, надзвичайно важливим є своєчасна діагностика стадій фіброзу, що в значній мірі визначає необхідність проведення протівірусної терапії (ПВТ). Темпи прогресування фіброзу печінки є індивідуальними і визначаються як факторами хазіяна (перевантаження залізом, стеатоз, тривалість інфікування та ін.), так і факторами вірусу (генотип вірусу, вірусне навантаження) [21, 37, 40].

Стадіювання захворювання у дітей може бути виконано за допомогою фізичного обстеження та оцінки звичайних лабораторних показників, включаючи рівень альбуміну, сироваткової амінотрансферази, загального білірубіну, міжнародного нормального відношення (INR) і кількості тромбоцитів кожні 6-12 місяців [10]. Слід зазначити, що рівні амінотрансферази в сироватці не завжди відображають тяжкість захворювання у дітей. В одному дослідженні майже 33% дітей мали нормальні рівні амінотрансферази, незважаючи на виражене запалення і некроз при біопсії [15].

Для дітей, з прогресуючим захворюванням печінки, рекомендується спочатку візуалізувати печінку для оцінки спленомегалії або венозних колате-

ралей, використовуючи УЗД печінки замість КТ або МРТ через його широку доступність і відсутність іонізуючого випромінювання [10].

«Золотим стандартом» для оцінки стадії фіброзу печінки як у дорослих, так і у дітей все ще залишається пункційна біопсія печінки, однак, її проведення пов'язано з ризиком серйозних ускладнень та потребує наявності підготовлених фахівців. Саме тому, активно проводяться дослідження інформативності неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки. Значимість прямих (визначення в сироватці крові гіалуронової кислоти (ГК), колагенів I і IV типу, проколагену III типу, тканьового інгібітору металопротеаз I і II типу, тканьової металопротеази II і III типу) та непрямих (Фібро Тест (FT), Фібро Метр, Фібро Макс та ін.) методів оцінки фіброзу печінки вивчена переважно у дорослих [5, 6, 16, 18]. В дитячому віці такі дані поодинокі і потребують подальшого дослідження.

Для визначення стадії захворювання печінки широко використовується індекс гістологічної активності (HAI), вперше запропонований Кноделем (Knodel, 1981 р.). Оцінку виставляють у градації від 0 до 18 балів. У дослідженні італійських та іспанських лікарів, при обстеженні дітей з гепатитом С було встановлено, що у більшості пацієнтів індекс гістологічної активності (HAI) був низьким, із середнім значенням 3,6 (в діапазоні від 0 до 11). Нормальна гістологія печінки або мінімальні зміни були виявлені в 14 з 80 випадків, хронічний гепатит з низькою активністю в 48 випадках і високою активністю в 17 випадках. Ті діти, у яких був діагностований хронічний гепатит з високою активністю, були значно старші (12 років), ніж діти з хронічним гепатитом з низькою активністю або мінімальними ураженнями печінки (8 років). Тільки один з 80 дітей (1,3%) мав цироз печінки [14]. Показники фіброзу при цьому достовірно корелювали з тривалістю захворювання та портальним запаленням [39]. У більш пізньому звіті за результатами даного дослідження фіброз печінки оцінювався за простішою системою, так званою шкалою METAVIR. Згідно з цією шкалою, стадію гістологічної активності класифікують, як легку (A1), помірну (A2) або виражену (A3). Дослідження виявило сильну кореляцію між стадією фіброзу, віком дітей при біопсії і тривалістю їх інфекції. Використовуючи лінійний аналіз прогресії, була підрахована середня швидкість прогресування фіброзу, що становила $0,227 \pm 0,372$ одиниці METAVIR в рік із середнім значенням 0,142, і, таким чином, середній час до розвитку цирозу складав 28 років [26].

В останні роки з'явилися публікації, присвячені ролі генетичних факторів хазіяна в перебігу хронічних вірусних гепатитів. На сучасному етапі

молекулярно-генетичними методами встановлено, що зміни у кластері генів цитокінів, які знаходяться на 19 хромосомі людини є основним фактором, що визначає особливості протівірусного захисту організму. Найбільшу значимість має поліморфізм у регіоні, який прилягає до гену інтерлейкін (ІЛ)-28В [23]. Встановлено, що поліморфізми гену ІЛ-28В визначають можливість прогнозу самочинної елімінації HCV, ефективність протівірусної терапії та впливають на прогресування фіброзу. Носії генотипів rs12979860 C/C та rs8099917 T/T пов'язані зі спонтанною елімінацією вірусу гепатиту С [22]. Є публікації, які підтверджують, що генотип ІЛ-28В є незалежним та найбільш достовірним прогностичним фактором відповіді на ПВТ у хворих на ХГС. Також встановлено зв'язок поліморфізму rs12979860 з частотою ранньої та стійкої вірусологічної

відповіді (СВВ) [20]. В літературі є лише поодинокі публікації, що присвячені вивченню зв'язку варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В з прогресуванням фіброзу. Встановлена кореляція між поліморфізмом гену ІЛ-28В, рівнем гамаглютамілтрансферази (ГГТ), активністю та стадією фіброзу печінки у хворих на ХГС [9, 17, 27].

Заключення. Як показали данні літератури, не всі положення щодо перебігу гепатиту С у дітей є однозначними, залишається цілий ряд відкритих питань, що потребує подальшого вивчення цієї проблеми. Бо саме правильна діагностична тактика, своєчасне встановлення діагнозу, визначення форми та стадії процесу, призначення адекватної терапії позитивно впливає на перебіг хвороби, дозволяє уникнути ускладнень та зберегти пацієнту повноцінне життя.

References

1. Berezenko VS. *Kliniko-patogenetichni osoblivosti fibrogezezu pechinki pri hronichnih gepatitah u ditej ta shljahi jogo medikamentoznoi korekcii*. Abstr. Dr. Sci. (Med.). K; 2007. 37 s. [Ukrainian]
2. Denisova MF. Nauchno-prakticheskie prioritety detskoj gepatologii. *Suchasna gastroenterologija*. 2009; 6(50): 115-8. [Russian]
3. Moskovskaja IA. *Bolezni pecheni u detej*. Ed by MJa Studenikin. Tula: Grif i K; 2007. 536 s. [Russian]
4. Sirchak ES, Petrishko OI, Ivachevskij MM, et al. Neinvazivni metodi diagnostiki fibrozu pechinki. *Ukrainskij zhurnal hirurgii*. 2012; 1(16): 76-83. [Ukrainian]
5. Pirogova IJu, Pyshkin SA. Algoritm differencial'noj diagnostiki hronicheskogo gepatita i cirroza pecheni u bol'nyh s hronicheskoy HCV- i HBV-infekciej. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011; 2: 19-26. [Russian]
6. Rejzis AR. Gepatit C u detej i podrostkov [digital resource]: Medicinskij nauchno-prakticheskij portal. *Lechashhij vrach*. Moskva. Available from: <https://www.lvrach.ru/2003/03/4530166/> [Russian]
7. Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ja Ukraїni № 729 vid 18.07.2016. Unifikovanij klinichnij protokol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi), tretinnoi (visokospecializovanoi) medichnoi dopomogi ditjam z virusnim gepatitom C. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0729282-16> [Ukrainian]
8. Uchajkin VF, Nisevich NI, Cherednichenko TV. *Virusnye gepatity ot A do TTV u detej*. M: Novaja volna; 2003. 432 s. [Russian]
9. Car'ova OV. *Kliniko-diagnostichni kriterii progresuvannja hronichnih virusnih gepativ v ta s u ditej*: Abstr. PhD. (Med.). K; 2017. 182 s. [Ukrainian]
10. American Association for the Study of Liver Diseases: HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [digital resource]. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/children>
11. Baré P. Hepatitis C virus and peripheral blood mononuclear cell reservoirs. *World J Hepatol*. 2009; 1: 67–71. PMID: 21160967. PMCID: PMC2999261. DOI: 10.4254/wjh.v1.i1.67
12. Bortolotti F, Muratori L, Jara P, Hierro L, Verucchi G, Giacchino R, et al. Hepatitis C virus infection associated with liver-kidney microsomal antibody type 1 (LKM1) autoantibodies in children. *J Pediatr*. 2003; 142: 185–90. PMID: 12584542. DOI: 10.1067/mpd.2003.45
13. Bortolotti F, Resti M, Marcellini M, Giacchino R, Verucchi G, Nebbia G, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in 373 Italian children with HCV infection: changing distribution and correlation with clinical features and outcome. *Gut*. 2005; 54 (6): 852–7. PMID: 15888796. PMCID: PMC1774540. DOI: 10.1136/gut.2004.053744
14. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1900–7. PMID: 18439604. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.082
15. Casiraghi M, Antonietta, De Paschale M, Romanò L, Biffi R, Assi A, Binelli G, et al. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004; 39(1): 90-6. PMID: 14752827. DOI: 10.1002/hep.20030
16. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1293-302. PMID: 22537436. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.017
17. Abe H, Ochi H, Maekawa T, Ochi H, Hayes CN. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol*. 2010; 53(3): 439-43. PMID: 20576307. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.022

18. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2010; 53: 1013-21. PMID: 20850886. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.035
19. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 45–51. PMID: 15937762. DOI: 10.1086/430601
20. Li W, Jiang Y, Jin Q, et al. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *Liver Int*. 2011; 31(8): 1118-26. PMID: 21745278. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02507.x
21. Goodman ZD, Stoddard AM, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Ghany MG, Morgan TR, et al. Fibrosis Progression in Chronic Hepatitis C: Morphometric Image Analysis in the HALT-C Trial. *Hepatology*. 2009; 50(6): 1738-49. PMCID: PMC3707633. PMID: 19824074. DOI: 10.1002/hep.23211
22. Rauch A, Kotalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010; 138(4): 1338-47. PMID: 20060832. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.056
23. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461(7262): 399-401. PMID: 19684573 DOI: 10.1038/nature08309
24. Gonzalez-Peralta RP, Langham MR, Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009; 48(5): 630-5. PMID: 19412012. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318170af04
25. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(1 Suppl): 45-57. PMID: 25086286. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
26. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 660–3. PMID: 12650803. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07293.x
27. Fabris C, Falletti E, Cussigh A, Bitetto D, Fontanini E, Bignulin S, et al. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC. *J Hepatol*. 2011; 54(4): 716-22. PMID: 21146242. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.019
28. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(8): 1123-31. PMID: 17366462. DOI: 10.1086/512815
29. Jara P, Hierro L. Treatment of hepatitis C in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 4: 51–61. PMID: 20136589. DOI: 10.1586/egh.09.76
30. Jhaveri R. Diagnosis and management of hepatitis C virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30: 983–5. PMID: 21997662. DOI: 10.1097/INF.0b013e318236ac37
31. Mast EE, Hwang L-Y, Seto DSY, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 192(11): 1880-9. PMID: 16267758. DOI: 10.1086/497701
32. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; 61: 77–87. PMID: 25069599. PMCID: PMC4303918. DOI: 10.1002/hep.27259
33. Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 10783–9. PMID: 26478670. PMCID: PMC4600580. DOI: 10.3748/wjg.v21.i38.10783
34. Raziky MS, Hawary M, Koofy N, et al. Hepatitis C virus infection in Egyptian. *J Viral Hepat*. 2004; 11: 471–6. PMCID: PMC2151778. PMID: 17464514. doi: 10.1111/j.1365-2893.2004.00535.x
35. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005; 192(11): 1880-9. PMID: 16267758. DOI: 10.1086/497701
36. Esmat G, Hashem M, El-Raziky M, et al. Risk factors for hepatitis C virus acquisition and predictors of persistence among Egyptian children. *Liver Int*. 2012; 32(3): 449-56. PMID: 22098096. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02643.x
37. Trepo E, Potthoff A, Pradat P, Bakshi R, Young B, Lagier R, et al. Role of a cirrhosis risk score for the early prediction of fibrosis progression in hepatitis C patients with minimal liver disease. *J Hepatol*. 2011; 55(1): 38-44. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.018
38. Saleh DA, Shebl FM, El-Kamary SS, Magder LS, Allam A, Abdel-Hamid M, et al. Incidence and risk factors for community-acquired hepatitis C infection from birth to 5 years of age in rural Egyptian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010; 104(5): 357–63. PMID: 20153495. PMCID: PMC3278396. DOI: 10.1016/j.trstmh.2010.01.009
39. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol*. 2007; 20 (Suppl 1): S3–S14. PMID: 17486049. DOI: 10.1038/modpathol.3800693
40. Valva P, Casciato P, Diaz Carrasco JM, Gadano A, Galdame O, Galoppo MC, et al. The Role of Serum Biomarkers in Predicting Fibrosis Progression in Pediatric and Adult Hepatitis C Virus Chronic Infection. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23218. PMID: 21858035. PMCID: PMC3157356. DOI: 10.1371/journal.pone.0023218

41. Waheed Y, Shafi T, Safi SZ, Qadri I. Hepatitis C virus in Pakistan: a systematic review of prevalence, genotypes and risk factors. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 5647–53. PMID: 19960560. PMCID: PMC2789216. doi: 10.3748/wjg.15.5647
42. World Health Organization. Fact Sheet 2015, No 164. WHO Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection [digital resource]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>

УДК 616.36-022.6-053.2

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

Яковенко Н. А., Зак М. Ю., Жук С. В., Нужная Е. К.

Резюме. Вирусный гепатит С является серьезной мировой проблемой. По данным ВОЗ, гепатитом С страдает около 150–200 млн человек, а 350 тыс. ежегодно умирают от осложнений. Заболеваемость и смертность от гепатита С прогрессивно увеличивается на планете и, по данным экспертов, удвоится к 2020 году. Несмотря на то, что распространенность вирусного гепатита С среди детей относительно низкая, по сравнению со взрослым населением, в мире примерно 5 млн детей имеют активную форму вирусного гепатита С. Хронический ВГС поражает от 0,1% до 2% детей в зависимости от популяции населения и факторов риска. Существует ряд отличий инфекции вирусного гепатита С у взрослых и детей. Но данные по этому вопросу неоднозначны. В статье были изучены и обобщены данные литературы за последние годы об особенностях инфицирования, течения и осложнениях вирусного гепатита С у детей.

Вирусный гепатит С – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита С, с гемоконтактных механизмом передачи возбудителя и преимущественным поражением печени и других внутренних органов. Сегодня выделяют 11 генотипов вируса, более 100 его субтипов и большое количество так называемых квазивидов. Инфекция вирусного гепатита С у детей отличается от взрослых в нескольких аспектах. Знания о вирусной инфекции гепатита С у детей ограничены. Это связано с тем, что гораздо меньше детей инфицированы вирусом гепатита С, и реже появляются симптомы заражения вирусом гепатита С. Более трех четвертей детей не имеют симптомов. Минимальные неспецифические и кратковременные симптомы первоначально обнаруживаются примерно у 15% детей. Прогрессирование вирусной инфекции гепатита С до таких серьезных исходов, как цирроз и гепатоцеллюлярный рак, хорошо изучено у взрослых, но мало известно об отдаленных последствиях инфекции у детей. Считается, что у детей наблюдается высокая частота спонтанной регрессии хронического вирусного гепатита С, более медленная прогрессия заболевания, чем у взрослых, преимущественно легкое бессимптомное течение с небольшим повышением уровня трансаминазы. Действительно, по данным ряда исследований, спонтанная ремиссия у детей встречается в 25–40% случаев.

Таким образом, изучая литературные данные, можно сделать вывод, что существует ряд противоречивых данных, которые требуют дальнейшего изучения вирусной инфекции гепатита С у детей.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, дети, течение заболевания.

UDC 616.36-022.6-053.2

Features of the Course of Viral Hepatitis C in Children

Iakovenko N. O., Zak M. Y., Zhuk S. V., Nuzhna O. K.

Abstract. Viral hepatitis C is a serious global problem. According to the WHO, about 150–200 million people suffer from hepatitis C, and 350 thousand people die each year from complications. Hepatitis C morbidity and mortality is progressively increasing and, according to experts, will double by 2020. Although the prevalence of chronic viral hepatitis C is lower in children than adults, about 5 million children worldwide have active viral hepatitis C infection.

Results and discussion. Viral hepatitis C is an infectious disease caused by the hepatitis C virus, with a hemocontact mechanism of transmission of the pathogen and a primary lesion of the liver and other internal organs. 11 viral hepatitis C genotypes are known. Viral hepatitis C infection in children differs from adults in several aspects. But the data on this issue is ambiguous. As compared to adults, knowledge of hepatitis C virus infection in children is limited. This is because far fewer children are infected with hepatitis C virus, and children are less likely to have symptoms from their hepatitis C virus infection. More than three quarters of the children are symptomless. Minimal nonspecific and brief symptoms are initially found in approximately 15% of children. These symptoms can be in the form of hyperpyrexia, lethargy, anorexia, nausea, vomiting, and abdominal colic. They can present with deep-colored urine, light-colored feces, arthralgia and yellowish discoloration of skin and sclera. In developed countries the children are infected mainly through vertical transmission during deliveries,

while in developing countries it is still due to horizontal transmission from adults. Vertical transmission in infants and children can affect 4% to 10% of infants born to viral hepatitis C infected mothers. The risk of vertical transmission escalates when mothers have high viral load and when there is maternal co-infection with human immunodeficiency virus. When the density of maternal viral hepatitis C was 1 million particles per milliliter, the rate of vertical transmission reached 36%. The progression of viral hepatitis C infection to such serious outcomes as cirrhosis and hepatocellular cancer is well studied in adults, but little is known about the long-term outcome of infection in children. It is believed that in children there is a high frequency of spontaneous regression of chronic viral hepatitis C, a slower rate of disease progression than in adults, a predominantly mild asymptomatic course with a slight increase in transaminase level. Indeed, according to a number of investigations, spontaneous remission in children occurs in 25–40% of cases. But we have found and other studies. According to these studies, 60% of the viral hepatitis C RNA-positive children, whom a diagnostic liver biopsy was made, showed chronic hepatitis in 73%, cirrhosis in only one, while seven children (27%) had normal liver biopsies. So, viral hepatitis C infection is frequently not a benign disease during childhood.

Conclusions. Thus, studying the literature data, we can conclude that there are number of contradictory data that require further study of viral hepatitis C infection in children.

Keywords: viral hepatitis C, children, course of the disease.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.059

УДК 616:314-089.23:615.461/.465

*Янішен І. В., Ярова А. В., Бережна О. О.,
Доля А. В., Богатиренко М. В.*

ЯКІСТЬ ЛІКУВАННЯ ОРТОПЕДИЧНИМИ СТОМАТОЛОГІЧНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ ЯК ПРОБЛЕМА КЛІНІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Харківський національний медичний університет, Україна

Andrienko_Karina@ukr.net

Метою даного дослідження було підвищення ефективності ортопедичного лікування стоматологічних пацієнтів за рахунок впровадження методологічних підходів до оцінювання якості лікування ортопедичними конструкціями. Була оглянута інформаційна система оцінок ризику при ортопедичному лікуванні хворих с дефектами зубних рядів із застосуванням незнімних протезів, а також індивідуальне прогнозування результатів, з метою їхньої оптимізації та профілактики можливих ускладнень.

Проведений аналіз літературних джерел дозволяє стверджувати про актуальність проблеми підвищення якості ортопедичного лікування стоматологічних пацієнтів. Особливо слід наголосити на тісному взаємозв'язку між клініко – технологічними (обґрунтованому доборі зуботехнічних матеріалів) та медико-психологічними факторами лікування.

Не менш важливим є аналіз якості відбитків під час виготовлення робочої моделі. Дезінфекція та збереження відбитків може істотно вплинути на їх розмірну точність, що впливає на точність зубних протезів. Ми відзначили методи оцінки якості додаткових і основних конструкційних матеріалів, які знаходяться в прямій залежності від складу, властивостей стоматологічних матеріалів і технічних засобів установи, де проводиться така робота.

Наукова література показує, що проблема створення цілісної системи контролю за якістю ортопедичного лікування є надзвичайно важливою. Водночас зазначається, що не існує загальноприйнятих критеріїв оцінки якості зубних протезів та якості ортопедичного трактування в цілому.

Велика кількість запропонованих систем та алгоритмів оцінювання в ортопедичній стоматології сприймається як окремі спорадичні авторські спроби узагальнення. Але, на жаль, суттєві відмінності у складових цих систем та алгоритмів не спрощують їх сприйняття та розуміння при обґрунтуванні конструкції протезу та вибору зуботехнічного матеріалу, не наближають до широкого практичного впровадження. А реалії ортопедичної служби в

Україні сьогодні вимагають негайного створення та впровадження єдиної адаптованої загальнодержавної системи оцінювання якості стоматологічного ортопедичного лікування, яка б повністю задовольняла як лікарів, так і пацієнтів.

Ключові слова: оцінка якості лікування, ортопедичні конструкції зубних протезів, порівняльний аналіз, результат лікування.

Актуальність. У вітчизняній та закордонній науковій літературі все частіше піднімаються питання щодо чіткого визначення дефініцій «медична послуга», «експертиза якості», «контроль якості», «стандарт якості», «лікарська помилка». Результатом наукових досліджень проведено систематизацію та уточнення дефініцій: «Медична послуга» як специфічний об'єкт цивільно-правових відносин. «Лікарська помилка» як підстава до виникнення правової відповідальності лікаря – стоматолога [1]. Уперше проведено комплексний аналіз діючого законодавства у галузі контролю та експертизи якості стоматологічних послуг з врахуванням стану стоматологічної служби України. Крім того, обґрунтовано та запропоновано до впровадження уніфікований пакет внутрішньо організаційних нормативно – правових актів, що регламентують професійну діяльність стоматологічної організації чи лікувального закладу. У процесі роботи також було виявлено дефекти ведення «Медичної карти стоматологічного хворого» як основного медико-юридичного документа, що відображає характер та обсяг наданих стоматологічних послуг [2].

Результати ортопедичного лікування мають оцінюватися за сукупністю позитивних ознак, які входять до поняття «якість». Ортопедична стоматологія має у своєму арсеналі достатньо інструментів для об'єктивного та суб'єктивного визначення ступеню успішності, але всі вони потребують значної систематизації та стандартизації. На необхідності створення та впровадження у систему практичної стоматології подібних стандартних схем

оцінювання якості ортопедичного лікування наголошували у своїх роботах вітчизняні та закордонні науковці [3, 4].

Саме тому особливої уваги заслуговують роботи, метою яких стало підвищення якості лікування пацієнтів в ортопедичній стоматології на основі інноваційних розробок у галузі стоматологічного матеріалознавства за рахунок обґрунтованого добору конструкційних та допоміжних зуботехнічних матеріалів, шляхом усунення негативних факторів впливу ортопедичних конструкцій, обумовлених або їх компонентним складом, або недоліками на клініко-лабораторних етапах виготовлення протезів.

Мета дослідження: Підвищення ефективності ортопедичного лікування стоматологічних пацієнтів за рахунок впровадження методологічних підходів до оцінювання якості лікування ортопедичними конструкціями.

У останні роки вченими багатьох країн розроблено методи комплексної експертної оцінки якості ортопедичного лікування у стоматології. Умовно такі методи можна розподілити на оцінку якості стоматологічної допомоги та відповідність клінічним вимогам ортопедичних конструкцій. Послідовність аналізу забезпечення якості стоматологічного ортопедичного лікування складається з перевірки виконання правил та норм на етапах виготовлення певних ортопедичних конструкцій, що регламентуються у відповідних методичних посібниках, впровадження у повсякденну практику лікаря-стоматолога-ортопеда сучасних матеріалів та методик, профілактики можливих ускладнень, як небажаних наслідків певних варіантів лікування. Традиційно якість протезування у ортопедичній стоматології оцінюють за критерієм «технічне виконання» протезу, з його візуальною оцінкою за певними параметрами (товщина, форма, зазор, відстань і т.п.).

Поряд з простою візуальною оцінкою протезу стоять більш сучасні методологічні підходи до аналізу якості, а саме:

1. Фактор необхідності повторного лікування. Створений в якості критерію необхідності переробки виготовленої ортопедичної конструкції за гарантійними зобов'язаннями лікувального закладу, на сьогодні він може бути використаний у якості методу довгострокового віддаленого контролю якості;

2. Визначення так званих «ятрогенних ускладнень», тобто ускладнень, що виникли у наслідок протезування та реакції оточуючих тканин на присутність ортопедичної конструкції. Яскравим прикладом може слугувати алергічна реакція на матеріал зубного протезу;

3. Оцінка повноцінності та послідовності проведених лікарських маніпуляцій у порівнянні із існуючими професійними нормами та правилами окре-

мих маніпуляцій та виготовлення ортопедичних конструкцій в цілому;

4. Фактор порівняльної оцінки функціонального стану зубощелепної системи до та після лікування. Оскільки даний фактор враховує ступінь позитивних змін (підвищення жувальної ефективності, покращення зовнішнього вигляду і т. інш.), його можна вважати одним з найбільш об'єктивним критерієм оцінки якості ортопедичного лікування;

5. Останнім часом отримали визнання так звані «індекси співпадіння», що побудовані за принципом формального порівняння поставленої мети та мети досягнутої;

6. Не менш важливим є фактор задоволення запитів пацієнта щодо результатів лікування.

При цьому необхідно підкреслити, що помилки на етапі планування та створення стратегії лікування обумовлені складністю оцінки вірогідності результату, що передбачається, а також пояснюється нерациональним ставленням до можливих ускладнень. Отже, метою своєї роботи автор обрав розробку інформаційної системи оцінок ризику при ортопедичному лікуванні хворих с дефектами зубних рядів із застосуванням незнімних протезів, а також індивідуального прогнозування результатів, з метою їхньої оптимізації та профілактики можливих ускладнень.

Представлена А. В. Гончаровим (2004) оціночна система побудована за принципом участі у лікувальному процесі трьох дійових осіб (пацієнт, лікар, лікувальний заклад). Таким чином, на думку автора кожна дійова особа вносить у лікувальний процес свій можливий набір факторів впливу на ступінь затрат [5]. З боку пацієнта ці затрати виглядають як: тип нервової системи, затрати часу, фінансові обмеження, наявність шкідливих звичок, готовність до лікування, дисциплінованість, наявність загальних захворювань, наявність несприятливих екологічних факторів, хронічні супутні захворювання, попередній досвід лікування. З боку лікаря – ортопеда до таких факторів відносяться: стаж роботи, лікувальна категорія, вдосконалення, навчання у ординатурі, спеціалізація, наявність наукового ступеню, деонтологія, лікувальна дисципліна. З боку лікувального закладу такий набір факторів має наступний вигляд: стан обладнання, експлуатація обладнання, наявність сучасних сертифікованих матеріалів та інструментів, дотримання правил збереження та використання, застосування сучасних технологій, раціональне нормування праці, організація праці, аналіз роботи, піклування про імідж, дотримання санітарно – епідеміологічних норм. Побудова вищевказаної системи дозволяє застосовувати з метою аналізу потенційних ризиків принцип ієрархій. Це у свою чергу дозволить

увияти та спрогнозувати ступінь впливу на кінцевий результат лікування кожного з учасників лікувального процесу [6].

Яскравим та показовим прикладом важливості оцінювання якості ортопедичного лікування не лише за клінічними ознаками, а й за суб'єктивними критеріями, може бути оцінка віддалених результатів протезування нейлоновими знімними ортопедичними конструкціями за результатами опитування та анкетування пацієнтів, наведена Н. В. Чирковою, (2003) [7]. Не дивлячись на велику кількість значних недоліків таких протезів, серед яких були: втрата чи зміна кольору, втрата фізичних властивостей, значна адсорбція органічних сполук, оцінка якості протезування самими пацієнтами була дуже високою через швидке звикання до протезів та комфортність користування ними.

Цікавим на наш погляд є умовний розподіл результатів лікування, запропонований швейцарськими лікарями та науковцями на «добрий», «задовільний» та «незадовільний» результат. При цьому добрий результат відповідає абсолютному досягненню поставленої мети, задовільний результат потребує переробки протеза, а незадовільний – вимагатиме негайного виготовлення нової конструкції з паралельним лікуванням ускладнень [8].

Подібний підхід до визначення результатів лікування повної адентії повними знімними протезами з акрилової пластмаси демонструвала у своїй роботі Н. В. Кричка, (1999). Автором створена та запропонована до широкого практичного застосування система тестів – ознак комплексної оцінки якості повних знімних протезів під час їх виготовлення, котра складається з чотирьох взаємозалежних груп, де кожна група має п'ять тестів – ознак. Важливим є той факт, що кожний тест – ознака, це є запитання одночасно поставленого позитивної та негативної оцінки якості конструкції протеза. Загальна оцінка щодо користування повними знімними протезами проводилася за трибальною системою, а саме: «задовільно» – 3 бали, «погано» – 2 бали та «дуже погано» – 1 бал. Задовільне користування протезами спостерігалось у хворих, які не висували будь-яких скарг, а конструкції відповідали загальновідомим клініко-лабораторним вимогам. Погане користування протезами – це випадки, коли хворі були вимушені звикати та пристосовуватися до певних незручностей, а конструкції протезів мали недоліки, що повинні були бути усунені. Нарешті, дуже погану оцінку отримували ортопедичні конструкції, що взагалі не дали можливості користуватися ними через низку значних недоліків.

За підсумками оцінок якості протезів згідно з результатами усіх тестів – ознак, було визначено,

що загальна кількість балів при задовільному користуванні протезами відповідає значенню від 40 до 60, кількість 30–40 балів відповідає незадовільній якості протезування, і сума балів менша за 30 свідчила про те, що хворі не користуються протезами взагалі.

Грунтовний аналіз якості ортопедичного лікування пацієнтів, пов'язаного з виготовленням незнімних протезів, проведений О. О. Альошиною (2011) [9] продемонстрував наступні закономірності: бальне оцінювання якості ортопедичного лікування серед лікарів однозначно продемонструвало підвищення якості виготовлення коронок та мосто-подібних конструкцій у 3,56 та 4,41 рази відповідно, за умови жорсткого дотримання протоколу ведення хворих з частковою відсутністю зубів. Автором запропоновано критерії кількісної оцінки якості незнімного протезування за бальною шкалою, відповідно до якої кількість балів від 1 до 5 свідчить про необхідність корекції протеза або її заміни, а кількість балів 5 та більше – про заміну конструкції з можливим її подовженням або вибором іншого альтернативного способу протезування. Ретельний аналіз якості ортопедичного лікування у групі порівняння дав наступні результати: недоліками незнімного протезування є невиправдане розширення показань до незнімного варіанту протезування – у 42,8%; тріщини та сколи покриття протезів – 15,3%; порушення крайового прилягання коронок до опорних зубів – 41,7%; запалення маргінального пародонту навколо опорних зубів – 30,8%; зміни у пері апікальній ділянці опорних зубів – 42,8%; помилки, що пов'язані з відновленням опорних зубів – 23,8%. Автором зауважено про те, що загальна кількість помилок у групі порівняння у 21 раз більше ніж у дослідній.

Особливе місце у комплексі заходів по визначенню рівня якості життя стоматологічних пацієнтів займає анкетування із застосуванням методів опитування таких як: OHIP – 14, та SF-36, про що свідчать результати наукових робіт останніх років [10, 11]. Зазначимо, що вищезазначені схеми опитування торкаються не лише суто клінічних аспектів якості стоматологічного лікування, а й соціально – психологічної складової цієї проблеми, адже до параметрів «якості життя» у таких схемах відносять: фізичне функціонування, ролеве фізичне функціонування, біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, ролеве емоційне функціонування, психічне здоров'я.

Таким чином, можна стверджувати, що проблема оцінки якості ортопедичного лікування знаходиться у площині пошуку нових, а також вдосконалення вже відомих медико-економічних, структурно-організаційних та інших стандартів. Слід зазначити,

що головне призначення таких стандартів – визначення меж, повноти та достатності виконаних процедур, та виготовлених стоматологічних ортопедичних конструкцій [12].

Застосовуючи окремі вищезазначені підходи та критерії, вітчизняні лікарі – стоматологи виявляють причини ускладнень та створюють алгоритми дій для запобігання подібних негативних помилок та їхніх наслідків у подальшій роботі. Так, наприклад Северинова С. К. (2012) та співав. оцінювали якість виготовлення незнімних ортопедичних конструкцій за сукупністю суб'єктивних (скарги пацієнтів) та об'єктивних (індексна та інструментальна клінічна оцінка протезів) показників [13].

М. В. Тимошенко (2003) у своїй дисертаційній роботі запропонувала по-перше – визначити критерії оцінки якості заміщуючи конструкцій, що були виготовлені за відбитками різних видів, а по-друге – за обраними критеріями оцінювання якості протезів у клінічних умовах визначити пріоритетний метод отримання відтисків та вид відтискного матеріалу для конкретної клінічної ситуації та обраної конструкції зубного протеза [14]. У якості контролюючих методів автором було застосовано: метод неруйнівного контролю за допомогою рідкого силікону, оціночне тестування якості ортопедичних конструкцій при контрольному огляді, хронометрію клініко – лабораторних етапів виготовлення ортопедичних конструкцій. Результатом роботи було визначення факторів диференційного вибору відбиткового матеріалу та методу отримання відбитків у залежності від низки факторів, до яких автор відносить: фізико-механічні властивості відбиткових матеріалів (швидкість усадки, точність відображення, остаточна деформація відбитка); точність та тривалість тієї чи іншої методики отримання відбитку; місцеві фактори – протяжність дефекту, кількість опорних зубів, наявність піднурень через нахил зубів. Наведені фактори дозволили створити таблиці відповідності матеріалів та методик до конкретної клінічної ситуації [15].

Ще одним прикладом комплексної клінічної оцінки результатів ортопедичного лікування є аналіз успішності лікування із виготовленням тимчасових суцільно пластмасових конструкцій за технологією CAD/CAM, проведений В. І. Перевозніковим (2012) [16]. На першому етапі автор запропонував паралельне анкетування пацієнтів та лікарів за результатами протезування. Наступним етапом було індексне визначення стану тканин пародонту, кількісна оцінка ясеневної рідини та якості крайової адаптації конструкцій. На завершальному етапі автором проведено аналіз економічної рентабельності та фінансової доступності запропонованого методу у порівнянні з альтернативними. Приведені

підходи до оцінювання якості ортопедичних конструкцій є розпорошеними і за своєю формою нагадують окремі авторські методики, що потребують переосмислення та систематизації.

Таким чином, підсумовуючі дані, що були наведені вище, ми можемо стверджувати про значну актуальність системного аналізу оцінок, прийнятих у вітчизняній ортопедичній стоматології. До факторів, що збільшують актуальність вищезгаданої проблеми можна віднести: розвиток ринкових відносин в Україні, посилення правових та фінансових відносин між пацієнтами та лікарями, впровадження систем обов'язкового та добровільного страхування, підвищення зацікавленості юридичних структур у захисті прав пацієнтів, відсутність єдиних стандартів надання ортопедичних послуг населенню.

Відомо, що в нашій державі значно зросла кількість конфліктних ситуацій у яких приймають участь не тільки зацікавлені сторони, а й різноманітні експертні та страхові організації. Це зумовлює необхідність створення об'єктивної шкали оцінювання якості ортопедичного лікування, особливо, якщо врахувати думку деяких авторів про те, що у сучасних умовах іноді дуже важко провести межу між клінічно обґрунтованою необхідністю виконання того чи іншого виду робіт та бажанням отримати максимальний економічний ефект від надання послуги [17, 18].

Попередній аналіз літератури демонструє необхідність спеціальної наукової розробки та обґрунтування системи оцінювання, адже її відсутність створює умови до запуску порочного ланцюга помилок, який у стислому вигляді можна уявити наступним чином. Велика кількість клінічних проявів стоматологічної патології та індивідуальність показників норми та можливого перебігу цих процесів у пацієнтів на першому етапі призводять до помилок у встановленні діагнозу, через неповне обстеження та отримання хибних даних. Це у свою чергу призводить до побудови помилкових схем лікування та проведення його у невідповідності до реального необхідного обсягу.

Одночасно слід акцентувати увагу на збільшенні інформованості пацієнтів щодо якості їх лікування, проводячи порівняльні паралелі «до» та «після» лікування, оскільки багато з критеріїв якості ортопедичного лікування для пацієнтів можуть здаватися несуттєвими або бути непомітними. Проблема створення єдиної системи оцінювання для ортопедичної стоматології розглядається у роботі С. М. Андрєєвої (2004) [19]. Автор провів ретельний аналіз та систематизацію критеріїв та показників, що існують на сьогодні у ортопедичній стоматології із врахуванням наукових, законодавчо-правових та соціально – економічних вимог до

оцінювання якості ортопедичних конструкцій. При цьому було проведено аналіз існуючих помилок з позицій системності та кваліметрії, проаналізовано роль оцінок та їхню адекватність та об'єктивність, враховуючи варіабельність клінічного перебігу ортопедичної патології, приведено систему оцінювання до загально – державних стандартів. Важливо відмітити, що за результатами проведеного дослідження автор визнав факт суттєвої невідповідності існуючих систем оцінювання у ортопедичній стоматології жорсткій системі загальної стандартизації. Суттєвим фактом при цьому є відсутність відповідності критеріїв оцінювання на діагностичному етапі до аналогічних критеріїв на етапах лікування.

У більшості випадків оцінювання якості ортопедичного лікування знаходиться у прямій залежності від власного досвіду та суб'єктивної точки зору лікаря, а це у свою чергу зумовлює нечіткість та розмитість 15% критеріїв. Об'єктивність 54% критеріїв за думкою автора взагалі можна поставити під сумнів. До суттєвих проблем також можна віднести відсутність чітких оціночних схем у медичній документації, відсутність алгоритму оцінювання результатів ортопедичного лікування «конфліктних» пацієнтів та визначення економічної виправданості максимального рівня оцінок вище яких застосування додаткових методів обстеження та діагностування може вважатися помилковим.

За даними О. О. Альошиної (2011) [20] проведене соціологічне опитування лікарів-стоматологів та завідуючих ортопедичними відділеннями лікувальних закладів показало, що серед основних причин зниження якості ортопедичного лікування є: недостатній рівень кваліфікації спеціалістів, низький рівень правової освіти, проведення лікувально-діагностичних заходів не у повному обсязі. З іншого боку, аналіз структури скарг пацієнтів за 15 років, проведений автором показав, що 38% з них пов'язані з низьким рівнем організації роботи, а 68% – з неякісним наданням стоматологічної допомоги через відсутність комфортної атмосфери, та застарілої чи недостатньої матеріально-технічної бази клініки.

Клінічні та лабораторні методи аналізу якості ортопедичного лікування. Багатоетапне ортопедичне лікування передбачає можливість контролю та оцінки якості на всіх проміжних етапах виготовлення протеза. Одним із таких ключових етапів є отримання прецизійного відбитка. Саме якість відбитків дозволяє досягти максимальної відповідності виготовленої конструкції до ситуації у порожнині рота [21, 22].

Показовою у цьому контексті є робота М. А. Мурадова (2004) у якій проводилася порівняльна оцінка розмірної точності гіпсових моделей

при отриманні відбитків із різних матеріалів. При цьому порівняння відбитків отриманих у клінічних умовах проводилося з оглядом на отримання експериментальної моделі, на якій вимірювалася можлива глибина проникнення матеріалу у зубо-ясенну борозенку за «ідеальних» умов «сухої» порожнини рота. На наступному етапі своєї роботи автор вивчав аналогічний показник за умови «вологої» порожнини рота. Результатом цього дослідження стала комплексна оцінка впливу відбиткового матеріалу та методу отримання відбитку на глибину проникнення корегуючого матеріалу у зубо-ясенну бороздку. Також у вищевказаній роботі продемонстровано взаємозв'язок між ступенем в'язкості матеріалу та його здатності до глибокого проникнення у зубо-ясенний простір.

На лабораторно – експериментальному обґрунтуванні застосування нових відбиткових матеріалів побудовано більшість із вітчизняних та закордонних робіт, присвячених проблемі пошуку та вдосконалення допоміжних матеріалів для отримання відбитків. Так, Василенко А. В., (2006) підкреслила важливість створення та впровадження у клінічну практику вітчизняних матеріалів, які б могли вдало конкурувати із занадто затратними закордонними зразками, і при цьому мати відмінні прецизійні властивості [23]. Саме тому автором було сформульовано завдання обґрунтувати ефективність нового відбиткового силіконового матеріалу групи А. Результатом цієї роботи було створення оптимальної рецептури А – силікону. Особливу увагу слід звернути на методи лабораторного вивчення фізико-механічних властивостей запропонованого матеріалу серед яких: визначення кінцевої твердості по Шору, визначення відносного подовження при розриві, визначення залишкового подовження після розриву, визначення напруження при заданому подовженні, визначення усадки через 24 години, визначення компресійної усадки. Отримані фізико – механічні характеристики дослідних матеріалів було проаналізовано на відповідність до вимог ГОСТу та нормам стандартів ISO. Важливим етапом дослідження нового відбиткового матеріалу є його клінічна апробація, за результатами якої проводиться анкетування лікарів за певним переліком експлуатаційних характеристик [24].

Подальші наукові дослідження забезпечили нові можливості оцінювання якості відбиткових матеріалів. Прикладом такого комплексного клініко – експериментального аналізу може бути робота Колодіної Р. Л., (2010) [25]. На експериментальному етапі роботи автором було створено ситуаційну модель, розміри якої вимірювалися методом мікрометрії. Після отримання надміцних високоточних моделей проводилося їх сканування з отриманням

віртуальної 3D візуалізації. За допомогою спеціальної обчислювальної програми були отримані точні розмірні дані, які співставлялися з попередніми даними мікрометрії. Клінічна частина роботи передбачала зняття відбитків різними матеріалами у 7 пацієнтів з подальшим виготовленням їм мосто-подібних металокерамічних протезів.

Не менш важливим є аналіз якості відбитків у період часу до виготовлення робочої моделі, адже необхідні процедури дезінфікування та зберігання відтисків можуть значно вплинути на їх розмірну точність, а відповідно – на прецизійну точність самої ортопедичної конструкції. Одним із таких досліджень є робота Узбекова Р. М., (2008) в якій автор вивчав вплив НВЧ випромінювання на фізико-механічні характеристики силіконових відбиткових матеріалів за вказаними вище параметрами та ознаками [26].

Для комбінованих ортопедичних конструкцій на основі металевих сплавів логічним є ретельне вивчення якості каркасу, від якої безперечно буде залежати якість результату протезування в цілому. У узагальненому вигляді такі дослідження зосереджуються на основних напрямках наукових пошуків, а саме: вивчення фізико-механічних властивостей нових сплавів, які пропонуються до впровадження; дослідження, що стосуються можливостей адгезії облицювальних матеріалів до металевої поверхні; вивчення антикорозійних властивостей сплавів; вивчення біосумісності сплавів. Прикладом подібного підходу може бути дослідження Д. В. Сопочинського (2014), мета якого полягала у лабораторно – експериментальному обґрунтуванні застосування нового сплаву благородних металів на основі золота для виготовлення каркасів металокерамічних зубних протезів [27]. На першому етапі визначалися всі фізико – механічні характеристики нового сплаву, відповідно до ДЕСТу ISO. Були отримані показники температурного інтервалу плавлення сплаву та його коефіцієнт лінійного термічного розширення, визначалися щільність та твердості сплаву за Вікерсом та значення умовної межі плинності та відносного подовження сплаву. Порівняння міцності зчеплення поверхні відлитої металевих зразків з керамічним покриттям проводилося за методикою Швикерата. Стійкість зразків до втрати дзеркальності поверхні вивчали шляхом циклічного занурення у ванну із розчином сульфату натрію та підігрівом до 23 °С. За результатом дослідження проводилася мікроскопія з визначенням ділянок корозії, помутніння та плям. З метою ретельного визначення антикорозійних властивостей автором було запропоновано комплекс, який передбачав: вольтамперометрію, рентгенівський спектральний мікроаналіз, атомно-емісійну спект-

роскопію. При цьому, у якості рідини використовувався розчин штучної слини за стандартом ISO. Крім того, проводилися вимірювання токсичності дослідного сплаву шляхом визначення гемолітичної активності згідно зі стандартами ISO. Безумовно, якість металевого каркасу буде залежати не тільки від рецептури сплаву, а й від технологічних особливостей його заливки. Цьому технічному аспекту проблеми прецизійного стоматологічного лиття присвячено достатньо наукових досліджень, серед яких можна відмітити роботу Ю. І. Сухоребського (2009), присвячену проблемі підвищення клінічної ефективності лікування хворих з дефектами зубних рядів суцільнолитими зубними протезами шляхом обґрунтування вибору сплаву металу та методу лиття [28]. В якості завдань автором сформульовано необхідність вивчення ускладнень, що спостерігаються у хворих з подібними ортопедичними конструкціями, аналіз впливу металевих конструкцій, отриманих за різними методами на властивості ротової рідини, та визначення різних методів лиття на мікроструктуру та корозійну стійкість металевих плавів. Фазові та структурні дослідження зразків сплавів металів проводилися із застосуванням методів рентгенівської дифракції та скануючої атомно – силової мікроскопії. Спираючись на отримані результати, автор стверджує, що найбільш поширеними ускладненнями лиття металевих конструкцій непроливка деталей, а найменш поширеним ускладненням є поломка металевої конструкції. Важливим висновком наведеної вище роботи стало констатування факту взаємозв'язку між способом лиття та ступенем шорсткості металевої поверхні та її антикорозійними властивостями.

Таким чином, методи оцінювання якості допоміжних та основних конструкційних матеріалів знаходяться у прямій залежності від складу та властивостей зуботехнічних матеріалів, від мети дослідження та матеріально – технічних можливостей закладу, у якому проводиться подібна робота.

Майже всі літературні відомості щодо визначення та порівняння властивостей зуботехнічних матеріалів передбачали великий комплекс експериментальних, лабораторних та клінічних методів, який потребує подальших впорядкування та систематизації.

Традиційно, відповідно до виду ортопедичної конструкції лікарями обираються доступні в умовах клінічної практики методи оцінювання якості протезування та виявлення ускладнень. Наприклад, результати протезування дефектів зубів у фронтальному відділі щелеп за допомогою вінірів були визначені у вигляді наступного алгоритму [29]: оцінювання естетичного результату з точки зору

відповідності кольору конструкції кольору оточуючих тканин, крайове прилягання конструкції за критеріями крайової адаптації, ретенції, крайової проникливості та ознакам розвитку вторинного карієсу, визначення життєздатності зубів, визначення частоти переломів конструкції, задоволення пацієнтів результатом протезування [30, 31].

Методи дослідження та оцінки можуть знаходитися у прямій залежності не тільки від конструкції, а й від її локалізації у порожнині рота. Так, заміщення дефектів верхнього зубного ряду знімними або незнімними ортопедичними конструкціями ставить перед лікарем проблему відновлення дикції, що у свою чергу, потребуватиме використання специфічних методів оцінювання, що було добре висвітлено у роботі О. О. Бізяєва (2009), в якій окрім стандартних загально – клінічних методів було застосовано методики спектрографії та сонографії фонограм записів вимовлення пацієнтами відповідних звуків.

Дані наукової літератури останнього часу свідчать про надзвичайно велику актуальність проблеми створення інтегральної системи контролю якості ортопедичного лікування. При цьому вказується на відсутність інтегральних загальноприйнятих критеріїв оцінки якості замісних конструкцій та якості ортопедичної стоматологічної допомоги в цілому [32, 33].

І найголовніше, – засоби та методи більш детального оцінювання протезів та їхніх взаємовідносин з тканинами протезного ложа до яких можна віднести: функціональні проби, електроміографію, полярографію, доплерографію, ехоостеометрію, реографію, рентгенографію, імунологічні та гістохімічні аналізи надають змоги використовувати їх у повсякденній ортопедичній практиці, тому вони є прерогативою наукових досліджень у спеціалізованих лабораторіях, науково – дослідних інститутах та вищих навчальних закладах. Саме тому завданням сучасної ортопедичної стоматології є створення доступних та нескладних і водночас – високоінформативних критеріїв оцінювання у рамках інтегрованої системи для клінічної експертизи якості зубних протезів у практичній діяльності лікарів – стоматологів. Так, наприклад, Трезубов В. В. (2012) запропонував методологічну базу для подальшої розробки системи оцінювання якості ортопедичної допомоги, а також з метою її поліпшення

[34]. При цьому автором були використані наступні елементи: клінічні: опитування та безпосереднє спостереження; клініко – інструментальні: клінічна оцінка ефективності жування та мовлення, а також методика дескримінаційної чутливості слизової оболонки, авторської розробки); клініко – соціологічні: анкетування із застосуванням модифікованого посібника для опитування Wolforts (2006); застосування шкали впливу протезування на якість життя SF-36, авторські посібники для опитування по якості зубних та щелепних протезів для пацієнтів – КОСП-18П, для лікаря – КОСП-9П, зубного техника – КОСП-33Т; клініко–експертні: система інтегрального критеріального оцінювання якості протезування власної розробки «ТРЕМИ»; гігієнічні та пародонтальні індекси; метод хронометражу. Особливістю розробленої системи «ТРЕМИ» є те, що вона складається з трьох блоків: облігатного (обов'язкового), основного та додаткового (факультативного). При цьому елементи облігатного блоку (оцінка якості діагностики, оцінка якості підготовки до протезування, оцінка якості протезування, оцінка ускладнень, оцінка процесу надання допомоги та якості лікувального процесу) повністю характеризують якість виготовленні протезу за умови отримання позитивного результату [35].

Заключення. Проведений аналіз літературних джерел дозволяє стверджувати про не аби яку актуальність проблеми підвищення якості ортопедичного лікування стоматологічних пацієнтів. Особливо слід наголосити на тісному взаємозв'язку між клініко-технологічними (обґрунтованому добір зуботехнічних матеріалів) та медико-психологічними факторами лікування.

Велика кількість запропонованих систем та алгоритмів оцінювання в ортопедичній стоматології сприймається як окремі спорадичні авторські спроби узагальнення. Але, нажалі суттєві відмінності у складових цих систем та алгоритмів не спрощують їх сприйняття та розуміння при обґрунтуванні конструкції протезу та вибору зуботехнічного матеріалу, не наближають до широкого практичного впровадження. А реалії ортопедичної служби в Україні сьогодні вимагають негайного створення та впровадження єдиної адаптованої загальнодержавної системи оцінювання якості стоматологічного ортопедичного лікування, яка б повністю задовольняла як лікарів так і пацієнтів.

References

1. Bondarenko NN. Audit kachestva kak obektivnaya neobkhodimost v usloviyakh reformirovaniya stomatologicheskoy sluzhby. *Stomatolog*. 2006; 2: 3-6. [Russian]
2. Ermoshina MYu. Defekty meditsinskoj dokumentatsii: znachenie dlya nastupleniya grazhdansko-pravovoy otvetstvennosti vrachey-stomatologov. *PEM*. 2005; 20(4): 7-8. [Russian]

3. Dvornyk VM, Rubanenko VV, Balya GM, Tumakova OB. Osoblyvosti ortopedychnogo likuvannya patologichnogo styrannya tverdykh tkanyn zubiv z vykorystannyam pokryvnykh proteziv. *SMB*. 2011; 4: 83-6. [Ukrainian]
4. Redinov IS, Metelitsa SI, Strakh OO. Povyshenie effektivnosti povtornogo lecheniya patsientov pri polnom otsutstvi zubov na nizhney chelyusti. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014; 10(2): 356-9. [Russian]
5. Goncharova MV, Lebedev AA. Aktualnye voprosy upravleniya meditsinskimi organizatsiyami na rynke meditsinskikh uslug. *ZV*. 2011; 4: 29-32. [Russian]
6. Badyaev IV. Razrabotka sistemy menedzhmenta kachestva v stomatologicheskoy klinike. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2013; 2: 54-8. [Russian]
7. Chirkova NV. *Kliniko-eksperimentalnoe obosnovanie primeneniya modifitsirovannogo elastichnogo akrilovogo polimera dlya bazisov protezov*: Dis. PhD. (Med.). Voronezh; 2003. 121 c. [Russian]
8. Walter M, Wolf B, Wolf A, Boening K. Six-year Clinical Performance of All-Ceramic crowns with Alumina Cores. *Int J Prosthodont*. 2006; 19(2): 162-3. PMID: 16602364
9. Gazhva SI, Pashinyan GA, Aleshina OA. Analiz oshibok i oslozhneniy pri protezirovanii s primeneniem nesemnykh ortopedicheskikh konstruktsiy. *Stomatologiya*. 2010; 2: 7-8. [Russian]
10. Monastireva NN, Zoloev RV. Vliyanie oslozhneniy posle ortopedicheskogo stomatologicheskogo lecheniya na kachestvo zhizni. *Stomatologiya dlya vsekh*. 2013; 3: 14-5. [Russian]
11. Medina-solis CE, Pérez-Núñez R, Maupomé G, Avila-Burgos L, Pontigo-Loyola AP, Patiño-Marín N, et al. National survey on edentulism and its geographic distribution, among Mexicans 18 years of age and older. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2008; 35(4): 237-44. PMID: 18321258. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2007.01767.x
12. Danilina TF, Salyamov KYu. *Otsenka kachestva stomatologicheskogo lecheniya, kak element profilaktiki v stomatologicheskoy praktike*. Volgograd: OOO «Blank»; 2010. 248 p. [Russian]
13. Severinova SK, Zhiron AI, Zhirona VG, Shabliy VF. Klinicheskaya otsenka osloneniy v ortopedicheskoy stomatologii pri protezirovanii nesemnymi konstruktsiyami. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2013; 4(64): 125-8. [Russian]
14. Timoshenko MV. Ostatochnaya deformatsiya ottiskov iz bezvodnykh elastomerov, poluchennykh razlichnymi metodami. *Sovrem stomatologiya*. 2003; 3: 44-5. [Russian]
15. Poloneychik NM, Timoshenko MV. Sravnitel'naya kharakteristika elastomernykh ottisknykh materialov. *Organizatsiya, profilaktika, novye tekhnologii i reabilitatsiya v stomatologii: Materialy 4-go sezda stomatologov Belarusi*. Vitebsk, 2010. 2010: 232-5. [Russian]
16. Perevoznikov VI. *Eksperimentalno-klinicheskoe i ekonomicheskoe sravnenie sovremennykh metodov izgotovleniya nesemnykh vremennykh protezov*: Dis. PhD. (Med.). Moskva; 2012. 148 p. [Russian]
17. Tuchik ES, Gazhva SI, Sobir RK. O znachenii uchetoynoy dokumentatsii v stomatologicheskikh uchrezhdeniyakh. *Aktualnye aspekty sudebnoy meditsiny i ekspertnoy praktiki*. 2008; 1: 169-77. [Russian]
18. Marchenkov AE. Neblagopriyatnye faktory, vyzyvayushchie vozniknovenie konfliktnykh situatsiy v praktike det'skogo stomatologa. *PEM*. 2005; 19(3): 8-11. [Russian]
19. Andreeva SN. *Sistemnyy analiz otsenok, prinyatykh v praktike otechestvennoy ortopedicheskoy stomatologii*: Dis. PhD. (Med.). Moskva; 2004. 207 p. [Russian]
20. Aleshina OA. Ob oshibkakh protezirovaniya s primeneniem nesemnykh ortopedicheskikh konstruktsiy. *Materialy regional'noy konferentsii molodykh uchenykh. Moskva-Kazan, 2009*. 2009: 7-9. [Russian]
21. Gancho OV, Yushchenko PL, Korol MD. Mikroba zaselenist rotovoyi ridyny za umov zastosuvannya sylikonovykh vidbytkovykh materialiv pry vygotovlenni neznimnykh konstruktsiy zubnykh proteziv. *Ukrayinskyy stomatologichnyy almanakh*. 2012; 6: 78-85. [Ukrainian]
22. Nuca C, Amariei DL, Rusu T, Arendt C. Oral health-related quality of life evaluation. *OHDMBSC*. 2007; 1: 3-8.
23. Dolya AV. *Ob'yemne modelyuvannya mezh lozhky-bazysu termoplastychnym vidbytkovym materialom «Ortokor-ST» pry vygotovlenni povnykh znimnykh plastynkovykh proteziv*: Dis. PhD. (Med.). Kharkiv; 2010. 170 p. [Ukrainian]
24. Narayanan A, Greco M. The Dental Practice Questionnaire: a patient feedback tool for improving the quality of dental practices. *Australian Dental Journal*. 2014; 59(3): 334-48. PMID: 24890026. DOI: 10.1111/adj.12200
25. Kolodina RL. *Kliniko-laboratornoe obosnovanie novogo metoda polucheniya pretsizionnykh ottiskov*: Dis. PhD. (Med.). Moskva; 2010. 92 p. [Russian]
26. Uzbekov RM. *Mikrovolnovaya dezinfektsiya elastichnykh vspomogatelnykh i konstruktsionnykh materialov v klinike ortopedicheskoy stomatologii*: Dis. PhD. (Med.). Moskva; 2010. 92 p. [Russian]
27. Sopotsinskiy DV, Parunov VV, Lebedenko IYu, Kolesov PA. Doklinicheskoe issledovanie novogo otechestvennogo splava na osnove zolota dlya metallokeramicheskikh zubnykh protezov. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2014; 4: 4-6. [Russian]
28. Sukhorebskiy YuY. *Klynyko-eksperimentalnoe obosnovanye prymeneniya metodov lytya splavov metallov dlya zubnykh protezov*: Dis. PhD. (Med.). Ivano-Frankivsk; 2009. 167 p. [Russian]
29. Ведерникова ЛВ, Жолудев СЕ. Планирование эстетики керамических виниров без предварительного препариования зубов. *Проблемы стоматологии*. 2013; 5: 32-5. [Russian]

30. Shemetov OS, Bondaletov VA, Tumakova EB. Metody otsenki kachestva polnykh semnykh protezov. *Ukrayinskiy stomatologichnyi almanakh*. 2010; 4: 95-6. [Russian]
31. Hickey B, Jauhar S. Gingival veneers. *Dent Update*. 2009; 36(7): 422-4, 426, 428. PMID: 19810398. DOI: 10.12968/denu.2009.36.7.422
32. Tlustenko VP, Sadykov MI, Nesterov AM, Sanosyuk NO, Tugushev RI. Optimizatsiya ortopedicheskogo lecheniya bolnykh s polnym otsutstviem zubov. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2014; 6: 50-2. [Russian]
33. Klenkova MI. Psikhologicheskaya sostovlyayushchaya ortopedicheskogo lecheniya patsientov s polnym otsutstviem zubov. *BMIK*. 2015; 4: 223-4. [Russian]
34. Trezubov VV, Kosenko LG. Pokazaniya k primeneniyu kolloidnykh adgezivnykh kremov dlya uluchsheniya fiksatsii syomnykh protezov. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina*. 2011; 22: 249-51. [Russian]
35. Yanishen IV. Porivnyalna otsinka yakosti znimnykh konstruktсий zubnykh proteziv na etapakh yikh klinichnoyi ekspluatatsiyi. *SMB*. 2014; 4-2(47): 76-9. [Ukrainian]

УДК 616:314-089.23:615.461/.465

КАЧЕСТВО ЛЕЧЕНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ КАК ПРОБЛЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ (обзор литературы)

Янишен И. В., Яровая А. В., Бережная Е. О., Доля А. В., Богатыренко М. В.

Резюме. Целью нашего исследования было повышение эффективности ортопедического лечения стоматологических пациентов за счет внедрения методологических подходов к оценке качества лечения ортопедическими конструкциями. Была рассмотрена информационная система оценки риска при ортопедическом лечении больных с дефектами зубных рядов с применением несъемных протезов, а также индивидуальное прогнозирование результатов, с целью их оптимизации и профилактики возможных осложнений.

Не менее важным является анализ качества отпечатков при изготовлении рабочей модели. Дезинфекция и сохранения отпечатков может существенно повлиять на их соразмерную точность, что влияет на точность зубных протезов. Мы отметили методы оценки качества дополнительных и основных конструкционных материалов, которые находятся в прямой зависимости от состава, свойств стоматологических материалов и технических средств учреждения, где проводится такая работа.

Научная литература показывает, что проблема создания целостной системы контроля качества ортопедического лечения является чрезвычайно важной. В то же время отмечается, что не существует общепринятых критериев оценки качества зубных протезов и качества ортопедического трактова в целом.

Проведенный анализ литературных источников позволяет утверждать об актуальности проблемы повышения качества ортопедического лечения стоматологических пациентов. Особо следует подчеркнуть тесную взаимосвязь между клинико-технологическими (обоснованном подборе зуботехнических материалов) и медико- психологическими факторами лечения.

Существенные различия в составляющих предлагаемых систем и алгоритмов оценки в ортопедической стоматологии не упрощает их восприятие и понимание при обосновании конструкции протеза и выбора зуботехнического материала, не приближают к широкому практическому внедрению. А реалии ортопедической службы в Украине сегодня требуют немедленного создания и внедрения единой адаптированной в государственной системе оценки качества стоматологического ортопедического лечения, которая бы полностью удовлетворяла как врачей, так и пациентов.

Ключевые слова: оценка качества лечения, ортопедические конструкции зубных протезов, сравнительный анализ, результат лечения.

UDC 616:314-089.23:615.461/.465

Quality of Treatment with Orthopedic Constructions as a Problem of Clinical Dentistry (Literature Review)

Yanishen I., Iarova A., Berezhnaia O., Dolia A., Bohatyrenko M.

Abstract. The purpose of the study was to increase the effectiveness of orthopedic treatment of dental patients through the introduction of methodological approaches to assessing the quality of treatment with orthopedic dentures. The risk assessment information system was considered for the orthopedic treatment of patients with dentition defects using unremovable dentures, as well as individual prediction of results, with the goal of optimizing them and preventing possible complications.

Particular attention should be paid to increasing the quality of treatment in orthopedic dentistry on the basis of innovative developments in the field of dental material science due to the justified selection of structural and auxiliary dental materials, by eliminating the negative factors of the influence dentures, caused by their components or structures, and deficiencies on the clinical and laboratory stages of denture manufacturing.

Equally important is the analysis of the quality of imprints during making working model. Disinfection and preservation of imprints can significantly affect their dimensional accuracy which influences the precision accuracy of dentures.

We noted the methods for evaluating the quality of additional and basic structural materials, which are in direct dependence on the composition, properties of dental materials, and technical facilities of the institution where such work is carried out.

Scientific literature shows that the problem of creating an integral system of control over the quality of orthopedic treatment is extremely important. At the same time it is indicated that there are no integral accepted criteria for assessing the quality of dentures and the quality of orthopedic treatment in general.

The analysis of literature sources suggests the relevance of the problem of improving the quality of orthopedic treatment of dental patients. It is necessary to emphasize the close relationship between clinical and technological (reasonable selection of tooth-technical materials) and medical and psychological factors of treatment.

Significant differences in the components of the proposed systems and evaluation algorithms in orthopedic dentistry do not simplify their perception and understanding in choosing the type of denture and the choice of dental technology. The current state of orthopedic service in Ukraine requires the immediate creation and implementation of a single system for assessing the quality of dental orthopedic treatment to fully satisfy both doctors and patients.

Keywords: quality of treatment, orthopedic dentures, comparative analysis, the result of treatment.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 12.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI:10.26693/jmbs04.02.069

УДК 616.36 - 073.582: 617.55 - 001 - 089.11

*Бойко В. В., Замятин П. Н., Невзоров В. П., Омельченко В. Ф.,
Невзорова О. Ф., Проценко Е. С., Ремнёва Н. А.*

ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ СИНУСОИДНЫХ КАПИЛЛЯРОВ ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАННОЙ ТРАВМЫ ЖИВОТА

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины», Харьков

ivanova_tatiana@ukr.net

В последнее время, одним из наиболее значимых результатов научного поиска явилось экспериментально обнаруженное и теоретически обоснованное неизвестное ранее явление пьезосинтетического эффекта в биологических тканях (пьезобиосинтеза), заключающегося в синтезе органических веществ в объектах биологического происхождения, под воздействием пьезоэлектричества, возникающего в жидкокристаллических структурах клеток, преимущественно биологических мембранах, при механических деформациях.

Цель исследования заключалась в изучении в динамике характерных особенностей изменений субмикроскопической архитектоники эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени крыс после моделирования травмы и оценка степени изменения органелл с позиций как традиционных подходов к анализу электронно-микроскопических изображений, так и представлений квантово-волнового метаболизма.

В данной работе показана динамика ультраструктурных изменений эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени крыс после моделирования травмы, из которой следует, что наиболее глубокие дистрофические и деструктивные нарушения развиваются на третьи сутки. В клетках печени обнаружены многочисленные очаги деструкции мембран ядра, митохондрий, эндоплазматической сети, а также редукция пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи. В цитоплазме гепатоцитов обнаружено большое количество вторичных лизосом и включений липидов. В эндотелиоцитах разрушается цитоплазматическая мембрана, и просвет капилляра заполняется дегенератив-

но изменёнными органеллами и конгломератами аморфной субстанции.

Нарастание активности синтетических и репаративных внутриклеточных процессов в печени наступает на седьмые сутки после травмы, что структурно подтверждается гиперплазией мембран гранулярной эндоплазматической сети, появлением делящихся форм митохондрий, гипертрофией пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи, увеличением числа рибосом и гранул гликогена. К концу эксперимента ультраструктура гепатоцитов, эндотелиоцитов и звёздчатых макрофацитов приобретает типичное строение.

Ключевые слова: травма печени, ультраструктура синусоидных капилляров печени, процессы репарации, квантово-волновой метаболизм.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках научных тем ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины» «Разработать хирургическую тактику при повреждении полых органов брюшной полости с использованием миниинвазивных технологий», № государственной регистрации 0117U000339, сроки выполнения: 2017–2019 гг.; и «Изучить молекулярные механизмы течения раневого процесса с учетом процессов пьезобиосинтеза и разработать новые методы лечения ран с использованием комбинированных покровных материалов», № государственной регистрации 0118U000015, сроки выполнения: 2018–2020 гг.

Введение. Традиционные методы анализа электронно-микроскопических нарушений субмикроскопической архитектоники органелл клеток,

такие как набухание митохондрий, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, гипертрофия пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи, появление в цитоплазме различных включений являются стереотипными и, несмотря на их высокую информативность, не могут полностью охарактеризовать сущность происходящих патологических перестроек на уровне мембран и макромолекул [1, 4, 5].

В последнее время, одним из наиболее значимых результатов научного поиска явилось экспериментально обнаруженное и теоретически обоснованное неизвестное ранее явление пьезосинтетического эффекта в биологических тканях (пьезобиосинтеза), заключающегося в синтезе органических веществ в объектах биологического происхождения, под воздействием пьезоэлектричества, возникающего в жидкокристаллических структурах клеток, преимущественно биологических мембранах, при механических деформациях [3]. Об активности процессов жизнедеятельности клеток, в свете этого открытия, можно судить по количеству деформаций мембран, которые визуализируются на электронно-микроскопических изображениях срезов мембран. При этом количество деформаций пропорционально интенсивности внутриклеточных синтетических, репаративных и обменных процессов, протекающих на субклеточном уровне [2].

Цель исследования: изучить в динамике характерные особенности изменений субмикроскопической архитектоники эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени крыс после моделирования травмы и оценить степень изменения органелл с позиций как традиционных подходов к анализу электронно-микроскопических изображений, так и представлений квантово-волнового метаболизма.

Материал и методы исследования. В эксперименте были задействованы белые крысы линии «Вистар» обоего пола с массой 200–250 г. Содержание животных и эксперименты проводились согласно положениям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страссбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Травму производили наркотизированным тиопенталом натрия крысам специальным устройством для нанесения травм мелким лабораторным животным с дозировкой силой удара после лапаротомии непосредственно на печень.

После моделирования дозированной травмы печени крыс в зависимости от повреждения произ-

водили лигирование сосудов или ушивание зоны повреждения. Забор кусочков печени производили через 1 час, 1, 3, 7, 14 и 21 сутки после травмы.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки ткани печени помещали для предварительной фиксации в 2,5% забуференный раствор глютарового альдегида на 4–6 часов при температуре 4 °С. Затем ткань промывали в буферном растворе и переносили для окончательной фиксации в 1% забуференный раствор четырехоксида осмия на 3–4 часа. Обезвоживание проводили в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне. Ткань пропитывали и заливали в смесь эпоксидных смол (эпон-аралдит) по общепринятым методам. Полимеризацию блоков проводили в термостате при температуре 60 °С в течение двух суток.

Из полученных блоков на ультрамикротоме УПТП-3М изготавливали ультратонкие срезы, монтировали их на электролитические сетки и, после контрастирования цитратом свинца, исследовали под электронным микроскопом ЭМВ-100БР при ускоряющем напряжении 75 кВ.

Контролем качества гистологической обработки ткани служили кусочки печени интактных животных.

Результаты исследования и их обсуждение.

Электронно-микроскопическое исследование эндотелиоцитов синусоидных капилляров через час после моделирования травмы выявило умеренную активацию метаболических внутриклеточных процессов и снижение электронной плотности цитоплазмы.

Набухшие митохондрии содержали достаточно большое количество крист, матрикс имел мелко гранулярную структуру средней электронной плотности. Гранулярный эндоплазматический ретикулум представлен параллельно ориентированными с многочисленными деформациями мембранами, на которых присутствовало множество рибосом. В ядрах эндотелиоцитов присутствовало большое количество деконденсированного хроматина. В цитоплазме отростков эндотелиоцитов увеличивается, по сравнению с контрольной группой экспериментальных животных, число микропиноцитозных пузырьков. В целом возрастает и степень деформаций внутриклеточных мембран эндотелиоцитов.

Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи умеренно гипертрофирован, его гладкие мембраны параллельно ориентированы и собраны в стопки. Везикулярная часть его представлена многочисленными мелкими везикулами. Гладкие мембраны комплекса Гольджи подвержены деформациям. Цитоплазматическая мембрана с очагами деформации. В просвете синусоидных капилляров

располагаются, наряду с неизменёнными клетками крови, скопления дегенеративно изменённых митохондрий и фрагментов мембранных внутриклеточных структур.

Электронная плотность цитоплазмы эндотелиальных клеток синусоидных капилляров через 1 сутки после моделированной травмы печени снижается. Конденсированный хроматин ядра в виде осmioфильных глыбок концентрировался по периферии матрикса. Ядерная мембрана сильно разрыхлена и очагово разрушена. Митохондрии содержали очаги лизиса наружных мембран и крист. Гладкие мембраны пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи дезорганизованы.. Цитоплазматическая мембрана, обращенная в просвет синусоида, имела множественные очаги деструкции (**рис. 1**). В просвете капилляра определялись свободноплавающие фрагменты мембран, дегенеративно изменённых митохондрий и детрит осmioфильного вещества различной электронной плотности.

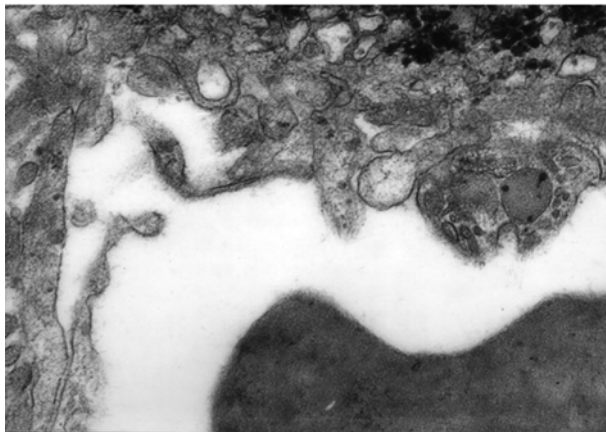


Рис. 1. Ультраструктура эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени крыс через сутки после моделирования механической травмы передней стенки живота. Очаговый лизис цитоплазматической мембраны, x 46 000

Через 3 суток после дозированной травмы цитоплазма эндотелиальных клеток приобретала электронно-прозрачный вид. Мембраны гранулярного эндоплазматического ретикулума и митохондрий подвержены очаговому лизису. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума имели вид вакуолей сферической формы, без деформаций мембран. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи редуцирован. Цитоплазматическая мембрана, обращённая к току крови, разрыхлена и содержала очаги лизиса. В цитоплазме отростков эндотелиоцитов выявляются единичные микропиноцитозные пузырьки. Пространство Диссе заполнено удлинёнными извитыми микро-

ворсинками, значительная часть которых подвержена деструкции. В пространстве Диссе выявлялись фрагменты дегенеративно изменённых мембран, митохондрий, а также бесструктурная аморфная субстанция различной электронной плотности

В цитоплазме отростках эндотелиоцитов синусоидных капилляров увеличивается количество микропиноцитозных пузырьков и обнаруживаются очаги деструкции цитоплазматической мембраны, обращенной к току крови с выходом дегенеративно изменённых митохондрий и фрагментов мембран в просвет капилляра.

Через 7 суток после травмы ядра эндотелиоцитов синусоидных капилляров приобретали типичную структуру. Резко уменьшается количество глыбок конденсированного хроматина и увеличивается число гранул деконденсированного. Ядерная мембрана четкая, зачастую образовывала неглубокие инвагинации и многочисленные мелкие деформации (**рис. 2**).

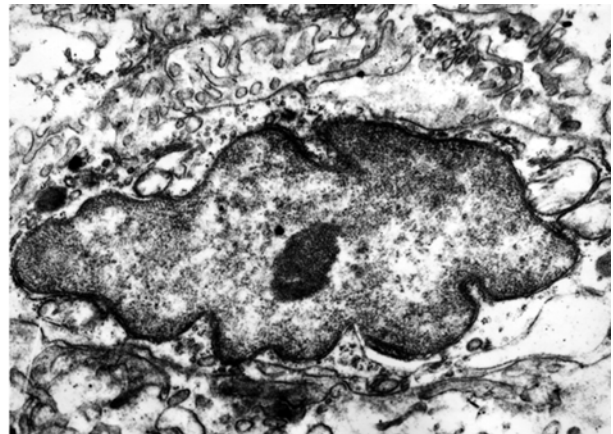


Рис. 2. Ультраструктура эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени крыс на третьи сутки после моделирования механической травмы передней стенки живота. Многочисленные инвагинации ядерной мембраны, x 43 000

Митохондрии умеренно набухшие, их наружные мембраны и кристы без очагов разрушения, а матрикс приобретает мелко гранулярную структуру и среднюю электронную плотность. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети остаются расширенными и электронно-прозрачными, имеют неправильную форму, что характерно при деформационных воздействиях на нее. В цитоплазме отростков увеличивается количество микропиноцитозных везикул. Сохраняются расширенными пространства Диссе, в которых встречались свободно плавающие органеллы гепатоцитов, среди которых фрагментированные мембраны гранулярного эндоплазматического

ретикулума и дегенеративно изменённые митохондрии.

Существенных изменений в субмикроскопической архитектонике органелл и мембранных структур эндотелиоцитов синусоидных капилляров на 14–21 сутки эксперимента не выявлено. В цитоплазме отростков эндотелиоцитов большое количество микропиноцитозных пузырьков, заполненных веществом различной электронной плотности.

К 21 суткам эксперимента субмикроскопическая организация эндотелиоцитов синусоидных капилляров полностью восстанавливается.

Обсуждение. Выявленные перестройки субмикроскопической архитектоники эндотелиоцитов синусоидных капилляров подтверждают ранее установленный нами феномен повышения активности метаболических внутриклеточных процессов в ранние сроки после любого воздействия негативного фактора на организм. Так через 1 час после воздействия моделирования травмы наблюдается компенсаторное расширение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, увеличение числа рибосом и полисом в цитоплазме, а также увеличение количества микропиноцитозных пузырьков, что характерно для повышения уровня активности внутриклеточного метаболизма. Этот феномен, вероятно, может быть объяснён включением резервных механизмов внутриклеточных репаративных процессов в ответ на факторы травматического повреждения. Наблюдаемые изменения органелл лежат в пределах физиологической компенсации.

В ранее опубликованных результатах исследований нами показано, что всякое повышение активности синтетических и репаративных внутриклеточных процессов сопровождается увеличением количества очагов деформации мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, наружных мембран и крист митохондрий, цитоплазматической мембраны и гладких мембран пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи. Именно такие изменения наблюдаются через час после моделированной травмы. Связь между количеством деформаций мембран и увеличением активности метаболизма можно объяснить активацией пьезобиосинтеза, как основы квантово-волнового метаболизма клетки [1, 3].

Дистрофические, с элементами деструкции нарушения субмикроскопической архитектоники эндотелиоцитов кровеносных капилляров развиваются на 3 сутки после нанесения травмы. В эти сроки появляются очаги лизиса мембран митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулума, ядерной и цитоплазматической мембран, что свидетельствует о развитии митохондриаль-

ной дисфункции и снижении активности репаративных и метаболических реакций. Уменьшается степень деформации мембран гранулярной эндоплазматической сети, их цистерны приобретают вид вакуолей имеющих преимущественно округлую форму [2, 4].

Этот процесс сопровождается выходом дегенеративно изменённых митохондрий и фрагментов мембран в просвет синусоида и в пространство Диссе [4].

Выход повреждённых митохондрий в кровеносное русло, по нашему мнению, может вызывать реакцию организма, идентичную сепсису. Известно, что митохондрии произошли от прокариотов, внедрившихся в эукариотические клетки и вошедших с ними в симбиоз. Из этих соображений логично предположить, что, попадая в кровь, они могут восприниматься иммунной системой организма как чужеродные тела и вызывать ответную иммунную реакцию организма. Мы отдаём себе отчёт, что эта гипотеза нуждается в детальном исследовании, выходящем за пределы метода электронной микроскопии [4].

В период 7–21 сутки репаративные процессы в эндотелиоцитах активируются, что структурно проявляется с одной стороны гиперплазией гранулярной эндоплазматической сети, гипертрофией пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи, снижением количества очагов лизиса их мембран, с другой – увеличением количества деформаций внутриклеточных мембран. Эти процессы к концу эксперимента приводят к восстановлению типичной субмикроскопической архитектоники эндотелиоцитов [2, 5].

Выводы

1. Анализ субмикроскопической архитектоники эндотелиоцитов синусоидных капилляров через 1 час после моделирования травмы подтверждает ранее установленный нами феномен повышения метаболической активности внутриклеточных процессов в ранние сроки после любого негативного воздействия на организм, что может быть объяснено включением резервных внутриклеточных компенсаторно-адаптационных механизмов.
2. Повышение активности синтетических и репаративных внутриклеточных процессов сопровождается активацией пьезобиосинтеза, на что указывает увеличение количества очагов деформации внутриклеточных мембран и органелл.
3. На протяжении первых трёх суток в эндотелиоцитах развиваются дистрофические процессы, с элементами деструкции как внутриклеточных, так и цитоплазматических мембран, что сопровождается выходом дегенеративно изменённых фрагментов мембран и органелл в просвет синусоида и в пространство Диссе.

4. Разрушенные и дегенеративно изменённые митохондрии, обнаруженные в просвете капилляров, вероятно, воспринимаются иммунной системой организма как чужеродные и вызывают воспалительную реакцию.
5. К концу эксперимента репаративные процессы в эндотелиоцитах активируются, что структурно проявляется гиперплазией мембран гранулярной эндоплазматической сети, гипертрофией пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи, увеличением количества деформаций

внутриклеточных мембран, и к концу эксперимента восстанавливается типичная ультраструктурная архитектура эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени.

Перспективой дальнейших исследований

является изучение иммуногистохимических особенностей микроскопической структуры печени крыс с помощью маркера Ki-67 после моделирования травмы с целью оценки степени пролиферативной активности органелл гепатоцитов.

References

1. Boyko VV. *Pezobiosintez: predposylki, gipotezy, fakty*. V 4 t. Kharkov: Pidruchnik NTU "KhPI"; 2016. 699 p. [Russian]
2. Boyko VV, Nevzorov VP, Nevzorova OF, i dr. Mekhanicheskie deformatsii kletochnykh membran – kriteriy aktivnosti metabolicheskikh i sinteticheskikh protsessov. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2016; 3(78): 12-8. [Russian]
3. Boyko VV, Zamyatin PN, Zhukov VI, Shchapov PF, Nevzorov VP, Klimova EM. *Yavlenie pezosinteza v biologicheskikh tkanyakh*: Materialy zayavki na otkrytie. Diplom №454, 2012. [Russian]
4. Boyko VV, Krasnoyarskiy AG, Nevzorov VP, Nevzorova OF, Korzh PI. Ultrastruktura kletok pecheni krolikov s modelirovannym kompressionnym sindromom. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2009; 4(38): 45-9. [Russian]
5. Nevzorova OF, Taraban IA, Nevzorov VP. Submikroskopicheskie aspekty patogeneza poliorganoy nedostatochnosti. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2010; 4(42): 54-62. [Russian]

УДК 616.36 - 073.582: 617.55 - 001 - 089.11

ДИНАМІКА ВІДНОВЛЕННЯ УЛЬТРАСТРУКТУРИ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ СИНУСОЇДНОГО КАПІЛЯРІВ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ МОДЕЛЬОВАНОЇ ТРАВМИ ЖИВОТА

**Бойко В. В., Замятін П. Н., Невзоров В. П., Омельченко В. Ф.,
Невзорова О. Ф., Проценко Є. С., Ремньова Н. А.**

Резюме. Останнім часом, одним з найбільш значущих результатів наукового пошуку стало експериментально виявлене і теоретично обґрунтоване невідоме раніше явище п'єзосинтетичного ефекту в біологічних тканинах (п'єзобіосинтеза), що полягає в синтезі органічних речовин в об'єктах біологічного походження, під впливом п'єзоелектрики, що виникає в рідкокристалічних структурах клітин, переважно біологічних мембранах, при механічних деформаціях.

Мета дослідження полягала у вивченні в динаміці характерних особливостей змін субмікроскопічної архітектури ендотеліоцитів синусоїдних капілярів печінки щурів після моделювання травми і оцінка ступеня зміни органел з позицій як традиційних підходів до аналізу електронно-мікроскопічних зображень, так і уявлень квантово-хвильового метаболізму.

Показано динаміку ультраструктурних змін ендотеліоцитів синусоїдних капілярів печінки щурів після моделювання травми, з якої випливає, що найбільш глибокі дистрофічні і деструктивні порушення розвиваються на третю добу. У клітинах печінки виявлені численні осередки деструкції мембран ядра, мітохондрій, ендоплазматичної мережі, а також редукція пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі. У цитоплазмі гепатоцитів виявлено велику кількість вторинних лізосом і включень ліпідів. В ендотеліоцитах руйнується цитоплазматична мембрана, і просвіт капіляра заповнюється дегенеративно зміненими органелами і конгломератами аморфної субстанції.

Наростання активності синтетичних і репаративних внутрішньоклітинних процесів в печінці настає на сьому добу після травми, що структурно підтверджується гіперплазією мембран гранулярної ендоплазматичної мережі, появою форм мітохондрій, що діляться, гіпертрофією пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі, збільшенням числа рибосом і гранул глікогену. До кінця експерименту ультраструктура гепатоцитів, ендотеліоцитів і зірчастих макрофагоцитів набуває типової будови.

Ключові слова: травма печінки, ультраструктура синусоїдних капілярів печінки, процеси репарації, квантово-хвильовий метаболізм.

UDC 616.36 - 073.582: 617.55 - 001 - 089.11

Dynamics of Ultrastructural Restoration in Sinusoidal Capillary Endotheliocytes of the Rat Liver after Simulated Abdominal Trauma

**Boyko V. V., Zamyatin P. N., Nevzorov V. P., Omelchenko V. F.,
Nevzorova O. F., Protsenko E. S., Remneva N. A.**

Abstract. *The purpose of this study was to investigate the dynamics of ultrastructural changes in sinusoidal capillary endotheliocytes of the rat liver after simulated abdominal trauma to assess the degree of the organ-elles` damage using both traditional approach to the electron microscopic image analysis and the quantum-wave metabolism concepts.*

Material and methods. *The experiment was conducted using the Wistar line of white rats of both sexes weighing 200–250 g. After the precise traumatic liver injury modeling, the damage zones were sutured. After that the liver pieces were taken for microscopic investigation in 1 hour, 1, 3, 7, 14, and 21 days.*

Results and discussion. *For electron microscopic examination, the pieces of liver tissue were placed for preliminary fixation in 2.5% buffered glutaraldehyde solution for 4–6 hours at 4 °C. Then the tissue was washed in a buffer solution and transferred for final fixation in 1% buffered solution of osmium tetroxide for 3–4 hours. Dehydration was performed in alcohols of increasing concentration and acetone. The tissue was impregnated and poured into a mixture of epoxy resins (epon-araldite) according to standard techniques. The blocks were polymerized in a thermostat at a temperature of 60 °C for two days. Ultrathin sections were made from the obtained blocks, using an UPTP-3M ultramicrotome, mounted on electrolytic grids and, after contrasting with lead citrate, were examined with an electron microscope EMV-100BR at an accelerating voltage of 75 kV. The pieces of the livers of intact animals served as a quality control.*

We investigated the dynamics of ultrastructural changes in sinusoidal capillary endotheliocytes of the rat liver after simulated abdominal trauma. The most profound dystrophic and destructive processes developed on the third day. We found numerous foci of destruction of the membranes of the nucleus, mitochondria, and the endoplasmic reticulum, as well as the reduction of the Golgi cytoplasmic complex in the liver cells. A large number of secondary lysosomes and lipid inclusions in the cytoplasm of hepatocytes were also present. The endotheliocytes cell membranes were destroyed and the capillary lumens were filled with disorganized cell organ-elles and conglomerates of amorphous substance.

Conclusions. *The increase of synthetic and reparative activity in the liver cells occurred on the seventh day after injury, which was structurally confirmed by granular endoplasmic reticulum membrane hyperplasia, mitochondria duplication, Golgi complex hypertrophy, and increase in the number of ribosomes and glycogen granules. At the end of the experiment, the ultrastructure of hepatocytes, endotheliocytes and stellate macrophage cells acquired a typical structure.*

Keywords: liver injury, liver sinusoidal capillary cells ultrastructure, reparation, quantum-wave metabolism.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 22.12.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.075

УДК 615.252.349.7:547.461.2

Литвинова О. Н.¹, Еременко Р. Ф.¹, Должикова Е. В.¹,
Литвиненко А. Л.¹, Литвинов В. С.²

ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СРЕДИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

olgalitvinovamd@gmail.com

Целью данной работы было фармакологическое изучение влияния 22 новых замещенных оксаминовых кислот на углеводный обмен у кроликов. Объектом исследования стали 22 новых химических соединения – производные аренсульфамидов 1-адамантилоксаминовых кислот (соед.1-8) и N-R1 - амидов 4-(N-R-оксимида)-бензолсульфонилоксаминовых кислот (соед.9-22), впервые синтезированные на кафедре фармацевтической химии Национального фармацевтического университета.

Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота этих соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Исследуемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества основного характера, без запаха, с четкой температурой плавления, растворимые в полярных органических растворителях, минеральных кислотах. Исследование гипогликемического действия веществ проводили по общепринятой методике на кроликах породы «Шиншилла» массой 2,2–3,5 кг с помощью аппарата «Эксан-Г».

Экспериментальные исследования выявили, что большинство исследуемых соединений обладают достаточной сахароснижающей активностью. Высокую гипогликемическую активность обнаружили аренсульфамиды 1-адамантилоксаминовой кислоты, которые снижали сахар крови в эксперименте на 14,3–38,1%. Наиболее активным среди всех изученных веществ оказалось соединение 7, содержащее в 4-м положении атом хлора, которое в дозе 30,7 мг/кг, снижает уровень сахара в крови через 4 часа – на 31,7%, через 6 часов – на 38,2%, через 8 часов – на 37,4%. Соединение 7 продемонстрировало наибольшую сахароснижающую активность, которая превосходила действие стандартных сахароснижающих препаратов «Бутамида» и «Букарбана».

Замещенные дикарбоновые кислоты являются перспективной группой соединений для дальнейшего фармакологического изучения с целью создания на их основе лекарственных средств с гипогликемическими свойствами.

Ключевые слова: дикарбоновые кислоты, производные оксаминовых кислот, гипогликемическое действие.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов», № государственной регистрации 0198U007008.

Введение. Сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран мира [11, 12]. Частота возникновения этого заболевания значительно превысила ожидаемые параметры и на данный момент заболеваемость СД характеризуется Международной Диабетической Федерацией как эпидемия. По данным экспертной оценки 415 млн. взрослого населения в мире страдает СД, еще у 318 млн человек отмечается нарушение толерантности к глюкозе, что значительно повышает риск развития СД в будущем, к 2040 году количество больных может увеличиться до 642 миллионов [10, 13]. Около 95% всех случаев заболевания приходится на диабет II типа, требующий применения пероральных гипогликемических средств [1]. При этом эксперты говорят о том, что количество не выявленного СД может превышать зарегистрированный уровень в 2–3 раза [2].

В настоящее время в терапии СД 2 применяется весьма широкий арсенал «сахароснижающих» препаратов с различными фармакокинетическими и фармакодинамическими эффектами, направленными на устранение основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии (нарушение секреции инсулина, инсулинорезистентность,

избыточная продукция глюкозы печенью, замедление всасывания глюкозы в тонком кишечнике, стимуляция секреции инсулина и одновременное подавление выброса глюкозы) [9].

Современные возможности фармакологической компенсации сахарного диабета с поддержанием в течение суток уровня гликемии, близкого к норме, выходят на первый план в проблеме увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных с так называемыми поздними осложнениями СД – ретинопатией, нефропатией, невропатией и т.д. [2, 4].

Препараты, применяемые для лечения СД 2, разделяют на несколько классов: инсулины, производные сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидаз, тиазолидиндионы, меглитиниды, аналоги глюкагоноподобного пептида, глиптины, аналоги амилаина, комбинированные препараты [1, 14].

В настоящее время для лечения сахарного диабета 2 типа предлагаются различные комбинации бигуанидно-сульфонилмочевинных препаратов, превосходящие по эффективности монотерапию. Однако частота побочных эффектов и наличие противопоказаний остаются при этом по-прежнему высокими [4].

В связи с этим является актуальным поиск новых антидиабетических средств, обладающих лучшей переносимостью и меньшей токсичностью, чем производные сульфонилмочевины и бигуанида.

Многолетние синтетические и биологические исследования в Национальном фармацевтическом университете позволили накопить большой материал по структурно-фармакологическим свойствам производных дикарбоновых кислот, среди которых найдены вещества с противовоспалительной, антимикробной, седативной, гипогликемической, диуретической и другими видами активности [7, 8]. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой реакционной способности дикарбоновых кислот и продуктов их циклизации, обладающих широким спектром фармакологической активности [5, 15].

Все это послужило предпосылкой для экспериментального поиска новых высокоэффективных органических соединений с гипогликемической активностью среди новых производных дикарбоновых кислот.

Целью данной работы было фармакологическое изучение влияния новых замещенных оксаминновых кислот на углеводный обмен у кроликов.

Материал и методы исследования. Объектом данного исследования стали 22 новых химических соединений – производные аренсульфамидов 1-адамантилоксаминовых кислот (соед.1–8) и

N- R1 – амидов 4-(N-R-оксамидо)–бензолсульфонилксаминовых кислот (соед.9-22), впервые синтезированные на кафедре фармацевтической химии Национального фармацевтического университета.

Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота этих соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Изучаемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества основного характера, без запаха, с четкой температурой плавления, растворимые в полярных органических растворителях, растворах едких оснований, минеральных кислотах. Эти синтетические производные вводились лабораторным животным в виде водных растворов или 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, который представляет собой продукт оксиэтилированной моноолеата сорбитана (ВФС-42-167-72).

Все манипуляции на лабораторных животных проводились согласно с положением про использование животных в биомедицинских исследованиях (Страссбург, 2005 г.), нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, «Общественными принципами экспериментов на животных», одобренных Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013 г.).

Исследование сахароснижающей активности новых химических соединений проводили по общепринятой методике на кроликах породы «Шиншилла» массой 2,2–3,5 кг с помощью аппарата «Эксан-Г» [3].

Изучаемые соединения вводили лабораторным животным внутривенно в дозе 0,01 ЛД₅₀. Контрольная группа животных не получала исследуемых веществ. Анализ крови брали из ушной вены кроликов через 2, 4, 8 и 24 часа после однократного введения изучаемых нами соединений. Уровень глюкозы в крови контрольной группы животных определяли через те же промежутки времени, что и у опытных животных. Препаратами сравнения служили стандартные сахароснижающие лекарственные препараты «Бутамид» и «Букарбан» в дозах 50 мг/кг. Всего было поставлено 3 серии опытов, в которых каждое вещество изучалось на 5-ти животных. Гипогликемическая активность оценивалась в сравнении с начальным содержанием глюкозы в крови кроликов до введения изучаемых соединений, которое принималось за 100%.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версії 6.0. Достоверность разницы между средними величинами определялась по *t*-критерию Стьюдента. Разница считалась статистически достоверной при уровне достоверности – $p < 0,05$ [6].

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты экспериментального изучения гипогликемической активности новых веществ приведены в таблице.

Таблица – Влияние производных оксаминовых кислот на углеводный обмен у кроликов

Соединение №	Доза мг/кг	Снижение количества глюкозы в крови относительно исходного уровня, в % за..... часов					
		2	4	6	8	10	24
1	33,4	26,2	30,5*	31,4*	30,1*	24,6*	10,4
2	31,4	16,5	23,4*	28,7*	27,6*	19,2*	7,8
3	32,3	14,3	20,5*	24,4*	26,9*	16,8*	2,6
4	37,8	16,2*	18,1*	12,4	19,6*	16,5*	1,4
5	31,2	20,5*	23,9*	28,5*	21,4*	10,3	2,4
6	31,7	16,6	24,7*	27,7*	26,2*	11,6	4,7
7	30,7	26,7*	31,7*	38,2*	37,4*	27,6	14,5
8	30,3	20,4*	27,7*	32,8*	30,5*	19,7	6,8
9	24,6	16,4*	24,5*	24,8*	25,5*	21,2*	6,7
10	24,9	17,1*	20,6*	25,2*	24,4*	20,6*	5,4
11	23,6	16,8*	26,4*	26,8*	26,3*	21,4*	4,7
12	18,8	4,6	10,8	14,5	16,2	13,2	0
13	21,8	14,4	19,8*	26,6*	28,8*	16,5*	1,7
14	23,4	17,5	20,5*	20,4*	23,4*	12,6	2,7
15	40,7	18,7*	26,5*	24,6*	22,8*	20,4*	4,2
16	37,9	10,4	8,6	14,1	12,7	8,8	0
17	34,0	9,5	14,7	16,6*	14,7	12,8	0
18	56,0	10,6	13,4	17,7*	15,6	10,6	3,2
19	57,2	16,7*	24,5*	25,0*	23,0*	17,8*	1,6
20	56,4	12,2	20,6*	22,4*	23,0*	15,6	4,1
21	54,3	14,2	28,5*	28,6*	27,0*	21,8*	4,4
22	53,2	10,3	20,5*	22,5*	23,0*	18,8*	5,6
Букарбан	50,0	20,4*	25,8*	23,9*	23,8*	15,3	4,7
Бутамид	50,0	18,3*	25,9*	28,7*	30,2*	19,5*	4,5

Примечание: «*» – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

Анализ полученных данных по изучению влияния новых замещенных оксаминовых кислот на углеводный обмен у кроликов показал, что большинство новых веществ оказывают достаточное сахароснижающее действие.

Высокую гипогликемическую активность обнаружили аренсульфамиды 1-адамантилоксаминной кислоты (соед. 1–8), которые снижали сахар крови в эксперименте на 14,3–38,1%. Наибольшую активность обнаружило соединение 7, которое в дозе 30,7 мг/кг, снижает уровень сахара в крови через 4 часа – на 31,7%, через 6 часов – на 38,2%, через 8 часов – на 37,4%. Это соединение содержит в 4-м положении атом хлора, перемещение которого во второе положение (соед.8) несколько ослабляет сахароснижающее действие. Так, уровень сахара в крови через 4 часа уменьшился на 27,7%, через 6 часов – на 32,8%, через 8 часов – на 30,5%. Введение в структуру молекулы исследуемых производных метильного радикала (соед. 1) также приводит к ослаблению сахароснижающего действия: через 4 часа после введения соединения 1 уровень глюкозы в крови животных уменьшился на 30,5%, через 6 часов – на 31,4%, через 8 часов – на 30,1%.

Перемещение метильного радикала из четвертого положения во 2 и 3 положение еще больше ослабляет гипогликемическое действие этих веществ: через 4 часа сахар крови экспериментальных животных снижается на 23,4 и 20,5%, через 6 часов – на 28,7 и 24,4%, через 8 часов – на 27,6 и 26,9 % соответственно. Введение в молекулу изучаемых соединений атома брома (соед.5 и 6) вызывает еще большее снижение гипогликемической активности: через 8 часов – на 21,4 и 26,2 % соответственно.

Большинство N-R1-амидов 4-(N-R-оксимино)-бензолсульфонил оксаминовых кислот (соед. 9–22) также оказывают выраженное гипогликемическое действие. Достаточно высокая сахароснижающая активность обнаружена у амидов, содержащих в структуре своих молекул два пропильных (соед. 9), два изопропильных (соед. 1), два бутильных (соед. 11), оксиэтильный и гидроксильный (соед. 13) радикалы. После введения этих веществ через 6 часов уровень сахара в крови у кроликов снижался на 24,8; 25,2; 26,8; 26,6% соответственно.

Соединение 21 в дозе 54,3 мг/кг проявило самое выраженное гипогликемическое действие среди веществ этой группы: после введения этого соединения уровень глюкозы в крови животных уменьшился через 2 часа – на 14,2%, через 4 часа – на 28,5%, через 6 часов – на 28,6%, через 8 часов – на 27,0%. Данное вещество содержит в своей структуре при бензольном кольце в 4 положении гидроксильный радикал, а в боковой цепи – пропильный радикал. Замена пропильного радикала на гидроксипропильный (соед. 19) приводит к ослаблению гипогликемического действия. Соединение 19 в дозе 57,2 мг/кг снижает уровень сахара в

крови у кроликів через 2,4,6,8 часів відповідно на 16,6; 24,5; 25,0; 23,0%.

Введення в структуру молекули N-R1-амидів 4-(N-R-оксамідо)–бензолсульфонилоксамінових кислот при бензольному кільці метильного радикала, а в бокову ланцюг – гідроксиетильного (соед. 20) радикала ще більше знижує активність цього сполучення: через 2 години відбувається зниження глюкози крові на 12,2%; через 4 години – на 20,6%; через 6 годин – на 22,4% і через 8 годин – на 23,0% відповідно.

Також достатньо виражене сахароснижальне діяння виявлено у сполучення 15, яке в дозі 40,7 мг/кг, знижало рівень глюкози крові через 4 години – на 26,5%, через 6 годин – на 24,6%, через 8 годин – на 22,8%. Це сполучення в своїй структурі містить при бензольному кільці в 4 положенні – циклофенільний радикал, а в боковій ланцюг – гідроксильний радикал.

Найменш активними виявились сполучення 16, 17 і 18. Ці речовини в своїй структурі містять в боковій ланцюг метильні радикали, а при бензольному кільці в 4 положенні гідроксильний (соед. 16), бутильний (соед. 17) і циклофенільний (соед. 18) радикали. Після введення цих сполучень через 4 години вміст глюкози в крові зменшується на 8,6; 14,7; 13,4% відповідно; а через 6 годин – на 14,1; 16,6 і 17,7% відповідно.

Таким чином, аренсульфаміди 1-адамантилоксамінової кислоти (соед. 1–8) виявили високу гіпоглікемічну активність і знижували цукор крові в експерименті на 14,3–38,1%. Найбо-

льш активним серед усіх вивчених речовин виявилось сполучення 7, яке містить в 4-й положенні атом хлору, яке в дозі 30,7 мг/кг, знижує рівень цукру в крові через 4 години – на 31,7%, через 6 годин – на 38,2%, через 8 годин – на 37,4%. Аналіз представлених даних показує, що більшість вивчених сполучень проявляють достатню гіпоглікемічну активність.

Отримані результати дозволяють рекомендувати даний ряд похідних для подальшого вивчення фармакологічної активності з метою створення на їх основі нових лікарських антидіабетических препаратів.

Висновки

1. Похідні аренсульфамідів 1-адамантилоксамінових кислот (соед. 1–8) і N-R1-амидів 4-(N-R-оксамідо)–бензолсульфонилоксамінових кислот (соед. 9–22) мають достатню сахароснижальну активність при однократному введенні.
2. Експериментальні дослідження дозволили виділити ряд речовин з вираженим гіпоглікемічним діянням.
3. Найбільша сахароснижальна активність виявлена у сполучення 7, сила діяння якого перевищувала стандартні препарати порівняння «Бутамід» і «Букарбан».

Перспективи подальших досліджень.

Похідні оксамінових кислот є перспективною групою органічних сполучень для подальшого вивчення, проведення цільового синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі нових лікарських препаратів з гіпоглікемічними властивостями.

References

1. Ametov AS. *Sakharnyy dyabet 2 tipa. Problemy y resheniya: 2-e yzdaniye, pererabotannoe y dopolnennoe*. M: GEOTAR-Medya; 2014. 1032 p. [Russian]
2. Dedov YY. *Sakharnyy dyabet. Dyagnostyka, lechenye, profylaktyka*. Ed by YY Dedov, MV Shestakova. M: UNYVER-SUM PABLYShYNG; 2011. 801 p. [Russian]
3. *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv: Metod rekomend.* Ed by OV Stefanov. K: Avitsenna; 2001. 528 p. [Ukrainian]
4. Koval SM, Snigurska IO, Penkova MYu, et al. Arterialna gipertenziya ta tsukrovyy diabet: pytannya optymizatsiyi kontrolyu arterialnogo tysku. *Arteriyal'naya gypertenziya*. 2018; 2(58): 9-18. [Ukrainian]
5. Kozmynikh VO, Syropyatov BYa, Kolotova NV. Zameshchennye amydy y gydrazydy dykarbonovykh kyslot – sintez, gypoglykemycheskaya y gypertenzivnaya aktivnost pyrydylamydov y nekotorykh atsyldydzaydov maleynovoy y tsytrakonovoy kyslot. *Khymiko-farmatsevtichesky zhurnal*. 2012; 1: 11-3. [Russian]
6. Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. Statysticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s yspol'zovaniyem Excel. K: MORYON; 2000. 320 p. [Russian]
7. Lytvynova OM. Doslidzhennya protysudomnoyi aktivnosti pokhidnykh oksaminovoyi kysloty. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2017; 1(57): 240-3. [Ukrainian]
8. Lytvynova ON, Kryzhnaya SY, Kyreev YV, et al. Gypoglykemycheskoe deystviye novykh proyvodnykh benzolsulfonyloksaminykh kyslot. *Medytsynskie novosti*. 2015; 7: 74-6. [Russian]
9. Pankiv VI. Tsukrovyy diabet 2-go tipu y nealkogolna zhyrova khvoroba pechinky. Efekty metforminu. *Mezhdunarodnyy endokrynologicheskyy zhurnal*. 2013; 5(53): 55-63. [Ukrainian]
10. Endokrynologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. Kratkoe yzdaniye. Ed by YY Dedov, GA Melnychenko. M: GEOTAR-Medya; 2013. 752 p. [Russian]

11. Litvinova O, Litvinov V. Lipid and carbohydrate metabolism in patients with ischemic heart disease within the metabolic syndrome. *Proceedings of the 13th International Conference on Biology and Medical Sciences (March 15, 2017): «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH, Vienna, 2017.* 2017: 54-8.
12. Juurlink DN, Gomes T, Shah BR, Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with glyburide (glibenclamide) or gliclazide in a high-risk population. *Diabet Med.* 2012; 29(12): 1524-8. PMID: 22913620. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03772.x
13. *IDF Diabetes Atlas.* 7-th edition. International Diabetes Federation, 2015. 135 p.
14. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications. *Arch Intern Med.* 2008; 168(19): 2070-80. PMID: 18955635. PMCID: PMC2765722. DOI: 10.1001/archinte.168.19.2070
15. Gubanova Yu.O. Surmaorganycheskye proyzvodnye dykarbonovykh kyslot. Syntez y stroenye (obzor). *Vestnyk Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo unyversyteta. Seryya: Khymyya.* 2017; 8(3): 76-83. [Russian]

УДК 615.252.349.7:547.461.2

ПОШУК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД НОВИХ ПОХІДНИХ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Литвинова О. М., Єрмоєнко Р. Ф., Должикова О. В.,

Литвиненко Г. Л., Литвинов В. С.

Резюме. Метою даної роботи було фармакологічне вивчення впливу 22 нових заміщених оксамінової кислоти на вуглеводний обмін у кроликів. Об'єктом дослідження стали 22 нові хімічні сполуки - похідні аренсульфамідів 1-адамантилоксамінових кислот (з'єд.1-8) і N- R1 - амідів 4- (NR-оксамідо) -бензолсульфонілоксамінових кислот (з'єд.9-22), які вперше синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету.

Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ПМР і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота цих з'єднань контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Досліджувані сполуки являють собою білі кристалічні речовини основного характеру, без запаху, з чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках, мінеральних кислотах. Дослідження гіпоглікемічної дії речовин проводили за загальноприйнятою методикою на кроликах породи «Шиншила» масою 2,2–3,5 кг за допомогою апарату «Ексан-Г».

Експериментальні дослідження виявили, що більшість досліджуваних сполук володіють достатньою сахарознижуючою активністю. Високу гіпоглікемічну активність виявили аренсульфаміди 1-адамантилоксамінової кислоти, які знижували цукор крові в експерименті на 14,3–38,1%. Найбільш активним серед всіх вивчених речовин виявилось з'єднання 7, що містить в 4-му положенні атом хлору, який в дозі 30,7 мг / кг знижує рівень цукру в крові через 4 години – на 31,7%, через 6 годин – на 38,2%, через 8 годин – на 37,4%. Сполука 7 продемонструвала найбільшу цукрознижувальну активність, яка перевершувала дію стандартних цукрознижувальних препаратів «Бутамида» і «Букарбана».

Заміщені дикарбонівих кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення на їх основі лікарських засобів з гіпоглікемічними властивостями.

Ключові слова: дикарбоніві кислоти, похідні оксамінової кислоти, гіпоглікемічна дія.

UDC 615.252.349.7:547.461.2

Search for Potential Antidiabetic Agents among New Derivatives of Dicarboxylic Acids

Lytvynova O. N., Yeromenko R. F., Dolzhykova E. V., Lytvynenko A. L., Lytvynov V. S.

Abstract. The experimental search for new highly effective organic compounds with hypoglycemic activity is an acute issue in modern pharmacology.

The purpose of this work was a pharmacological study of the effect of new substituted oxamic acids on carbohydrate metabolism in rabbits.

Material and methods. 22 new chemical compounds which are derivatives of arensulfonamides of 1-adamantyloxamic acids (comp. 1–8) and N-R1 – amides of 4-(NR-oxamido) –benzenesulfonyloxamic acids (comp. 9–22) were first synthesized at the Department of Pharmaceutical Chemistry of the National University of Pharmacy, Ukraine.

The structure of the synthesized substances was confirmed using modern physicochemical methods of elemental analysis, UV, IR, PMR and mass spectrometry, counter synthesis. The purity of these compounds was monitored by thin layer chromatography. The studied compounds are white crystalline substances of the main

character, odorless, with a clear melting point, soluble in polar organic solvents, solutions of caustic bases, mineral acids. The study of the hypoglycemic activity of new chemical compounds was carried out according to the standard technique on rabbits of the Chinchilla breed weighing 2.2–3.5 kg using the Eksan-G apparatus. The studied compounds were administered to laboratory animals intragastrically at a dose of 0.01 LD₅₀. The control group of animals did not receive test substances. A blood test was taken from the ear vein of rabbits 2, 4, 8, and 24 hours after a single injection of the studied compounds. The glucose level in the blood of the control group animals was determined at the same time intervals as in the experimental animals. Comparative drugs were the standard hypoglycemic drugs "Butamid" and "Bukarban" in doses of 50 mg / kg. There were 3 series of experiments where each substance was studied on 5 animals.

Results and discussion. Analysis of the obtained data on the study of the effect of new substituted oxamic acids on carbohydrate metabolism in rabbits showed that most of the new substances had a sufficient sugar-lowering effect. High hypoglycemic activity was detected by 1-adamantyloxamic acid arensulfonamides (comp. 1–8), which decreased the blood sugar in the experiment by 14.3–38.1%. Most N-R1 – amides of 4-(N-R-oxamido) -benzenesulfonyloxamic acids (comp. 9–22) also have a pronounced hypoglycemic effect. Sufficiently high glucose lowering activity was found in amides containing in the structure of their molecules two sawn (comp. 9), two isopropyl (comp. 1), two butyl (comp. 11), hydroxyethyl and hydroxyl (comp. 13) radicals. Compound 21 at a dose of 54.3 mg/kg showed a pronounced hypoglycemic effect among the substances of this group: after the administration of this compound, the level of glucose in the blood of animals decreased after 2 hours by 14.2%, after 4 hours it lowered by 28.5%, after 6 hours it decreased by 28.6%, and after 8 hours it decreased by 27.0%. This substance contains in its structure the hydroxyl radical at the benzene ring in the 4th position, and propyl radical in the side chain. The most active among all the studied substances was compound 7, which contains a chlorine atom in the 4th position, which at a dose of 30.7 mg/kg, lowers the level of sugar in the blood after 4 hours by 31.7%, after 6 hours it decreases sugar by 38.2%, and after 8 hours it lowers the blood sugar level by 37.4%. The effectiveness of this substance exceeded the standard comparison drugs "Butamid" and "Bukarban".

Conclusions. Oxamic acid derivatives are a promising group of organic compounds for further study, targeted synthesis and pharmacological screening in order to create new drugs with hypoglycemic properties on their basis.

Keywords: dicarboxylic acids, derivatives of oxamide acids, hypoglycemic effect.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 09.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.081

УДК 579.6:616.61-002-022.7-053-057

Мішина М. М., Марченко І. А., Макєєва Н. І., Головачова В. О.

Етіологічна характеристика збудників мікробно-запальних захворювань нирок і сечових шляхів у дітей залежно від віку та статі

Харківський національний медичний університет, Україна

mishina1969mmm@gmail.com

Неухильне зростання частоти мікробно-запальних захворювань нирок та сечових шляхів, в тому числі й пієлонефритів, схильність до рецидивуючого перебігу з розвитком незворотних ушкоджень паренхіми нирок і формуванням хронічного перебігу вимагають пильної уваги до даної проблеми. Неоднозначні дані про структуру збудників пієлонефритів вкрай ускладнюють своєчасну постановку діагнозу пієлонефриту у дітей.

Тож, успішна антибактеріальна терапія пієлонефриту неможлива без ретельного вивчення складу чинників, що сприяють розвитку і прогресуванню захворювання, та для оптимізації підходів до діагностики й лікування пієлонефриту у дітей. Тому вивчення етіологічних особливостей пієлонефритів у дітей, залежно від вікової категорії та статі є вкрай необхідним.

Метою даної роботи стало визначення спектра збудників, що викликають мікробно-запальні захворювання нирок та сечових шляхів у дітей залежно від віку та статі.

Проведено дослідження щодо визначення етіологічної характеристики збудників мікробно-запальних захворювань нирок та сечових шляхів залежно від віку та статі. Показано, що найчастіше діти хворіли на мікробно-запальні захворювання нирок та сечових шляхів у ранньому віці: 26% – на гострий пієлонефрит, 11% – на хронічний пієлонефрит та 9% випадків інших мікробно-запальних захворювань нирок та сечових шляхів. Виявлено, що мікробно-запальні захворювання нирок та сечових шляхів найчастіше зустрічалися серед дівчат: у вікової категорії від 0 до 3 років (33%). Встановлено, що основними збудниками, які викликали мікробно-запальні захворювання нирок та сечових шляхів у дітей, були: *E. Faecalis* (35,6%), *E. Coli* (37,6%), *K. Pneumoniae* (18,1%), *Proteus spp.* (8,7%). Встановлено, що найчастіше гостру форму пієлонефритів викликали *E.coli* у дітей вікової категорії від 0 до 3 років та від 8 до 18 років; й *E.faecalis* у дітей вікової категорії від 8 до 18 років (17,1%); а хронічну форму пієлонефритів – *E. faecalis* й *E. Coli* (14,3%) у

дітей вікової категорії від 0 до 3 років та *E. coli* (18,4%) у дітей вікової категорії від 8 до 18 років.

Ключові слова: мікроорганізми, пієлонефрити, діти, етіологічні чинники, вікова категорія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи, що фінансується Національною академією медичних наук України, «Оптимізація діагностики і профілактики хронізації мікробно-запальних захворювань сечовивідної системи та прогресування нефропатій у дітей керуванням взаємодією макро- та мікроорганізмів», № держ. реєстрації 0118U000945, КПКВК 2301020.

Вступ. В наш час проблема бактеріальних інфекцій нирок та сечових шляхів у дітей, незважаючи на широкий спектр антибактеріальних препаратів, все ще залишається актуальною. Найпоширенішим захворюванням є пієлонефрит, що являє собою мікробно-запальне захворювання нирок з переважним вогнищевим інфекційно-запальним ушкодженням тубулоінтерстиційної тканини, яке пов'язане з інфекцією сечових шляхів, що потрапляє в нирки гематогенним, лімфогенним чи висхідним шляхом [1]. За даними багатьох дослідників встановлено, що етіологічним фактором гострих та хронічних пієлонефритів у більшості випадків є монофлора та провідними мікроорганізмами – збудниками пієлонефритів у дітей були визначені *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* [2, 3].

Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні пієлонефритів у дітей, багато питань етіотропної терапії залишаються невирішеними, зокрема, однією з проблем останніх років є зниження ефективності антибактеріальної терапії хворих на пієлонефрит, пов'язане з ростом питомої ваги бактеріальних уропатогенів з високою резистентністю до широкого кола антибіотиків, що вимагає розробки рекомендацій щодо їх застосування з урахуванням регіональних особливостей видової структури збудників захворювання.

Неухильне зростання частоти мікробно-запальних захворювань нирок та сечових шляхів (МЗЗ НСШ), в тому числі й пієлонефритів, схильність до рецидивуючого перебігу з розвитком незворотних ушкоджень паренхіми нирок і формуванням хронічного перебігу вимагають пильної уваги до даної проблеми. Неоднозначні дані про структуру збудників пієлонефритів вкрай ускладнюють своєчасну постановку діагнозу пієлонефрит у дітей [3].

Тож, успішна антибактеріальна терапія пієлонефриту неможлива без ретельного вивчення складу чинників, що сприяють розвитку і прогресуванню захворювання та для оптимізації підходів до діагностики й лікування пієлонефриту у дітей. Тому вивчення етіологічних особливостей пієлонефритів у дітей, залежно від вікової категорії та статі є вкрай необхідним.

Метою даного дослідження було визначити спектра збудників, що викликають МЗЗ НСШ у дітей залежно від віку та статі.

Матеріал та методи дослідження. Матеріал від хворих дітей з МЗЗ НСШ забирали і доставляли в мікробіологічну лабораторію згідно з вимогами взяття і доставки матеріалу для мікробіологічних лабораторій, запропонованих медичною академією післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ [4]. Матеріалом для дослідження служила сеча. Вилучення та ідентифікація мікроорганізмів проводилося за загальноприйнятими методами [5].

Усі досліді 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.).

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу. Ферментативну ідентифікацію проводили за допомогою ідентифікаційних наборів МІКРО-ЛА-ТЕСТ^О, які призначені для проведення стандартної ідентифікації з використанням мікрометодів і дозволяють проводити ідентифікацію більшості клінічно важливих мікроорганізмів у короткий термін. Оптичну щільність вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера «MultiskanEX» (тип 355), що являє собою фотометр зі змінними фільтрами й здатен проводити стандартні фотометричні вимірювання. Інтерпретацію, аналіз й оцінку результатів проводили за допомогою «ВАСТ – програми» та «Ідентифікаційної таблиці» для візуального контролю.

Для статистичної обробки результатів за допомогою програми «Statistica 10» використано непараметричний метод U-критерій Манна-Уїтні [6].

Результати досліджень та їх обговорення. Мікробіологічному обстеженню підлягало 100 дітей з МЗЗ НСШ, з них 52% випадків хворих дітей на гостру форму пієлонефриту (ГП), 31% – хворих дітей на хронічну форму (ХП) та 17% випадків діти з іншою мікробно-запальною патологією, а саме: інфекцією сечовивідних шляхів, дисметаболічною нефропатією, нейрогенною дисфункцією сечового міхура, пороком розвитку нирок, дисплазією нирок, токсико-метаболічною нефропатією, нейро-м'язовою дисфункцією сечового міхура тощо. Розподіл дітей хворих на МЗЗ НСШ за статтю представлений на **рис. 1**.

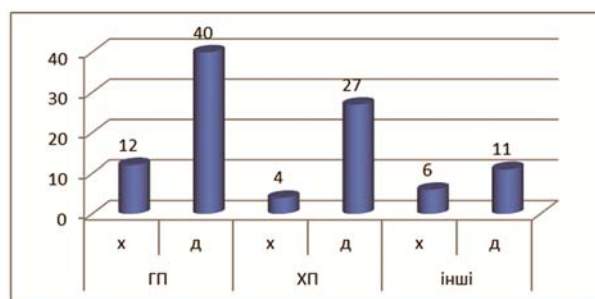


Рис. 1. Розподіл дітей хворих на МЗЗ НСШ за статтю

Встановлено, що найчастіше діти хворіли на МЗЗ НСШ у ранньому віці (вікова категорія від 0 до 3 років) – 46 випадків, причому 26% – на гострий пієлонефрит, 11% – на хронічний пієлонефрит та 9% випадків інших МЗЗ НСШ (**табл. 1**). Виявлено, що ці захворювання найчастіше зустрічалися серед дівчат: у віковій категорії від 0 до 3 років – 33% (серед них – ГП – 18%, ХП – 10%) трохи менше у віковій категорії від 4 до 7 років – 30% (серед них – ГП – 15%, ХП – 12%). У віковій категорії від 8 до 18 років – 35% (серед них – ГП – 17%, ХП – 12%).

Таблиця 1 – Співвідношення випадків мікробно-запальних захворювань нирок та сечових шляхів у дітей залежно від вікової категорії

Категорія	0–3 роки		4–7 років		8–18 років		Всього
Всього, випадків	n = 46		n = 19		n = 35		
Стать	х	д	х	д	х	д	
Гострий пієлонефрит	8%	18%	3%	7%	1%	15%	52%
Хронічний пієлонефрит	1%	10%	1%	5%	2%	12%	31%
Інше	4%	5%	–	3%	2%	3%	17%
Всього	13%	33%	4%	15%	5%	30%	100%

4 до 7 років частота виникнення МЗЗ СВС складала 19 % (з них – у дівчаток – 15%, у хлопчиків – 4%) та кількість випадків ГП склало 10% (7% – у дівчаток, 3% – у хлопчиків) й ХП – 6% (5% – у дівчаток, 1% – у хлопчиків).

Середній вік дівчаток з ГП категорії від 0 до 3 років складав 1 рік 9 місяців, хлопчиків – 11 місяців, відповідно дітей, хворих на ХП – дівчаток – 1 рік 8 місяців, хлопчиків – 8 місяців, тобто середній вік хлопчиків був нижчим за середній вік дівчаток, як хворих на гострий, так й на хронічний пієлонефрити; вікової категорії від 4 до 7 років – хворих на ГП дівчаток – 4 р. 1 м., хлопчиків – 5 р., відповідно дітей, хворих на ХП – дівчаток – 5 р. 2 м., хлопчиків – 4 р.; у віковій категорії від 8 до 18 років – хворих на ГП дівчаток – 12 р. 8 м., хлопчиків – 11 р., відповідно дітей, хворих на ХП – дівчаток – 12 р. 9 м., хлопчиків – 8 р. (рис. 2).

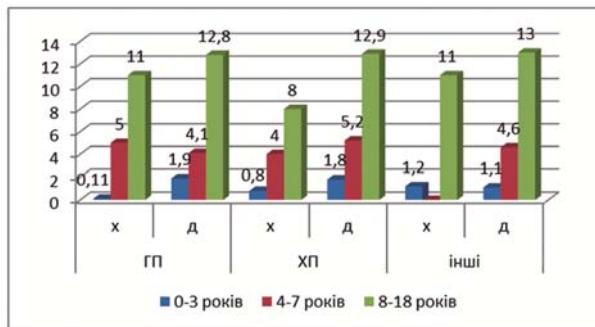


Рис. 2. Середній вік дітей, хворих на мікробно-запальні захворювання нирок та сечових шляхів

В результаті проведеного аналізу було виявлено 149 штамів мікроорганізмів (у дітей з ГП – 82-штами; у дітей з ХП – 49 штамів, у дітей з іншими МЗЗ НСШ – 18 штамів) та встановлено (рис. 3), що основними збудниками, що викликали МЗЗ НСШ у дітей були: *E. Faecalis* (35,6%), *E. coli* (37,6%), *K. pneumoniae* (18,1%), *Proteus spp* (8,7%).

Найбільший відсоток випадків МЗЗ НСШ, що зумовлені *E.coli* (16,8%), був виявлений у дітей

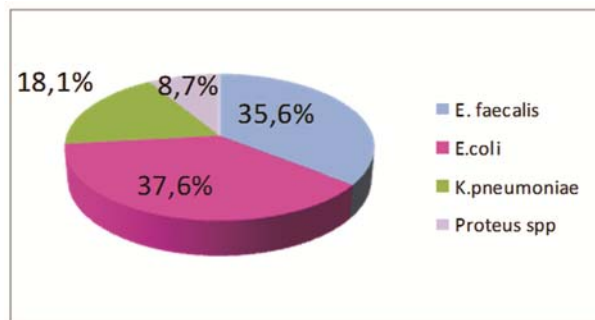


Рис. 3. Етіологічний склад збудників МЗЗ НСШ у дітей

вікової категорії від 0 до 3 років (рис. 4), у дітей вікової категорії від 8 до 18 років найчастіше МЗЗ НСШ викликали *E. coli* та *E. faecalis* (по 15,4%).

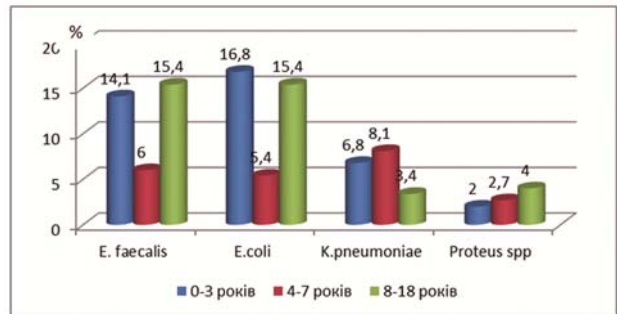


Рис. 4. Частота виявлення збудників МЗЗ НСШ у дітей залежно від віку

Встановлено (рис. 5), що найчастіше викликали ГП *E.coli* у дітей вікової категорії від 0 до 3 років та від 8 до 18 років й *E. faecalis* у дітей вікової категорії від 8 до 18 років (17,1%).

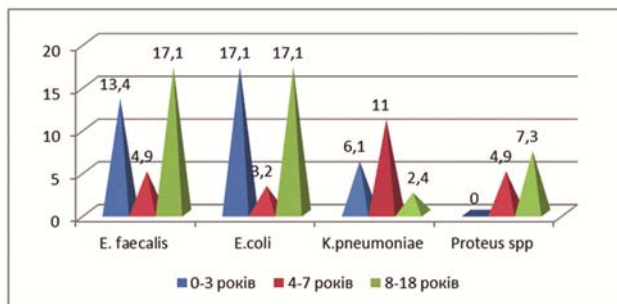


Рис. 5. Частота виявлення збудників ГП у дітей залежно від віку

При аналізі даних щодо встановлення основних патогенів (рис. 6), які зумовлюють виникнення ХП, виявлено, що найчастіше ХП викликають *E. faecalis* й *E. coli* (по 14,3%) у дітей вікової категорії від 0 до 3 років та *E. coli* (18,4%) у дітей вікової категорії від 8 до 18 років. У дітей вікової категорії від 4 до 7 років *E. faecalis*, *E.coli*, *K. pneumoniae* викликали ХП з однаковою частотою (6,1%).

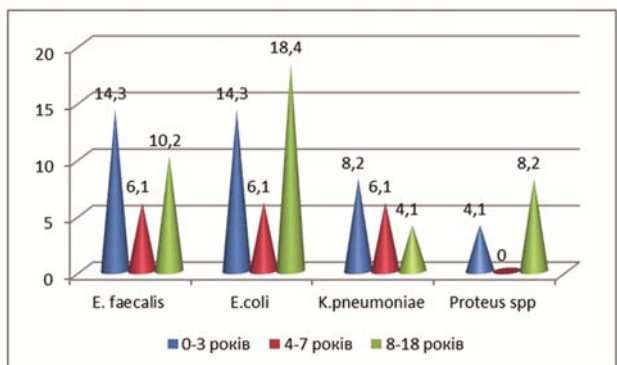


Рис. 6. Частота виявлення збудників ХП у дітей залежно від віку

Що стосується іншої патології МЗШ НСШ, таких, як інфекція сечовивідних шляхів (рис. 7), то найчастіше збудником виступали *E.coli* у дітей вікової категорії від 0 до 3 років та *E. faecalis* у дітей вікової категорії від 8 до 18 років (22,2%).

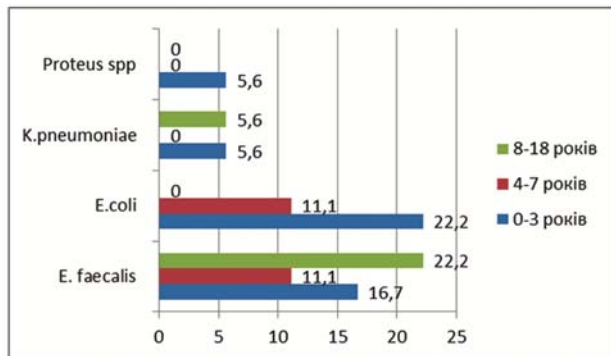


Рис. 7. Частота виявлення збудників іншої патології МЗШ НСШ (інфекція сечовивідних шляхів) у дітей залежно від віку

В результаті проведеного аналізу виявлено, що частіше на МЗШ НСШ хворіли дівчатка, причому випадки ГП у 3,3 рази частіше (більше), ніж у хлопчиків, випадки ХП у дівчаток частіше, ніж у хлопчиків у 6,8 рази, що пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями дівчаток [7, 8].

Висновки. Таким чином, проведене дослідження показало, що найчастіше діти хворіли на МЗШ НСШ у ранньому віці (від 0 до 3 років), 26% – на гострий пієлонефрит, 11% – на хронічний пієлонефрит та 9% випадків інших МЗШ НСШ. Виявлено, що МЗШ НСШ найчастіше зустрічалися серед дівчат: у вікової категорії від 0 до 3 років (33%).

Встановлено, що основними збудниками, які викликали МЗШ НСШ у дітей були: *E. Faecalis* (35,6%), *E. coli* (37,6%), *K. pneumoniae* (18,1%), *Proteus spp.* (8,7%). Встановлено, що найчастіше ГП викликали *E. coli* у дітей вікової категорії від 0 до 3 років та від 8 до 18 років й *E. faecalis* у дітей вікової категорії від 8 до 18 років (17,1%), а ХП – *E. faecalis* й *E. coli* (14,3%) у дітей вікової категорії від 0 до 3 років та *E. coli* (18,4%) у дітей вікової категорії від 8 до 18 років.

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні виявлених патогенів чутливості до сучасних протимікробних препаратів та розробки схем антибактеріальної терапії залежно від віку дітей, хворих на мікробно-запальні захворювання нирок та сечових шляхів, в тому числі пієлонефритів.

References

1. Umesha L, Shivaprasad SM, Rajiv EN, Kumar MMS, Leelavathy V, Sreedhara CG, et al. Acute Pyelonephritis: A Single-center Experience. *Indian J Nephrol.* 2018; 28 (6): 454-61. PMID: 30647500. PMCID: PMC6309380. DOI: 10.4103/ijn.IJN_219_16
2. Yaroshevskaya TV, Korenyuk ES, Minakova VA, Medvedskaya EV. Sovremennye osobennosti etiologicheskoy struktury pielonefrita u detey. *Klinichna pediatriya.* 2016; 7 (75): 80-4. [Russian]
3. Galeeva AV. *Kliniko-laboratornye osobennosti pielonefrita u detey rannego vozrasta v zavisimosti ot antenatalnogo anamneza*: Dis. PhD. (Med.). Kazan; 2007. 138 p. [Russian]
4. Bilko IP. Vymohy do vzyattya ta dostavky materialu dlya mikrobiologichnykh doslidzhen. *Suchasni infektsiyi.* 2001; 3: 106-9. [Ukrainian]
5. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya № 535 (Prilozhenie I) 22 aprelya 1985. Metodicheskie ukazaniya po primeneniyu unifitsirovannykh mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh. 1985. 123 p. [Russian]
6. Osipov VP, Lukyanova EM, Antipkin YuG, i dr. *Metodika statisticheskoy obrabotki meditsinskoj informatsii v nauchnykh issledovaniyakh.* K: Planeta lyudey; 2002. 200 p. [Russian]
7. Maydannik VG. *Pediatriya.* Kharkov; 2002. 1126 p. [Russian]
8. Nakaz MOZ Ukrayiny № 627 vid 03.11.2008. Pro zatverdzhennya Protokoliv likuvannya dityei z infektsiyamy sechovoyi systemy i tubulointerstytsialnym nefrytom. 2008. Available from: <http://babykrok.com.ua/upload/intext/pediatric/627.pdf> [Ukrainian]

УДК 579.6:616.61-002-022.7-053-057

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКРОБНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА

Мишина М. М., Марченко И. А., Макеева Н. И., Головачева В. А.

Резюме. Неуклонный рост частоты микробно-воспалительных заболеваний почек и мочевых путей, в том числе и пиелонефритов, склонность к рецидивирующему течению с развитием необратимых повреждений паренхимы почек и формированием хронического течения требуют пристального внимания к

данной проблеме. Неоднозначные данные о структуре возбудителей пиелонефритов крайне затрудняют своевременную постановку диагноза пиелонефрит у детей.

Поэтому, успешная антибактериальная терапия пиелонефрита невозможна без тщательного изучения состава факторов, способствующих развитию и прогрессированию заболевания и для оптимизации подходов к диагностике и лечению пиелонефрита у детей. Изучение этиологических особенностей пиелонефритов у детей, в зависимости от возрастной категории и пола является крайне необходимым.

Целью данной работы стало определение спектра возбудителей, вызывающих микробно-воспалительные заболевания почек и мочевых путей у детей в зависимости от возраста и пола.

Проведено исследование по определению этиологической характеристики возбудителей микробно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей в зависимости от возраста и пола. Показано, что чаще всего дети болели микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей в раннем возрасте: 26% – острым пиелонефритом, 11% – хроническим пиелонефритом, и 9% случаев – другими микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей. Выявлено, что микробно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей чаще всего встречались среди девочек: в возрастной категории от 0 до 3 лет (33%). Установлено, что основными возбудителями, вызывающими микробно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей у детей, были: *E. faecalis* (35,6%), *E. coli* (37,6%), *K. pneumoniae* (18,1%), *Proteus spp.* (8,7%). Установлено, что чаще всего острую форму пиелонефритов вызвали *E. coli* у детей возрастной категории от 0 до 3 лет и от 8 до 18 лет, и *E. faecalis* у детей возрастной категории от 8 до 18 лет (17,1%), а хроническую форму пиелонефритов – *E. faecalis* и *E. coli* (14,3%) у детей возрастной категории от 0 до 3 лет, и *E. coli* (18,4%) у детей возрастной категории от 8 до 18 лет.

Ключевые слова: микроорганизмы, пиелонефрит, дети, этиологические факторы, возрастная категория.

UDC 579.6:616.61-002-022.7-053-057

Etiological Characteristic of Microbial Causative Agents of Inflammatory Diseases of Kidneys and Urinary Tract Infection in Children Depending on Age and Gender
Mishina M., Marchenko I., Makeeva N., Golovachova V.

Abstract. Constant increase in frequency of microbial inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections, including pyelonephritis, relapse trend, disease progression with the development of irreversible damage of nephroparenchyma and the chronicity development requires attention to this problem. The variety of pathogens causing pyelonephritis made the diagnosis of pyelonephritis in children extremely difficult. Therefore, it was necessary to study etiological features of pyelonephritis in children, depending on their age and gender.

Material and methods. We examined 100 children aged 0-18 with inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections. All patients were divided into 3 groups depending on their age. Group 1 included patients aged from 0 to 3, group 2 consisted of patients aged from 4 to 7 and group 3 had patients aged from 8 to 18. Microbiological examination was performed on these patients, too. 52% of children had acute pyelonephritis, 31% of children had chronic pyelonephritis and 17% of children had various microbial and inflammatory disorders such as urinary tract infections, dismetabolic nephropathy, neurogenic bladder dysfunction, kidney malformation, nephrodysplasia, toxic and metabolic nephropathy, neuro-muscular dysfunction of the bladder and etc. Significant difference was found between boys and girls.

Results and discussion. Our research showed that incidence of inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections was higher among girls than boys. Acute pyelonephritis incidence was 3.3 times higher among girls than boys, and chronic pyelonephritis incidence was 6.8 times higher among girls than boys, due to anatomy and physiology of the female urinary system.

The children often suffered inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections at their youngest age (0 to 3 years old) – 46 cases, including 26% of acute pyelonephritis, 11% of chronic pyelonephritis and 9% of other inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections. Our study demonstrated that inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections incidence was higher among girls in the age group from 0 to 3 years where it was 33% (including acute pyelonephritis in 18%, chronic pyelonephritis in 10% of patients), which was slightly less at age from 8 to 18 and comprised 30% including acute pyelonephritis in 15% of patients, and chronic pyelonephritis in 12% of patients. In the age group from 4 to 7 years the inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections incidence was 19% (girls – 15%, boys – 4%) and the incidence of acute pyelonephritis was 10% (7% – girls, 3% – boys), and chronic pyelonephritis was 6% (5% – girls, 1% – boys).

The acute pyelonephritis patients of group 1 had mean age of 1 year 9 months (girls) and 11 months (boys). The chronic pyelonephritis patients of group 1 had mean age of 1 year 8 months (girls) and 8 months (boys). The mean age of boys was less the mean age of girls, both among patients with acute and chronic pyelonephritis. The acute pyelonephritis patients of group 2 had mean age of 4 years 1 month (girls) and 5 years (boys). The chronic pyelonephritis patients of group 2 had mean age of 5 years 2 months (girls) and 4 years (boys). The acute pyelonephritis patients of group 3 had mean age of 12 years 8 months (girls) and 11 years (boys). The chronic pyelonephritis patients of group 3 had mean age of 12 years 9 months (girls) and 8 years (boys). The bacteriological investigation was performed and determined 149 strains (82 strains from children with acute pyelonephritis, 49 strains from children with chronic pyelonephritis and 18 strains from patients with other inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections). The major pathogens that caused inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections in children were: *E. faecalis* (35.6%), *E. coli* (37.6%), *K. pneumoniae* (18.1%), *Proteus spp.* (8.7%). The most causative agent was *E. coli* (16.8%), which was registered in children aged from 0 to 3. In children aged from 8 to 18 inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections were often caused by *E. coli* and *E. faecalis* (15.4% each).

Conclusions. The obtained results showed that the most common causes of acute pyelonephritis were *E. coli* in children aged from 0 to 3 and from 8 to 18; *E. faecalis* in children aged from 8 to 18 (17.1%). Analysis revealed that the major pathogens causing chronic pyelonephritis were *E. faecalis* and *E. coli* (14.3% each) in children aged from 0 to 3, and *E. coli* (18.4%) in children aged from 8 to 18. In children aged from 4 to 7 chronic pyelonephritis was caused by *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* in equal frequency (6.1% each). As for inflammatory disease of the kidneys and urinary tract infections, the most common causes were *E. coli* in children aged from 0 to 3 and *E. faecalis* in children aged from 8 to 18 (22.2%).

Keywords: microorganisms, pyelonephritis, children, etiologic factors, age category.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 26.12.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.087
УДК 611.716.4:572.087-053.85

Сазонова О. М.

ІНДИВІДУАЛЬНА АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ КОМІРКОВОЇ ДУГИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ЛЮДЕЙ ЗРІЛОГО ВІКУ

Харківський національний медичний університет, Україна

khnmu_anatomy@ukr.net

Одним з перспективних напрямків сучасної краніології є індивідуальна мінливість форми, розмірів, положення та взаємовідношень мозкового і лицевого відділів черепа. Краніометрія заснована на дослідженні загальноприйнятих лінійних розмірів, краніологічних точок, міжкісткових кутів, що дозволяють визначати різні індекси та показники.

Метою роботи було встановити існуючий діапазон індивідуальної анатомічної мінливості коміркової дуги нижньої щелепи у людей зрілого віку.

Кісткова конструкція обличчя визначається безмежним різноманіттям будови її частин, відділів, кісток, що мають недостатньо вивчений діапазон мінливості залежно від віку, статі та індивідуальної форми голови. Дослідження проведено за допомогою вивчення 100 кісткових препаратів паспортизованих цілісних та фрагментованих черепів чоловіків та жінок I–II періодів зрілого віку, що увійшли до колекції кафедри нормальної анатомії Харківського національного медичного університету. Проводилася детальна остеометрія нижньої щелепи. Встановлено, що висота нижньої щелепи у чоловіків коливається від 1,3 до 3,2 см, у жінок – від 1,2 до 3,0 см. Товщина тіла нижньої щелепи у людей зрілого віку чоловічої статі коливається від 1,0 до 1,8 см та від 1,0 до 1,7 см у осіб жіночої статі. Встановлено, що діапазон відмінностей периметра коміркової дуги нижньої щелепи у людей зрілого віку варіює від 12,70 до 15,40 см: у чоловіків від 12,90 до 15,40 см; у жінок від 12,70 до 14,90 см. Ширина лівої половини коміркової дуги нижньої щелепи варіює у осіб чоловічої статі від 3,80 до 6,30 см, у осіб жіночої статі – від 3,70 до 6,00 см з тенденцією до поступового збільшення від доліхоморфної до брахіморфної статури. У нашій географічній зоні проживають люди брахі- і мезоморфної статури з переважанням розширених та сплюснених форм лицевого черепа, що складають більшість. У меншій мірі, зустрічаються чоловіки та жінки з доліхоморфною статуєю, для яких характерні подовжені і звужені форми лицевого черепа та окремих його структур.

Ключові слова: краніометрія, індивідуальна анатомічна мінливість, зрілий вік, нижня щелепа.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у межах науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини Харківського національного медичного університету «Індивідуальна анатомічна мінливість краніотопографічних особливостей та просторових взаємовідношень ділянок голови людини в постембріональному періоді онтогенезу», № держ. реєстрації 0118U000954.

Вступ. Особливості формоутворення лицевого черепа, вікових перетворень кісткових структур, з'єднаних з урахуванням віку, статі та індивідуального походження людини знайшли своє місце у роботах відомих світових морфологів [5, 10, 11]. Кісткова конструкція обличчя визначається безмежним різноманіттям будови різних її частин, відділів, кісток, що мають недостатньо вивчений діапазон мінливості залежно від віку, статі та індивідуальної форми голови [1, 6, 8].

Одним з перспективних напрямків сучасної краніології є індивідуальна мінливість форми, розмірів, положення та взаємовідношень мозкового і лицевого відділів черепа. Краніометрія заснована на дослідженні загальноприйнятих лінійних розмірів, краніологічних точок, міжкісткових кутів, що дозволяють визначати різні індекси та показники [4, 6, 8, 9].

З огляду на велику кількість кісткових і нейросудинних ускладнень після проведення оперативних, реконструктивних та інших видів втручання в ділянці лицевого черепа, доцільним вважаємо краніологічне дослідження лицевого відділу черепа [2, 3, 7]. Все це безпосередньо оптимізує виконання складних доступів і зменшує економічні затрати на їх проведення.

Мета роботи – встановити існуючий діапазон індивідуальної анатомічної мінливості коміркової дуги нижньої щелепи у людей зрілого віку.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на підставі вивчення 100 кісткових препаратів паспортизованих цілісних та фрагментованих черепів людей обох статей I–II періодів зрілого віку, що увійшли до колекції кафедри нормальної анатомії Харківського національного

медичного університету. Проводилася детальна остеометрія нижньої щелепи.

При показниках основного черепного індексу менше 75 обстежені препарати відносилися до доліхокранів; 75–79,9 – мезокранів; 80 і більше – брахікранів.

Морфометрія нижньої щелепи складалася з визначення наступних параметрів: go-pg – довжина основи нижньої щелепи від кута нижньої щелепи (go) до підборідного виступу з обох боків (pg); t-go (висота) – відстань від верхньої точки виростка (t) нижньої щелепи до найбільш виступаючої точки кута нижньої щелепи справа та зліва відповідно (go); go-go (ширина) – відстань між найбільш віддаленими точками кутів нижньої щелепи (рис. 1).

Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.),

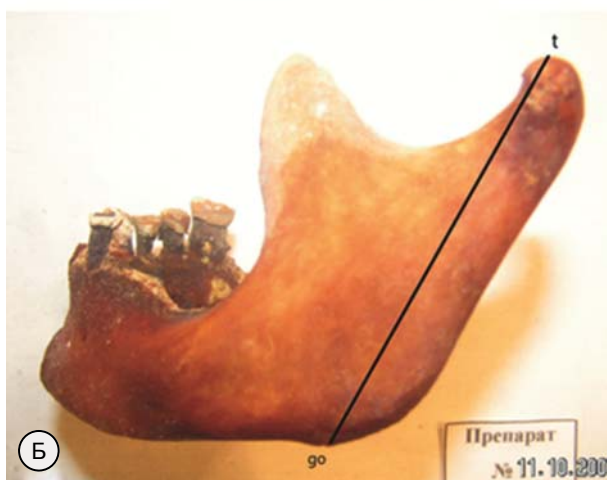


Рис. 1. Морфометричні параметри (go-pg, go-go, t-go) нижньої щелепи. Вигляд зверху (А) та зліва (Б). Фото макропрепаратів нижньої щелепи з колекції черепів № 1

Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Комісією з питань біомедичної етики Харківського національного медичного університету порушень морально-правових норм при проведенні наукового дослідження не виявлено.

Проведена варіаційна статистика отриманих даних комплексних вимірювань з обчисленням середньої арифметичної ($\bar{x}$), середньоквадратичного відхилення (σ) і середньої помилки (m).

Всі розрахунки проводилися згідно комп'ютерної програми з використанням цифрових таблиць і стандартного пакету вихідних даних.

Результати дослідження та їх обговорення.

При проведенні дослідження встановлено висоту нижньої щелепи (від нижнього до верхнього країв тіла), що характерна для людей зрілого віку (табл. 1).

Таблиця 1 – Діапазон мінливості та статистичні показники висоти нижньої щелепи у людей зрілого віку (см)

№ з/п	Досліджувані ознаки		Діапазон	$\bar{x}$	σ	m
	Форма черепа					
1	Брахікрани	чол.	1,8–3,2	2,940	1,020	0,850
		жін.	1,6–3,0	2,720	0,935	0,670
2	Мезокрани	чол.	1,5–3,0	2,450	1,060	0,548
		жін.	1,4–2,8	2,387	1,090	0,680
3	Доліхокрани	чол.	1,3–2,6	1,960	1,110	0,460
		жін.	1,2–2,4	1,870	1,160	0,530

Згідно отриманих даних, висота нижньої щелепи у осіб чоловічої статі коливається від 1,3 до 3,2 см, у осіб жіночої статі – від 1,2 до 3,0 см. Залежно від крайніх форм голови, висота нижньої щелепи змінюється у брахікранів чоловічої статі від 1,8 до 3,2 см ($\bar{x} = 2,940$ см, $\sigma = 1,020$ і $m = 0,850$), у осіб жіночої статі – від 1,6 до 3,0 см ($\bar{x} = 2,720$ см при $\sigma = 0,935$ та $m = 0,670$). Продовжує незначно змінюватися висота нижньої щелепи у мезокранів обох статей від 1,5 до 3,0 см ($\bar{x} = 2,450$ см при $\sigma = 1,060$ і $m = 0,548$) та від 1,4 до 2,8 см ($\bar{x} = 2,380$ см при $\sigma = 1,090$ і $m = 0,680$). У доліхокранів чоловічої статі цей параметр змінюється від 1,3 до 2,6 см ($\bar{x} = 1,960$ см при $\sigma = 1,110$ і $m = 0,460$), а у осіб жіночої статі – від 1,2 до 2,4 см ($\bar{x} = 1,870$ см при $\sigma = 1,160$ і $m = 0,530$).

У людей з брахікранною формою черепа визначається більша висота нижньої щелепи за рахунок укрупнення кісток лицевого відділу і збільшення всіх поперечних параметрів лицевого відділу.

Все це впливає на розміри коміркового ямок та положення коренів нижніх зубів у даній групі досліджених препаратів. У осіб чоловічої та жіночої статі зрілого віку з мезо- і доліхокранною формами черепа відбувається стоншення і зменшення нижньої щелепи та, відповідно, зниження її висоти.

Паралельно з цим, вивчена товщина тіла нижньої щелепи, яка має характерний діапазон індивідуальних відмінностей у людей зрілого віку (табл. 2).

Таблиця 2 – Діапазон мінливості та статистичні показники товщини нижньої щелепи у людей зрілого віку (см)

№ з/п	Досліджувані ознаки		Діапазон	$\bar{x}$	σ	m
	Форма черепа					
1	Брахікрани	чол.	1,2–1,8	1,520	1,044	0,580
		жін.	1,1–1,7	1,490	1,098	0,490
2	Мезокрани	чол.	1,2–1,7	1,420	0,967	0,890
		жін.	1,1–1,6	1,410	0,898	0,645
3	Доліхокрани	чол.	1,0–1,5	1,350	0,901	0,905
		жін.	1,0–1,4	1,290	0,856	0,870

Товщина тіла нижньої щелепи у людей зрілого віку коливається від 1,0 до 1,8 см у осіб чоловічої статі та від 1,0 до 1,7 см у осіб жіночої статі. З урахуванням крайніх форм будови голови спостерігається діапазон анатомічної мінливості даного параметра: у брахікранів чоловічої статі від 1,2 до 1,8 см та від 1,1 до 1,7 см – у осіб жіночої статі; у мезокранів також спостерігається невеликий діапазон мінливості: від 1,2 до 1,7 см та від 1,1 до 1,6 см відповідно; у доліхоцефалів виявлено незначне зменшення товщини тіла нижньої щелепи: до 1,0–1,5 см у осіб чоловічої статі і до 1,0–1,4 см у осіб жіночої статі.

У людей зрілого віку чоловічої статі з брахікранною формою черепа товщина тіла нижньої щелепи досягає: $\bar{x} = 1,520$ см з $\sigma = 1,044$ і $m = 0,580$; у осіб жіночої статі становить: $\bar{x} = 1,490$ см з $\sigma = 1,098$ та $m = 0,490$. У мезокранів виявлено меншу товщину тіла нижньої щелепи, а саме: у осіб чоловічої статі $\bar{x} = 1,420$ см при $\sigma = 0,367$ і $m = 0,890$, у осіб жіночої статі $\bar{x} = 1,410$ см при $\sigma = 0,898$ і $m = 0,645$.

Зниження даного параметра нижньої щелепи підтверджується середнім арифметичним $\bar{x} = 1,290$ см за рахунок вираженого подовження і стоншення її гілок, що тривають упродовж даного вікового періоду за рахунок індивідуальних відмінностей.

Також, нами вперше вивчена коміркова дуга нижньої щелепи з позиції вчення про індивідуальну

анатомічну мінливість. Для людей зрілого віку характерний діапазон відмінностей периметра кривини нижньої щелепи на рівні коміркової дуги, що підтверджений статистичними даними (табл. 3).

Таблиця 3 – Діапазон мінливості та статистичні показники висоти нижньої щелепи у людей зрілого віку (см)

№ з/п	Досліджувані ознаки		Діапазон	$\bar{x}$	σ	m
	Форма черепа					
1	Брахікрани	чол.	13,50–15,40	14,460	1,380	0,941
		жін.	13,30–14,90	14,250	1,186	0,888
2	Мезокрани	чол.	13,00–14,40	13,720	1,010	0,767
		жін.	13,00–14,50	13,800	0,180	0,548
3	Доліхокрани	чол.	12,90–14,00	13,260	1,180	0,916
		жін.	12,70–13,90	13,180	1,210	0,836

Встановлено, що діапазон відмінностей периметра коміркової дуги нижньої щелепи у людей зрілого віку варіює від 12,70 до 15,40 см: у осіб чоловічої статі від 12,90 до 15,40 см; у осіб жіночої статі – від 12,70 до 14,90 см. У брахікранів характерна амплітуда мінливості цього параметра від 13,50 до 15,40 см у осіб чоловічої статі і від 13,30 до 14,80 см у осіб жіночої статі, відповідно, $\bar{x} = 14,460$ см при $\sigma = 1,380$ і $m = 0,941$ та $\bar{x} = 14,250$ см при $\sigma = 1,186$ і $m = 0,888$. У мезокранів чоловічої статі периметр коміркової дуги нижньої щелепи коливається від 13,00 до 14,40 см ($\bar{x} = 13,720$ см при $\sigma = 1,010$ і $m = 0,767$), у осіб жіночої статі цей показник знаходиться в межах 13,00–14,50 см ($\bar{x} = 13,800$ см при $\sigma = 1,180$ і $m = 0,549$).

У доліхокранів чоловічої статі периметр коміркової дуги нижньої щелепи коливається від 12,90 до 14,20 см ($\bar{x} = 13,260$ см при $\sigma = 1,180$ і $m = 0,916$), у осіб жіночої статі – від 12,70 до 13,90 см ($\bar{x} = 13,180$ см при $\sigma = 1,210$ і $m = 0,836$).

Згідно з нашими даними, найбільший периметр коміркової дуги нижньої щелепи відповідного ряду зубів виявлено у чоловіків та жінок даного віку, що мають брахікранну форму черепа. У зв'язку з цим, кривина даної дуги більш полого і збільшена в ширину (рис. 2).

У людей зрілого віку з мезокранною формою черепа спостерігається проміжна (усереднена) форма дуги з більш рівномірно розташованими краями нижньої щелепи.

У людей з доліхокранною формою черепа відбувається подальше звуження, сходження гілок нижньої щелепи та утворення вузької форми з характерною лінією кривини, що зображена на рис. 2.



Рис. 2. Різновиди форми кривини коміркової дуги нижньої щелепи:

А – полого у брахікранів; Б – проміжна у мезокранів; В – вузька у доліхокранів.
Фото макропрепаратів нижньої щелепи з колекції черепів № 6, № 3, № 2

Також проведено виміри ширини і довжини лівої та правої половин нижньої щелепи (табл. 4).

Таблиця 4 – Діапазон відмінностей морфометричних параметрів двох половин коміркової дуги нижньої щелепи у людей зрілого віку (см)

№ з/п	Досліджувані ознаки		Брахі-крани	Мезо-крани	Доліхо-крани
	Форма черепа				
1	Ширина лівої половини	чол.	4,40–6,30	4,60–5,80	3,00–5,10
		жін.	4,20–6,00	4,50–5,70	3,70–5,00
2	Ширина правої половини	чол.	4,20–5,80	4,70–5,45	3,90–5,00
		жін.	4,00–5,85	4,60–5,30	3,70–4,80
3	Довжина лівої половини (піввісь)	чол.	6,00–7,50	6,30–7,60	6,50–7,90
		жін.	6,00–7,50	6,20–7,30	6,60–7,80
4	Довжина правої половини (піввісь)	чол.	6,20–7,50	6,30–7,30	6,30–7,70
		жін.	6,20–7,70	6,30–7,40	6,20–7,60

Так, у людей зрілого віку ширина лівої половини коміркової дуги нижньої щелепи варіює у осіб чоловічої статі від 3,80 до 6,30 см, у осіб жіночої статі – від 3,70 до 6,00 см з тенденцією до поступового збільшення від доліхоморфних людей до брахіморфних. Максимальні значення параметра визначаються у брахікранів чоловічої статі і коливаються від 4,40 до 6,30 см, у осіб жіночої статі – від 4,20 до 6,00 см.

У мезокранів ліва половина коміркової дуги нижньої щелепи має тенденцію до зменшення у чоловіків до 4,60–5,60 см, у жінок – до 4,50–5,70 см. У доліхокранів спостерігається такий діапазон мінливості даного параметра від 3,80 до 5,10 см у осіб чоловічої статі та 3,70–5,00 см – у осіб жіночої статі.

Варіаційно-статистично визначені основні показники лівої половини нижньої коміркової дуги (табл. 5).

Таблиця 5 – Варіаційно-статистичні показники ширини лівої половини коміркової дуги нижньої щелепи у людей зрілого віку (см)

№ з/п	Досліджувані ознаки		$\bar{x}$	σ	m
	Форма черепа				
1	Брахікрани	чол.	5,460	1,230	0,230
		жін.	5,320	1,180	0,370
2	Мезокрани	чол.	5,150	0,830	0,480
		жін.	5,090	0,920	0,390
3	Доліхокрани	чол.	4,490	1,080	0,830
		жін.	4,280	0,998	0,770

У результаті аналізу отриманих результатів встановлено, що середня арифметична ширини лівої половини коміркової дуги нижньої щелепи превалює у брахікранів обох статей ($\bar{x} = 5,460$ см і $\bar{x} = 5,320$ см при значеннях $\sigma = 1,180$, $m = 0,230$ та $0,370$). У мезокранів відповідно, не перевищує $\bar{x} = 5,150$ см і $\bar{x} = 5,090$ см та займає середнє положення. У доліхокранів дані показники досягають у чоловіків $\bar{x} = 4,490$ см (при $\sigma = 1,080$ і $m = 0,830$), у жінок $\bar{x} = 4,280$ см (при $\sigma = 0,998$ та $m = 0,770$).

Відповідно, ширина правої половини коміркової дуги нижньої щелепи повторює розміри лівої половини, проте діапазон анатомічної мінливості дещо зменшений: у чоловіків від 3,90 до 5,80 см; у жінок – від 3,70 до 5,85 см (табл. 6).

Ця особливість чітко визначається в осіб з брахікранною формою черепа. Ширина правої половини коміркової дуги нижньої щелепи у осіб чоловічої статі коливається від 4,20 до 5,80 см, а у осіб жіночої статі від 4,00 до 5,85 см. У людей зрілого віку з мезокранною формою черепа відбувається зменшення діапазону відмінностей у чоловіків до

Таблиця 6 – Варіаційно-статистичні показники ширини правої половини коміркової дуги нижньої щелепи у людей зрілого віку (см)

№ з/п	Досліджувані ознаки		$\bar{x}$	σ	m
	Форма черепа				
1	Брахікрани	чол.	5,130	2,080	0,570
		жін.	5,060	1,320	0,810
2	Мезокрани	чол.	5,000	1,100	0,666
		жін.	4,910	1,020	0,780
3	Доліхокрани	чол.	4,400	0,990	0,430
		жін.	4,120	0,910	0,380

4,70–5,45 см, а у жінок – до 4,60–5,30 см. Мінімальні значення даного параметра характерні для людей з доліхокранною формою. Ці значення підтверджені статистичними показниками.

Згідно з отриманими даними, ширина правої половини коміркової дуги нижньої щелепи відповідного ряду зубів має найбільшу середню арифметичну у представників з брахікранною формою черепа у осіб чоловічої статі $\bar{x} = 5,130$ см ($\sigma = 2,080$ і $m = 0,570$), а у осіб жіночої статі $\bar{x} = 5,060$ см ($\sigma = 1,320$ та $m = 0,810$). У людей з мезокранною формою черепа середня арифметична даного параметра нижньої щелепи не перевищує $\bar{x} =$

$5,000$ см при $\sigma = 1,100$ і $m = 0,666$ у осіб чоловічої статі та $\bar{x} = 4,910$ при $\sigma = 1,020$ та $m = 0,780$ – у осіб жіночої статі. У людей зрілого віку з доліхокранним типом будови черепа середня арифметична цього розміру у чоловіків досягає $\bar{x} = 4,400$ см (при $\sigma = 0,990$ і $m = 0,430$), у жінок $\bar{x} = 4,120$ см (при $\sigma = 0,910$ та $m = 0,380$).

При статистичному аналізі ширини лівої і правої половин коміркової дуги нижньої щелепи не виявлено вираженої асиметрії, на що вказує середнє арифметичне. Проте, встановлені особливості її індивідуальної будови, а саме: у брахікранів обох статей простежується незначне переважання ширини лівої половини коміркової дуги нижньої щелепи над правою. У цьому плані можна стверджувати про слабо виражену лівобічну асиметрію нижньої щелепи у людей зрілого віку.

З огляду на те, що коронки зубів на нижній щелепі нахилені всередину, а їх корені – назовні, зубна дуга завжди більш вузька, а коміркова дуга більша за базальну (апикальну). За рахунок цього відбувається краніометрична нормалізація прикусу та більш правильне зіставлення верхнього і нижнього рядів зубів [3, 4]. Таким чином, для коміркової дуги нижньої щелепи, характерне проміжне положення щодо зубної і базальної дуг (рис. 3).



Рис. 3. Співвідношення дуг нижньої щелепи:

А – зубна; Б – коміркова; В – базальна.

Фото макропрепаратів нижньої щелепи з колекції черепів № 1

Висновки. Отже, у людей I-II періодів зрілого віку чоловічої і жіночої статі спостерігається завершений варіант будови коміркової дуги нижньої щелепи, стабілізація залежно від індивідуальних відмінностей форми та розмірів черепа, його відділів. У нашій географічній зоні проживають люди брахі- і мезоморфної статури з переважанням розширених та сплюснених форм лицевого черепа, що складають більшість. У меншій мірі, зустрічаються чоловіки та жінки з доліхоморфною статуєю, для яких характерні подовжені і звужені форми лицевого черепа та окремих його структур.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дослідження в подальшому можуть раціоналізувати та оптимізувати лікування хворих з патологією щелепно-лицевої ділянки. На основі даного дослідження можливо впровадити ефективні способи оперативних доступів, спираючись на інформацію щодо індивідуальних особливостей будови нижньої щелепи. Все це, безумовно, сприятиме зниженню інвалідизації та фінансових витрат на лікування хворих.

References

1. Benet A, Prevedello DM, Carrau RL, Rincon-Torroella J, Fernandez-Miranda JC, Prats-Galino A, et al. Comparative Analysis of the Transcranial "Far Lateral" and Endoscopic Endonasal "Far Medial" Approaches: Surgical Anatomy and Clinical Illustration. *World Neurosurg.* 2014; 81(2): 385-96. PMID: 23369939. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.01.091
2. Kim DH, Choi YH, Yun SJ, Lee SH. Diagnostic performance of brain computed tomography to detect facial bone fractures. *Clinical and Experimental Emergency Medicine.* 2018; 5(2): 107-12. PMID: 29973035. PMCID: PMC6039370. DOI: 10.15441/ceem.17.223
3. Mihalache GD, Indrei A, Mihalache G, Forna N, Bălteanu C. The role of anthropologic study in the stomatognathic morphologic changes through time. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2000; 104(3): 101-5. [Romanian] PMID: 12089907
4. Timoshenko OP. Varianty anatomicheskoy izmenchivosti stroenija i formy cherepa. *Ukrains'kij morfologichnij al'manah.* 2012; 10(1): 133-4. [Russian]
5. Von Cramon-Taubadel N. Congruence of individual cranial bone morphology and neutral molecular affinity patterns in modern humans. *Am J Phys Anthropol.* 2009; 140(2): 205-15. PMID: 19418568. DOI: 10.1002/ajpa.21041
6. Vovk JuN. *Cherep v tablicah i cifrah.* Lugansk: Jelton; 2012: 216 p. [Russian]
7. Vovk JuN. Novye ustrojstva dlja kraniologicheskikh issledovanij. *Visnik problem biologij i medicini.* 2011; 3(2): 154-8. [Russian]
8. Vovk JuN. Prakticheskoe znachenie individual'noj anatomicheskoy izmenchivosti dlja sovremennoj kraniologii. *Klinichna anatomija ta operativna hirurgija.* 2016; 15(1): 105–9. [Russian]
9. Vovk Ju N. Uchenie ob individual'noj anatomicheskoy izmenchivosti akad. V.N. Shevkunenko v morfologicheskikh issledovanijah. *Visnik problem biologij i medicini.* 2003; 3: 3–7. [Russian]
10. Vovk OJu. Kraniometricheskie osobennosti cherepa ljudej junosheskogo vozrasta. *Hirurgija Donbasu.* 2012; 2: 38-41. [Russian]
11. Vovk OJu. Kraniometricheskie osobennosti cherepa detej v vozraste pervogo detstva (4-7 let). *Visnik problem biologij i medicini.* 2011; 2(2): 38-40. [Russian]

УДК 611.716.4:572.087-053.85

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ДУГИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ЛЮДЕЙ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Сазонова О. Н.

Резюме. Одним из перспективных направлений современной краниологии является индивидуальная изменчивость формы, размеров, положения и взаимоотношений мозгового и лицевого отделов черепа. Краниометрия основана на исследовании общепринятых линейных размеров, краниологических точек, межкостных углов, позволяющих определять различные индексы и показатели.

Целью работы было установить существующий диапазон индивидуальной анатомической изменчивости альвеолярной дуги нижней челюсти у людей зрелого возраста.

Костная конструкция лица определяется безграничным разнообразием строения ее частей, отделов, костей, имеющих недостаточно изученный диапазон изменчивости в зависимости от возраста, пола и индивидуальной формы головы. Исследование проведено с помощью изучения 100 костных препаратов паспортизованных целостных и фрагментированных черепов мужчин и женщин I-II периодов зрелого возраста из коллекции кафедры нормальной анатомии Харьковского национального медицинского университета. Проводилась подробная остеометрия нижней челюсти. Установлено, что высота нижней челюсти у мужчин колеблется от 1,3 до 3,2 см, у женщин – от 1,2 до 3,0 см. Толщина тела нижней челюсти у людей зрелого возраста мужского пола колеблется от 1,0 до 1,8 см и от 1,0 до 1,7 см у лиц женского пола. Установлено, что диапазон различий периметра альвеолярной дуги нижней челюсти у людей зрелого возраста варьирует от 12,70 до 15,40 см: у мужчин от 12,90 до 15,40 см; у женщин от 12,70 до 14,90 см. Ширина левой половины альвеолярной дуги нижней челюсти варьирует у лиц мужского пола от 3,80 до 6,30 см, у лиц женского пола – от 3,70 до 6,00 см с тенденцией к постепенному увеличению от долихоморфного к брахиморфному типу телосложения. В нашей географической зоне проживают люди брахи- и мезоморфного телосложения с преобладанием расширенных и уплощенных форм лицевого черепа, составляющие большинство. В меньшей степени, встречаются мужчины и женщины с долихоморфного телосложением, для которых характерны удлинённые и суженные формы лицевого черепа и отдельных его структур.

Ключевые слова: краниометрия, индивидуальная анатомическая изменчивость, зрелый возраст, нижняя челюсть.

UDC 611.716.4:572.087-053.85

Individual Anatomical Variability of Mandibular Alveolar Arc in Adulthood

Sazonova O. M.

Abstract. Visceral bone construction is determined by varieties of its units, regions and bones with a poorly investigated range of variability depending on the age, sex, individual shape of the head.

The purpose of our work was to investigate an individual anatomical variability of mandibular alveolar arch in adulthood.

Material and methods. The research was conducted on 100 bone samples of certificated integral and fragmented male and female adulthood skulls (I-II periods) from the collections of anatomy department of Kharkiv National Medical University. We conducted the detailed osteometry of the mandible. Morphometry of mandible consists of determining the following parameters: length on both sides (go-pg); height of left and right branches (t-go), where t is the highest point; width (go-go); length (perimeter) of alveolar arch. All calculations were performed by computer program using the digital standard package of the tables and initial data.

Results and discussion. According to the obtained data, the height of the mandible in males was 1.3-3.2 cm; in females it was from 1.2 to 3.0 cm. The thickness of the mandible body in adult males was 1.0–1.8 cm and 1.0–1.7 cm in females. The range of mandibular alveolar arch perimeter differences in adulthood ranges from 12.70 to 15.40 cm: in males it was from 12.90 to 15.40 cm, in females it was from 12.70 to 14.90 cm. The width of the left half of the lower alveolar arch varied in males from 3.80 to 6.30 cm, in females it was from 3.70 to 6.00 cm with a tendency to gradually increase from narrow-headed people to broad-headed. Statistically width of the left and right halves of the lower alveolar arch did not meet severe asymmetry, according to the indicated average. However, the individual structure showed that both sexes of brachycephalic type had a slight predominance of left half width. In this regard, it can be argued about mild left-sided asymmetry of the mandible in adulthood people. Taking into account that the crowns of the teeth on the lower jaw tilted inward, and their roots were outside, the dental arch is always narrower and alveolar arc bigger is than basal (apical).

Conclusions. Thus, adult males and females have a completed type of the mandibular structure. In our geographical area, the majority of people are of brachy- and mesocephalic types with the prevalence of flatten and broad shapes of visceral skull.

Keywords: craniometry, individual anatomic variability, adulthood, mandible.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 18.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.094

УДК 611.438

*Хмара Т. В., Заморський І. І., Ризничук М. О.,
Гінгуляк М. Г., Хлуновська Л. Ю., Кавун М. П.*

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ТИМУСА У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 7–10 МІСЯЦІВ

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

khmara.tv.6@gmail.com

Морфоімуногенез є результатом складної взаємодії клітин-попередників тимоцитів та їх незрілих форм із різними структурними компонентами строми, що дає змогу сформувати мікрооточення для Т-лімфоцитів. Реакція-відповідь імунної системи на антигенні впливи залежить від морфофункціональної зрілості імунокомпетентних органів. Знання особливостей розвитку структурних особливостей тимуса в пренатальному періоді онтогенезу визначає своєчасну діагностику патології імунної системи, а саме вад розвитку або дисхронії. Дисхронії розвитку тимуса є передумовою імунодефіцитних станів, що виникають після народження. Однак відомості про особливості мікроскопічної фетальної будови тимуса не систематизовані, і потребують подальшого вивчення.

Метою дослідження було з'ясування особливостей становлення гістотопографії тимуса у плодів людини 7–10 місяців.

Досліджено особливості гістологічної будови тимуса у плодів людини 7–10 місяців. Встановлено, що у плодів 250,0–260,0 мм тім'яно-куприкової довжини спостерігається збільшення площі периферійної частини часточки тимуса – кіркової речовини. У мозковій речовині виявляються тільця Гассаля, серед яких є одиничні великі тільця тимуса. Часточки тимуса добре сформовані, їх обмежує стромальна сполучна тканина з судинами. У плодів людини 320,0–330,0 мм тім'яно-куприкової довжини у часточках тимуса чітко розрізняється кіркова та мозкова речовина. У мозковій речовині наявні тільця Гассаля, яких багато у великих часточках тимуса. Наприкінці плодового періоду онтогенезу людини часточки тимуса сформовані, їх обмежує стромальна сполучна тканина з судинами, площа кіркової речовини часточок збільшується. Кіркова речовина часточок тимуса інфільтрована Т-лімфоцитами. У тимусі виявляються часточки великих розмірів із значною площею мозкової речовини, в якій у помірній кількості спостерігаються тільця Гассаля.

Ключові слова: тимус, морфогенез, мікроскопічна будова, плід, людина.

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

Вступ. Численні дослідження, виконані в другій половині XX століття, до кінця не розкрили значення тимуса. Він залишається одним з найзагадковіших органів людини і тварин, хоча відомо, що тимус є центральним регулятором імунітету [7, 13]. У кірковій речовині тимуса відбувається антигеннезалежна проліферація і диференціювання Т-лімфоцитів з їх попередників, що надходять з червоного кісткового мозку. Мозкова речовина містить меншу кількість більш зрілих (малих) тимоцитів, нечутливих до кортикостероїдів, які залишають тимус через стінку посткапілярної венули і кортико-медулярної зони і заселяються в Т-залежні зони периферійних органів імунної системи.

Слід зазначити і унікальність самого тимуса. У цьому органі зосереджені структури, що забезпечують нейроіммуноендокринні взаємодії. Як відомо, основними клітинними елементами тимуса є Т-лімфоцити і кілька типів епітеліальних клітин [12], що утворюють «скелет» тимуса [11]. Як підкреслюють деякі дослідники [2, 5, 8], основна функція тимуса – забезпечення організму пулом зрілих імунокомпетентних Т-лімфоцитів.

Імунна система плода людини розвивається та функціонує в складних умовах, які постійно міняються. Ця система формує і регулює внутрішній гомеостаз плода та зазнаючи вплив материнських антигенів, забезпечує швидку реакцію-відповідь на

ендо- та екзогенні впливи. Установлено, що основні процеси в імунній системі, такі як проліферація, диференціювання, міграція, кооперація і апоптоз, генетично детерміновані [1, 3].

Морфоімуногенез є результатом складної взаємодії клітин-попередників тимоцитів та їх незрілих форм із різними структурними компонентами строми, що дає змогу сформувати мікрооточення для Т-лімфоцитів [2, 6, 10, 14]. Реакція-відповідь імунної системи на антигенні впливи залежить від морфофункціональної зрілості імунокомпетентних органів [9]. Знання особливостей розвитку структурних особливостей тимуса в пренатальному періоді онтогенезу визначає своєчасну діагностику патологій імунної системи, а саме вад розвитку або дисхроній. Дисхронії розвитку тимуса є передумовою імунодефіцитних станів, що виникають після народження [2].

Формування тимуса завершується до 6-го місяця. В цей час виявляється зріла строма, що секретує гормони, а поза тимусом з'являються Т-хелпери і Т-супресори. У перші 15–17 днів після народження спостерігається масове виселення Т-лімфоцитів з тимуса і різке підвищення активності позатимусних лімфоцитів. На центральну роль тілець Гассаля у формуванні специфічного мікрооточення у мозковій речовині 33 вказують окремі автори [9, 11].

Дане дослідження є продовженням проведеного нами раніше дослідження щодо становлення структурної організації тимуса у плодів людини 4–6 місяців, при проведенні якого встановлено, що розвиток мозкової речовини суттєво випереджає формування кіркової зони тимуса. Наприкінці 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку відбувається інтенсивний розвиток сполучнотканинної строми, яка проростає між часточками тимуса та інтенсивне формування кіркової речовини часточок тимуса, покращується васкуляризація, що створює умови для формування гемато-тимусного бар'єра, подальшої диференціації клітин строми і практично повного розвитку диферону лімфоцитів [4]. Таким чином, відомості про особливості мікроскопічної фетальної будови тимуса не систематизовані і потребують подальшого вивчення.

Метою дослідження було з'ясування особливостей становлення гістотопографії тимуса у плодів людини 7–10 місяців.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на 18 серіях гістологічних зрізів тимуса плодів людини 231,0–375,0 мм тім'янокуприкової довжини (ТКД) за допомогою методів мікроскопії та морфометрії.

Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з

прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» порушень морально-правових норм при проведенні наукового дослідження не виявлено.

Результати дослідження та їх обговорення.

З середини 7-го місяця внутрішньоутробного розвитку (плоди 250,0–260,0 мм ТКД) спостерігається збільшення площі периферійної частини часточки тимуса – кіркової речовини. Часточки тимуса добре сформовані, їх обмежує стромальна сполучна тканина з судинами (**рис. 1**). У тимусі виявляються часточки великих розмірів із значною площею мозкової речовини, у кіркову речовину яких вдаються прошарки сполучної тканини з невеликими судинами. У мозковій речовині тимуса виявляються тільця Гассаля (**рис. 2**), серед яких є одиничні великі тільця тимуса. Чітко за великого збільшення у тільцях Гассаля розрізняються клітини (ядра і цитоплазма), своєрідні нашарування клітин (слоїсті тільця).

На 8-му місяці внутрішньоутробного розвитку (плоди 271,0 – 310,0 мм ТКД) структурна організація тимуса подібна попередньому терміну. Є часточки, що сформовані та розмежовані міжчасточковими перегородками. По периферії тимуса є невеликі часточки (**рис. 3**), спостерігається небагато часточок великих розмірів, з добре виразною мозковою речовиною часточки, по периферії яких розміщена кіркова речовина і визначається вростання

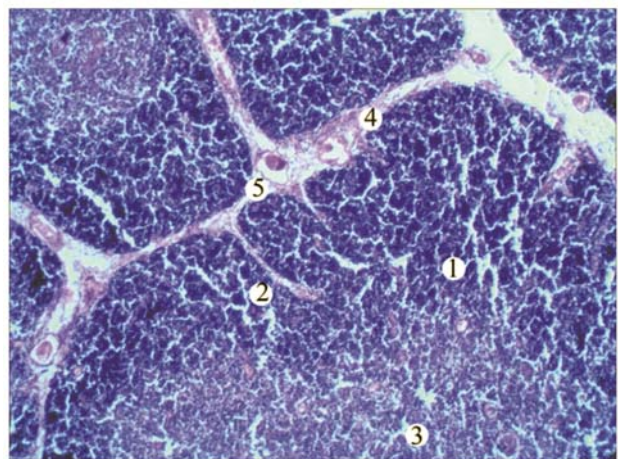


Рис. 1. Мікроскопічна будова тимуса плода 250,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 80:

1 – часточка; 2 – кіркова речовина; 3 – мозкова речовина; 4 – сполучнотканинна строма; 5 – судина

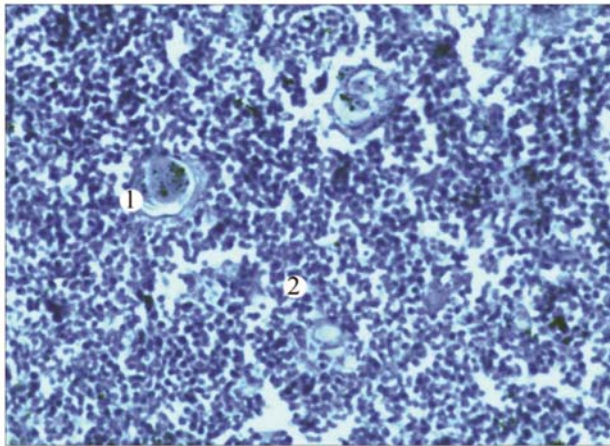


Рис. 2. Мікроскопічна будова мозкової речовини часточки тимуса плода 250,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 400:
1 – тільце Гассаля; 2 – Т-лімфоцити

сполучної тканини. У мозковій речовині наявні тільця Гассаля, яких багато у великих часточках тимуса (рис. 4).

При мікроскопічному вивченні тимуса у плодів 320,0–330,0 мм ТКД у часточках органа чітко розрізняються кіркова і мозкова речовина. Кіркова речовина часточок тимуса інфільтрована Т-лімфоцитами, які щільно заповнюють просвіти сіткоподібного епітеліального остова, внаслідок чого ця частина часточки має характерний вигляд і темне забарвлення на препаратах (рис. 5). Мозкова речовина часточки тимуса має більш світле забарвлення, оскільки містить меншу кількість лімфоцитів у порівнянні з кірковою речовиною. У мозковій речовині тимуса розташовані тільця Гассаля.

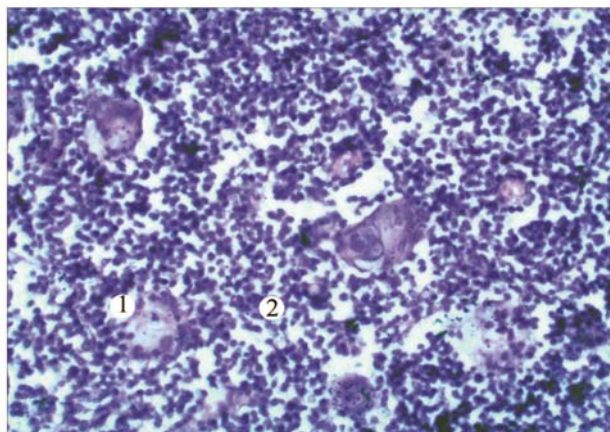


Рис. 4. Мікроскопічна будова мозкової речовини часточки тимуса плода 290,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 400:
1 – тільце Гассаля; 2 – Т-лімфоцити

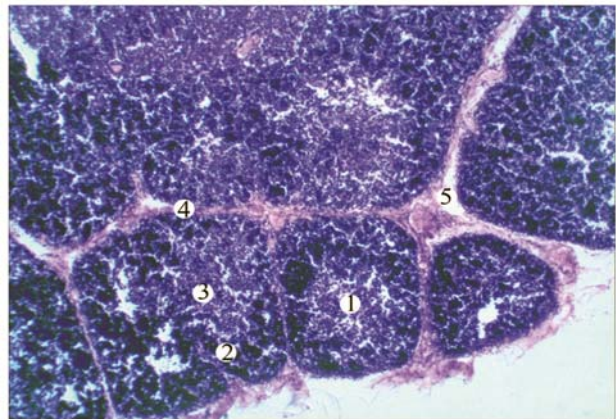


Рис. 3. Мікроскопічна будова тимуса плода 290,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 80:

1 – часточка; 2 – кіркова речовина; 3 – мозкова речовина; 4 – прошарки пухкої сполучної тканини; 5 – судина

Наприкінці плодового періоду онтогенезу (плоди 365,0–375,0 мм ТКД) часточки тимуса сформовані, їх обмежує стромальна сполучна тканина з судинами, спостерігається збільшення площі кіркової речовини часточок (рис. 6). У тимусі виявляються часточки великих розмірів із значною площею мозкової речовини, у кіркову речовину яких вдаються прошарки сполучної тканини з невеликими судинами. У мозковій речовині тимуса у помірній кількості спостерігаються тільця Гассаля.

Обговорення результатів дослідження. Темпи росту тимуса, максимальні на 19–24 тижні, та поступово знижуються до 30-го тижня внутрішньоутробного розвитку. За результатами досліджень окремих авторів [4], тимічні тільця у великій кілько-

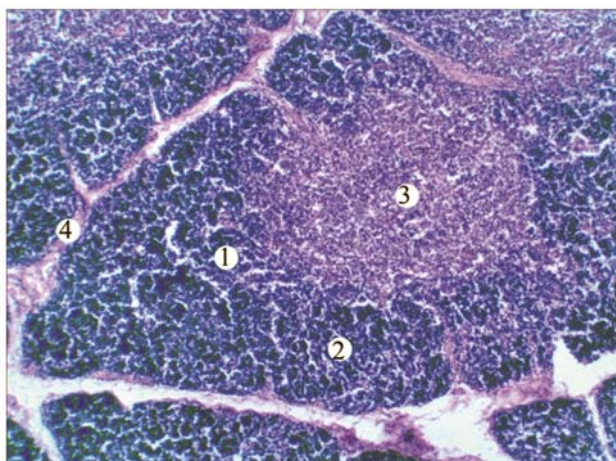


Рис. 5. Гістологічна будова тимуса плода 325,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 80:
1 – часточка; 2 – кіркова речовина; 3 – мозкова речовина; 4 – сполучнотканинні трабекули

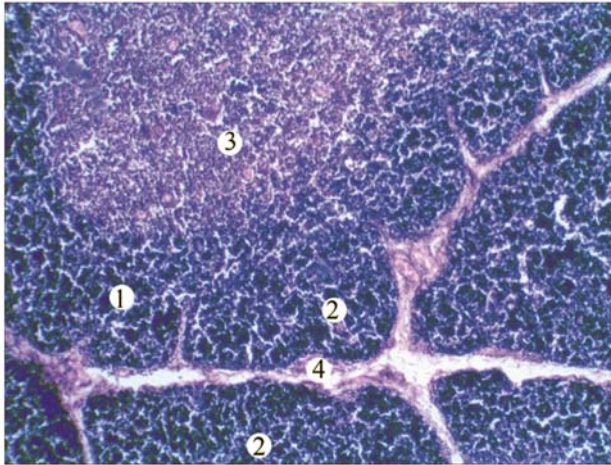


Рис. 6. Мікроскопічна будова тимуса плода 370,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксилином і еозином. 36. x 80:

1 – часточка; 2 – кіркова речовина; 3 – мозкова речовина; 4 – сполучнотканинні перегородки

сті утворюються на 27–28 тижнях пренатального періоду онтогенезу, що співпадає з нашими даними. На цій же стадії розвитку тільця Гассалія, які розміщені окремо, починають об'єднуватися за допомогою епітеліальних тяжів та формують первинні конгломерати, що співпадає з нашими дослідженнями [4, 13].

Перебудова стромального компоненту на 25–26 тижнях гестації пов'язана з розвитком ретикулярних волокон. У стінках судин виявляються зрілі ретикулярні волокна, а в паренхімі органа – незрі-

лі. Досить рідко можна візуалізувати ретикулярні волокна навколо тимічних тілець. У цьому ж періоді продовжується формування капілярної сітки кіркової речовини тимуса. У мозковій речовині часточок тимуса можна виявити посткапілярні венули та венозні пазухи [8].

Висновки. У плодів 250,0–260,0 мм ТКД спостерігається збільшення площі кіркової речовини тимуса, у мозковій речовині виявляються тільця Гассалія, серед яких є одиничні великі тільця тимуса.

У плодів 320,0–330,0 мм ТКД у часточках тимуса чітко диференціюється кіркова та мозкова речовина. Кіркова речовина часточок тимуса інфільтрована Т-лімфоцитами, які щільно заповнюють проясні сіткоподібного епітеліального остова. У порівнянні з кірковою речовиною мозкова речовина часточки тимуса містить меншу кількість лімфоцитів. У мозковій речовині наявні тільця Гассалія, яких багато у великих часточках тимуса.

У плодів 365,0–375,0 мм ТКД часточки тимуса сформовані, їх обмежує стромальна сполучна тканина з судинами, площа кіркової речовини часточок збільшується. У тимусі виявляються часточки великих розмірів із значною площею мозкової речовини, в якій у помірній кількості спостерігаються тільця Гассалія.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження щодо структурної організації тимуса в плодів 7–10 місяців засвідчує потребу подальшого з'ясування його мікроскопічної будови у новонароджених людини.

References

- Elmore SA. Enhanced histopathology of the thymus. *Toxicol Pathol.* 2006; 34(5): 656-65.
- Gordon J, Manley NR. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development.* 2011; 138(18): 3865-78.
- Hayes SM, Laird RM. Genetic requirements for the development and differentiation of interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells. *Crit Rev Immunol.* 2012; 32(1): 81-95.
- Khmara TV, Galichanska OM, Golubovskiy IA. Strukturna organizatsiya zagrudninnoї zalozi u drugomu trimestri vnutrishnoutrobnogo rozvitku [Structural organization of thymus in the second trimester of prenatal development]. *Visnik morfologii.* 2015; 21(1): 9-12. [Ukrainian]
- Koch U, Radtke F. Mechanisms of T-cell Development and Transformation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011; 27: 539-62.
- Kuklina EM. Molekulyarnyye mekhanizmy differentsirovki timotsitov [Molecular mechanisms of differentiation of thymocytes]. *Ontogenez.* 2003; 34(5): 342-57. [Russian]
- Kuzmenko LG, Kiseleva NM. Timus i stress v klinike i eksperimente [Thymus and stress in the clinic and experiment]. *Vestnik RUDN. seriya Meditsina.* 2011; 3: 89-94. [Russian]
- Laurent J, Bosco N, Marche PN, Ceredig R. New insights into the proliferation and differentiation of early mouse thymocytes. *Int Immunol.* 2004; 16(8): 1069-80.
- Nedjic E, Aichinger M. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance. *Nature.* 2008; 455: 396-400.
- Palmer DB. The effect of age on thymic function. *Front Immunol.* 2013. 7(4): 316.
- Savchenko A, Hasegawa G, Makoto N. Development and maturation of thymic dendritic cells during human ontogeny. *Cell and Tissue Research.* 2006; 325(3): 234-8.
- Shitara S, Hara T, Liang B. et al. IL-7 produced by thymic epithelial cells plays a major role in the development of thymocytes and TCR $\gamma\delta$ intraepithelial lymphocytes. *J Immunol.* 2013; 15(12): 6173-9.

13. Vasendin DV. Osobennosti strukturnykh izmeneniy v timuse pri povrezhdayushchikh vozdeystviyakh (obzor literatury) [Features of structural changes in the thymus with damaging effects (literature review)]. *Uchenyye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; 2(139): 59-64. [Russian]
14. Vetshev PS. Ippolitov AI. Savenkova HH. Neyroendokrinnyye opukholi timusa. [Neuroendocrine tumors of the thymus]. *Khirurgiya*. 2001; 3(1): 61-3. [Russian]
15. Vetshev PS. Zhivotov VA. Paklina OV. Zayratiants OV. Galil-Ogly GA. Opukholi vilochkovoy zhelezy [Tumors of the thymus]. *Arkhi patologii*. 2002; 64(5):5: 51-9. [Russian]
16. Yarilin AA, Belyakov IM. Cytokines in the thymus: production and biological effects. *Curr Med Chem*. 2004; 11(4): 447-64.

УДК 611.438

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТИМУСА У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА 7–10 МЕСЯЦЕВ

**Хмара Т. В., Заморский И. И., Ризничук М. А.,
Гингуляк Н. Г., Хлуновская Л. Ю., Кавун М. П.**

Резюме. Морфо- и иммуногенез являются результатом сложного взаимодействия клеток-предшественников тимоцитов и их незрелых форм с различными структурными компонентами стромы, что позволяет формировать микроокружение для Т-лимфоцитов. Ответ иммунной системы на антигенные эффекты зависит от морфофункциональной зрелости иммунокомпетентных органов. Знание особенностей развития структурных особенностей тимуса в пренатальном периоде онтогенеза определяет своевременную диагностику патологии иммунной системы, а именно пороков развития или дисхроний. Дисхронии развития тимуса являются предпосылкой иммунодефицитных состояний, возникающих после рождения. Однако сведения об особенностях микроскопического фетального строения тимуса не систематизированы в источниках научной литературы, и требуют дальнейшего изучения.

Целью исследования было выяснение особенностей становления гистотопографии тимуса у плодов человека 7–10 месяцев.

Исследованы особенности гистологического строения тимуса у плодов человека 7–10 месяцев. Установлено, что у плодов 250,0–260,0 мм теменно-копчиковой длины наблюдается увеличение площади периферической части дольки тимуса – коркового вещества. В мозговом веществе обнаруживаются тельца Гассалья, среди которых выявляются единичные большие тельца тимуса. Дольки тимуса хорошо сформированы, их ограничивает стромальная соединительная ткань с сосудами. У плодов человека 320,0–330,0 мм теменно-копчиковой длины в дольках тимуса четко различаются корковое и мозговое вещество. В мозговом веществе присутствуют тельца Гассалья, которых много в крупных дольках тимуса. В конце плодного периода онтогенеза человека дольки тимуса сформированы, их ограничивает стромальная соединительная ткань с сосудами, площадь коркового вещества долек увеличивается. Корковое вещество долек тимуса инфильтрировано Т-лимфоцитами. В тимусе обнаруживаются дольки больших размеров со значительной площадью мозгового вещества, в котором в умеренном количестве расположены тельца Гассалья.

Ключевые слова: тимус, морфогенез, микроскопическое строение, плод, человек.

UDC 611.438

Structural Organization of the Thymus in 7–10-Month-Old Human Fetuses

**Khmara T. V., Zamorskii I. I., Ryznychuk M. A.,
Hinhuliak M. H., Khlunovska L. Yu., Kavun M. P.**

Abstract. Morpho- and immunogenesis result from the complex interaction of precursor cells of thymocytes and their immature forms with different structural components of the stroma which allows forming a microenvironment for T-lymphocytes. The response of the immune system to the antigenic effects depends on the morphofunctional maturity of the immune-competent organs. However, information on the features of the microscopic fetal structure of the thymus has not been systematized in the sources of scientific literature and this area needs further studying.

The purpose of the study was to analyze the features of the thymus histotopography development in 7–10 month-old human fetuses.

Material and methods. The study involved 18 series of histological sections of thymus of human fetuses with 231.0–375.0 mm of crown-rump length.

Results and discussion. From the middle of the 7th month of intrauterine development (fetuses with 250.0–260.0 mm of crown-rump length) there is an increase in the area of the peripheral part of the thymus lobe- the cortical substance. The thymus lobes are well-formed, limited by stromal connective tissue with blood vessels. In the thymus there are large-sized particles with a large area of cerebrospinal fluid, with the connective tissue layers and with small vessels in their cortical substance. In the medullary substance of the thymus there are Hassall's corpuscles among which there are single large thymic corpuscles. When the Hassall's corpuscles are magnified enough you can clearly distinguish cells (nuclei and cytoplasm), some layers of cells (layered corpuscles).

In the 8th month of intrauterine development (fetuses with 271.0 – 310.0 mm of crown-rump length), the structural organization of the thymus is similar to the previous term.

In the fetuses with 320.0–330.0 mm of crown-rump length, the cortical substance of the thymus lobes is infiltrated by T-lymphocytes, which densely fill the lumens of the reticulate epithelial shell resulting in this part of the lobe having a characteristic appearance and dark color on the specimens. The brain substance of the thymus lobe has a lighter color, because it contains less lymphocytes compared with the cortical substance. In the brain substance of the thymus are the bodies of Hassalle. The medullary substance of the thymus is lighter in color as it contains fewer lymphocytes than the cortical substance. The medullary substance of the thymus contains Hassall's corpuscles.

At the end of the fetal period of human ontogenesis, an increase in the area of the cortical substance of the thymus lobes is observed. In the thymus there are large-sized particles with a large area of medullary substance with layers of the connective tissue with small vessels in their cortical substance. The medullary substance of the thymus contains a moderate number of Hassall's corpuscles.

Conclusions. In fetuses with 250.0–260.0 mm of crown-rump length there is an increase in the area of the thymus cortical substance, the medullary substance contains Hassall's corpuscles, among which there are single large thymic corpuscles.

In the fetuses with 320.0–330.0 mm of crown-rump length in the thymus lobes the cortical and medullary substances are clearly differentiated. Cortical substance of the thymus lobes is infiltrated by T-lymphocytes, which densely fill the lumens of the reticulate epithelial shell. Compared to the cortical substance, the medullary substance of the thymus lobe contains fewer lymphocytes. The medullary substance contains Hassall's corpuscles, many of which are found in large lobes of the thymus.

In the fetuses with 365.0–375.0 mm of crown-rump length the thymus lobes are formed, they are limited by stromal connective tissue with vessels, the area of the cortical substance of the lobes increases. In the thymus there are large-sized particles with a large area of medullary substance, containing a moderate number of Hassall's corpuscles.

Keywords: thymus, morphogenesis, microscopic structure, fetus, human.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 15.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.100

УДК 617.731:616.379-008.64-092.9-07+577.11

Юревич В. Р.¹, Михейцева И. Н.²

ДИКАРБОНИЛОВЫЙ СТРЕСС В ТКАНЯХ ГЛАЗ КРОЛИКОВ С ГЛАЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ

¹ Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

² ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса, Украина

yurevich@yahoo.com

Существенным повреждающим молекулярным механизмом, характерным для целого ряда заболеваний, связанных с возрастом, сахарным диабетом, воспалением, является дикарбониловый стресс. Аномальное накопление дикарбониловых метаболитов ведет к усиленному нарушению структуры биомолекул и вызывает различные дисфункции, в частности, при сахарном диабете. Вовлеченность этого патохимического механизма в патогенез возрастного нейродегенеративного заболевания, такого как глаукома, также представляет значительный интерес.

Цель – изучить уровень дикарбонильных метаболитов метилглиоксала, глиоксала и активность фермента глиоксалазы-1 (ГЛО-1) в тканях глаза (угла передней камеры, сетчатке и зрительном нерве) кроликов с моделью офтальмогипертензии и экспериментальным диабетом.

Экспериментальные исследования проводились на 33 взрослых кроликах, которым моделировали стрептозотоциновый диабет, офтальмогипертензию, и сочетано диабет и офтальмогипертензию. В тканях угла передней камеры, сетчатке и зрительном нерве определяли уровень метилглиоксала, глиоксала и активность ГЛО-1.

Выявлено значительное накопление в тканях переднего и заднего отдела глаза кроликов с офтальмогипертензией и диабетом метилглиоксала, глиоксала и снижение активности фермента ГЛО-1. Изучаемые параметры дикарбонилового стресса в тканях глаза кроликов были изменены более выражено при сочетанном моделировании офтальмогипертензии и стрептозотоцинового диабета, чем при раздельном моделировании этих заболеваний.

Дикарбонильный стресс является возможным патогенетическим механизмом патологических изменений в тканях глаз при глаукоме, которая развилась на фоне сахарного диабета. Поэтому необходима разработка направленного терапевти-

ческого воздействия на данное звено патогенеза при лечении этой сочетанной патологии.

Ключевые слова: дикарбониловый стресс, угол передней камеры, сетчатка и зрительный нерв, глазная гипертензия, сахарный диабет.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данное исследование является фрагментом НИР «Вивчення нових біохімічних, молекулярно-генетичних, біофізичних та клінічних механізмів захворювань ока і розробка нових методів профілактики, лікування і прогнозування очних хвороб», № гос. реєстрації 0118U000103.

Введение. Существенным повреждающим молекулярным механизмом, характерным для целого ряда заболеваний, связанных с возрастом, сахарным диабетом, воспалением, является дикарбониловый стресс. Это процесс аномального накопления дикарбониловых метаболитов, который ведет к усиленному нарушению структуры биомолекул, что в свою очередь вызывает дисфункции в клетках и тканях, которые отмечаются при старении и различных заболеваниях. Одними из наиболее реактивных дикарбониловых продуктов являются метилглиоксаль и глиоксаль. Именно эти цитотоксические метаболиты образуют так называемые конечные продукты гликации Advanced glycation end products (AGEs) белков, нуклеотидов и, возможно, основных фосфолипидов, которые вовлечены в патогенез ряда дегенеративных заболеваний, возрастных изменений тканей, нейродегенераций и диабетической патологии.

Основным метаболическим путем образования дикарбонилов в организме является гликолиз. При этом детоксикация этих высокотоксичных для клеток соединений осуществляется глиоксилазной системой с образованием нетоксичного лактата. Главным компонентом метаболизирующей метилглиоксаль и глиоксаль глиоксалазной системы

является цитоплазматический фермент глиоксалаза-1. Это основной эффективный инструмент детоксикации реакционных дикарбониллов в клетке. Он играет важную роль в подавлении дикарбонильного стресса в физиологических системах, сохраняя дикарбонильные метаболиты, главным образом метилглиоксаль и глиоксаль, на низких, переносимых уровнях. Дикарбонильный стресс вызывается дисбалансом образования и метаболизма дикарбонильных метаболитов, а также усилением воздействия внешних дикарбониллов.

Дикарбонильным стрессом, сопровождающимся повышенным уровнем AGEs, можно считать такие состояния в организме как повышение уровня метилглиоксала в хрусталике человека при старении [3], повышенное содержание этого метаболита в крови и тканях больных сахарным диабетом [13], повышенное содержание метилглиоксала и глиоксала при почечной недостаточности [16]. Таким образом, дикарбонильный стресс (ДС) связан с рядом возрастных заболеваний. Среди патологий, в патогенез которых предполагается вовлеченность ДС, сосудистые осложнения сахарного диабета рассматриваются наиболее пристально.

Имеются экспериментальные и клинические работы, показывающие снижение активности глиоксалазы-1 и повышение содержания метилглиоксала в почках, сетчатке и нервах при диабетической нефропатии, ретинопатии, нейропатии [7, 4, 14, 11].

Изучается также вовлеченность этого патохимического механизма в патогенез другого возрастного нейродегенеративного заболевания, такого как глаукома. Показано, что метилглиоксаль увеличивал жесткость решетчатой пластины и перипапиллярной склеры – структур, связанных с глаукомным повреждением зрительного нерва, что вызывало изменения экстрацеллюлярного матрикса согласно реакции Майярда, которая осуществляется при старении и при высоком уровне глюкозы [18].

В сравнении с глазами здоровых людей образцы ткани угла передней камеры, взятые при трабекулэктомии у пациентов с первичной глаукомой, содержат значительно повышенную экспрессию AGEs. Авторы высказывают предположение о том, что появление этих компонентов в водянистой влаге глаукомных пациентов может быть связано со старением, и они могут менять жесткость трабекулярной сети, что в свою очередь, может дополнительно ухудшить дренаж водянистой влаги [20]. При глаукоме конечные продукты гликации выявлены также в нейрональных структурах глаза. Так в 38 донорских глазах с глаукомой отмечено накопление AGEs в ганглиозных клетках сетчатки, их

аксонах и глии [9]. В сетчатке отмечено увеличение AGE при патологиях, связанных с возрастом и глаукомой, о чем свидетельствует основное осаждение этих соединений вокруг стенок сосудов и внутри мюллеровских клеток, предвзяя их функциональные нарушения [15].

Поскольку у больных сахарным диабетом часто развивается глаукома [1, 2, 5, 8], значительный интерес может представлять собой исследование состояния карбонильного стресса в тканях глаза при сочетанной патологии глаукомы и сахарного диабета.

Целью настоящей работы явилось изучение уровня дикарбонильных метаболитов метилглиоксала, глиоксала и активности фермента глиоксалазы-1 в тканях глаза (угла передней камеры, сетчатке и зрительном нерве) кроликов с моделью офтальмогипертензии (ОГ) и экспериментальным диабетом.

Материал и методы исследования. Экспериментальные исследования проводились на 33 кроликах породы Шиншилла (массой около 3кг). Работа с животными проводилась согласно «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1986), «Правилам выполнения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом МЗ Украины, и законом Украины «О защите животных от жестокого обращения» (№1759-VI от 15.12.2009).

В эксперименте все животные были разделены на 4 группы: 1 группа – с моделью диабета ($n = 8$); 2 группа – с моделью офтальмогипертензии ($n = 8$); 3 – группа сочетанного моделирования диабета и офтальмогипертензии ($n = 10$); 4 – группа интактных животных служила в качестве контроля ($n = 7$). Исследования биохимических показателей проводили через 6 недель после моделирования.

Диабет вызывали путем инъекции стрептозоцина (65 мг на 1 кг веса тела, внутривенно) [15]. Офтальмогипертензию вызывали инъекцией в переднюю камеру глаз 0,25мл 2% раствора метилцеллюлозы [19]. Перед моделированием офтальмогипертензии животные подвергались общей анестезии путем введения кетамина 50 мг/кг, местно применяли глазные капли 0,5% раствор прокаина гидрохлорида. У опытных животных 3-й группы офтальмогипертензию моделировали на фоне устойчивой гипергликемии через неделю после введения стрептозоцина.

Все животные перед экспериментом и в ходе эксперимента подвергались офтальмологическому обследованию и измерению внутриглазного давления аппланационным методом.

В конце наблюдения животные выводились из эксперимента путем эвтаназии с помощью летальной дозы пентобарбитола натрия (100 мг на кг, вводимого в маргинальную ушную вену). Ткани глаза (угла передней камеры, сетчатки и зрительного нерва) забирались на холоде. В тканях глаза производили определение содержания глиоксала, метилглиоксала, а также активности фермента глиоксалазы-1.

Методика определения метилглиоксала основана на спектрофотометрическом измерении продукта реакции метилглиоксала с глутатионом – S-лактоилглутатиона, имеющего максимум поглощения при длине волны 240 нм. Коэффициент вариации метода – 5,1%. Глиоксаль определяли спектрофотометрически как производную, образованную 2,3-диаминофеназином в 4,3 N уксусной кислоте, при длине волны 600 нм. Коэффициент вариации метода 4,6%.

Активность фермента глиоксалазы-1 (GLO-1) определяли колориметрическим методом с использованием коммерческих наборов QuantiChrom™ Glyoxalase I Assay Kit (DGLO-100). Принцип метода основан на мониторинге увеличения продукта реакции GLO-1, S-lactoylglutathione, измерением изменения поглощения при длине волны 240 нм. Коэффициент вариации метода 4,5%.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета SPSS 11.0.

Результаты исследования и их обсуждение.

Изучение содержания дикарбонильных токсичных метаболитов и активности фермента их детоксикации глиоксалазы-1 были проведены в фильтрационных и нейрональных тканях глаза трех экспериментальных и контрольной групп. Полученные в эксперименте данные показали, что в тканях угла передней камеры (УПК) глаз кроликов при моделировании изучаемых патологических состояний наблюдалось накопление дикарбонильных метилглиоксала и глиоксала (рис. 1). Эти изменения мы отме-

чали во всех экспериментальных группах, но степень выраженности их была разной. При сравнительном анализе уровня изучаемых метаболитов, были получены следующие результаты. В 1 группе со стрептозотоцин-индуцированным диабетом содержание метилглиоксала в тканях УПК превышало контрольные значения здоровых кроликов на 54%, глиоксала на 80%. Во 2 группе с глазной гипертензией эти изменения были менее значительны и разница с контрольными значениями составила 23% для метилглиоксала и 33% для глиоксала. Наибольшие изменения уровня этих дикарбонильных наблюдались в 3 группе «глазной гипертензии на фоне диабета». В этом случае уровень метилглиоксала в тканях УПК увеличился на 64% в сравнении с контрольной группой, а глиоксаль – на 120%. Все изменения носили статистически значимый характер ($p < 0,01$).

Как показали наши исследования, еще в большей степени накопление цитотоксических дикарбонильных метаболитов у животных с изучаемыми патологическими состояниями происходило в нейрональных тканях глаза (сетчатке и зрительном нерве). На рисунке 2 графически представлены данные, отражающие относительное изменение содержания метилглиоксала и глиоксала в сетчатке и зрительном нерве глаз кроликов экспериментальных и контрольной групп. Как и при изучении уровня этих метаболитов в тканях дренажной зоны глаза, их усиленное накопление в нейрональных структурах глаза отмечалось во всех экспериментальных группах. В сетчатке и зрительном нерве кроликов с моделью диабета уровень метилглиоксала превысил контрольные значения на 72%, а глиоксала – на 108%. В группе с глазной гипертензией уровень метилглиоксала повысился на 32%, а глиоксала – на 42% в сравнении с контролем. Максимальным содержание этих метаболитов отмечалось в группе «глазной гипертензии на фоне диабета» – метилглиоксаль повысился на 118%, глиоксаль – на 147% в сравнении с контрольной

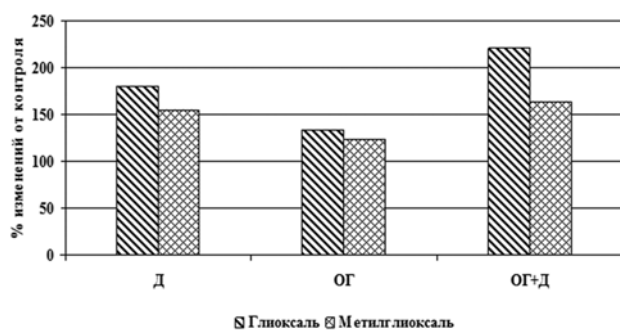


Рис. 1. Изменения уровня глиоксала и метилглиоксала в тканях угла передней камеры глаз кроликов с экспериментальным диабетом и офтальмогипертензией

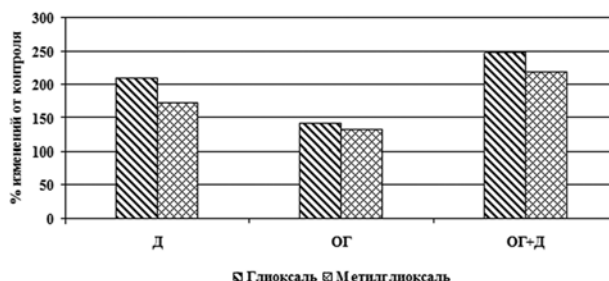


Рис. 2. Изменения уровня глиоксала и метилглиоксала в нейрональных тканях (сетчатка + зрительный нерв) глаз кроликов с экспериментальным диабетом и офтальмогипертензией

групой. Данные изменения содержания метилглиоксала и глиоксала в этих тканях глаза также были статистически значимы ($p < 0,01$).

Поскольку карбонильные соединения метаболизируются ферментами глиоксалазами, определить активность этой энзиматической системы при изучаемых патологиях было очень важно для оценки состояния дикарбонильного стресса. Было проведено изучение активности основного детоксикационного фермента – глиоксалазы-1. Наши исследования выявили изменения активности этого фермента глиоксалазной системы в изучаемых тканях глаза у кроликов с экспериментальным диабетом, глазной гипертензией и сочетанной патологией. Эти данные схематично представлены на **рис. 3**. Были получены результаты, свидетельствующие о значительном снижении активности глиоксалазы-1 в тканях глаза при моделировании диабета у кроликов. Еще в большей степени активность этого фермента падала при сочетанном моделировании офтальмогипертензии и диабета.

Так активность глиоксалазы-1 в тканях угла передней камеры в 1 группе с диабетом через 6 недель после моделирования была статистически значимо снижена и составляла 55% от данных в контроле. В группе с офтальмогипертензией этот показатель составлял 79% от контроля. Минимальная активность глиоксалазы-1 отмечена в 3 группе, при моделировании диабета и офтальмогипертензии, она составила в ткани УПК 30% от данных контрольных животных ($p < 0,05$). При определении активности этого фермента в сетчатке и зрительном нерве были выявлены подобные изменения. В 1 группе диабета активность глиоксалазы-1 в нейрональных глазных тканях составила 56%, в группе 2 с ОГ – 74%, в 3 группе сочетанного моделирования – 32,5% от контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные в эксперименте данные свидетельствуют о том, что при моделировании у животных как глазной гипертензии, так и стрептозотоцинового диабета наблюдается интен-

сификация накопления дикарбонильных продуктов метаболизма глюкозы. Повышение уровня этих цитотоксических метаболитов отмечается в тканях дренажной зоны глаз животных, а также в нейрональных тканях сетчатки и зрительного нерва. Параллельно с накоплением в этих структурах глиоксала и метилглиоксала, отмечено снижение активности основного фермента глиоксалазной системы, инактивирующей токсичные дикарбонильные метаболиты – глиоксалазы-1. Эти метаболические изменения в полной мере говорят о развитии состояния дикарбонильного стресса у экспериментальных животных с моделями диабета и офтальмогипертензии. При этом важным моментом наших наблюдений является тот факт, что уровень дикарбонильного стресса в изучаемых тканях был максимальным при сочетанной патологии – моделировании офтальмогипертензии на фоне индуцированного диабета у кроликов.

Полученные нами данные в определенной мере объясняют известный в клинике факт того, что пациенты, страдающие сахарным диабетом, чаще болеют глаукомой, и проявления этого заболевания у них более тяжелые [1, 2]. Полагаем, что одним из существенных патогенетических механизмов этого процесса является значительное усиление дикарбонильного стресса в тканях глаза при сочетании рассматриваемых заболеваний. В результате развивающегося дикарбонильного стресса с накоплением таких метаболитов как метилглиоксаль и глиоксаль в тканях дренажной зоны и нейрональных структурах глаза образуются высокотоксичные «конечные продукты гликации» (AGEs). Имеются доказательства участия AGEs в патогенезе ряда сосудистых заболеваний [10]. Как диабетическая ретинопатия, так и первичная глаукома являются в значительной степени сосудистыми патологиями. Участие описываемого механизма в патогенезе этих заболеваний весьма вероятно.

При изучении эффекта метилглиоксала на выживаемость клеток трабекулы человека было показано, что инкубация культуры клеток с метилглиоксалем в концентрации выше 100 мкМоль индуцировало оксидативный стресс, вызывало накопление здесь конечных продуктов гликации и апоптоз трабекулярных клеток. Эти процессы, в свою очередь, вызывают нарушения работы трабекулярной сети [17]. В работе А. К. Berner, 2012 [6] показано, что высокая экспрессия фермента GLO1(глиоксалазы-1) у трансгенных крыс защищает от капиллярной дегенерации сетчатки в течение 6 месяцев при индукции стрептозотоцинового диабета.

Поскольку взаимосвязь между высоким внутриклеточным содержанием токсичных карбонильных соединений, скоростью образования конечных

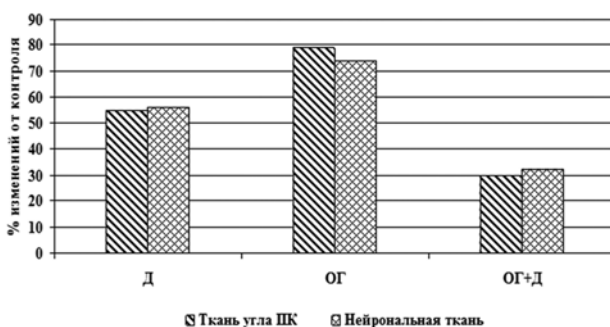


Рис. 3. Изменения активности глиоксалазы – 1 в тканях глаз кроликов с экспериментальным диабетом и офтальмогипертензией

продуктов гликації і потенціалом гліоксилазної системи грає важливу роль в формуванні ускладнень сахарного діабета і пов'язаних з віком патологій, отримані нами експериментальні дані про посилення карбонільного стресу з доведеним накопленням токсичних метаболітів і зниженням активності детоксикаційної ферментної системи в тканинах ока при офтальмогіпертензії в умовах діабета мають велике значення для уточнення патогенезу захворювання і розробки цільового лікування.

Висновки. Експериментальні дослідження на моделях захворювання у кроликів показали, що найбільш виражені прояви дикарбонільного стресу в формі зниження активності фермента гліоксалази-1 і накоплення дикарбонільних продуктів метилгліоксалу і гліоксалу в тканинах дренажної зони ока спостерігаються у тварин

при поєднанні вироблення діабета і очної гіпертензії. В той же час, саме у цих тварин відзначено максимальний рівень вираженості дикарбонільного стресу в нейронних тканинах сітчатки і зорового нерва, проявом якого було ще більше накоплення в цих структурах цитотоксичних метаболітів метилгліоксалу і гліоксалу, а також зниження активності фермента гліоксалази-1.

Перспективи дальніших досліджень. На основі отриманих даних вважаємо, що дикарбонільний стрес є можливим патогенетичним механізмом патологічних змін у тканинах ока при глаукомі, яка розвивається на фоні сахарного діабета. Тому необхідно розробити цільову терапевтичну дію на дане ланка патогенезу при лікуванні цієї поєданої патології.

References

1. Astakhov YuS, Krylova IS, Shadrachev FE. Yavlyaetsya li sakharnyy diabet faktorom riska pervichnoy otkrytougolnoy glaukomy? *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2006; 7(3): 91–4. [Russian]
2. Vorobeva IV, Merkushenkova DA, Kalinina NI, Ivanova DP, Estrin LG. Vzaimosvyaz mezhdu pervichnoy otkrytougolnoy glaukomoy i sakharnym diabetom. *Novosti glaukomy*. 2012; 24(4): 3–4.
3. Ahmed N, Thornalley PJ, Dawczynski J, Franke S, Strobel J, Stein G, et al. Methylglyoxal-derived hydroimidazolone advanced glycation endproducts of human lens proteins. *Investig Ophthalmol. Vis Sci*. 2003; 44(12): 5287–92. PMID: 14638728. doi: 10.1167/iops.03-0573
4. Barati MT, Merchant ML, Kain AB, Jevans AW, McLeish KR, Klein JB. Proteomic analysis defines altered cellular redox pathways and advanced glycation end-product metabolism in glomeruli of db/db diabetic mice. *Amer J Physiol Renal Physiology*. 2007; 293(4): F1157–65. PMID: 17609286. DOI: 10.1152/ajprenal.00411.2006
5. Becker B. Diabetes mellitus and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1971; 71(1 Pt 1): 1–16. PMID: 5099936. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(71\)91088-9](https://doi.org/10.1016/0002-9394(71)91088-9)
6. Berner AK, Brouwers O, Pringle R, Klaassen I, Colhoun L, McVicar C, et al. Protection against methylglyoxal-derived AGEs by regulation of glyoxalase 1 prevents retinal neuroglial and vasodegenerative pathology. *Diabetologia*. 2012; 55(3): 845–54. PMID: 22143324. DOI: 10.1007/s00125-011-2393-0
7. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, et al. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med*. 2012; 18(6): 926–33. PMID: 22581285. DOI: 10.1038/nm.2750
8. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2004; 21(6): 609–14. PMID: 15154948. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01173.x
9. Gülgün Tezel, Luo C, Yang X. Accelerated Aging in Glaucoma: Immunohistochemical Assessment of Advanced Glycation End Products in the Human Retina and Optic Nerve Head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(3): 1201–11. PMID: 17325164. PMID: PMC2492883. DOI: 10.1167/iops.06-0737
10. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas MA. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2012; 4(4): 90–102. PMID: 22558488. PMID: PMC3342583. DOI: 10.4330/wjc.v4.i4.90
11. Karachalias N, Babaie-Jadidi R, Rabbani N, Thornalley PJ. Increased protein damage in renal glomeruli, retina, nerve, plasma and urine and its prevention by thiamine and benfotiamine therapy in a rat model of diabetes. *Diabetologia*. 2010; 53(7): 1506–16. PMID: 20369223. DOI: 10.1007/s00125-010-1722-z
12. Mir MS, Darzi MM, Baba OK, Khan HM, Kamil SA, Sofi AH, et al. Streptozotocin Induced Acute Clinical Effects in Rabbits. *Iranian J Pathology*. 2015; 10(3): 206–13. PMID: 26351486. PMID: PMC4539772
13. McLellan AC, Thornalley PJ, Benn J, Sonksen PH. The glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. *Clin Sci*. 1994; 87(1): 21–9. PMID: 8062515. <https://doi.org/10.1042/cs0870021>
14. Miller AG, Tan G, Binger KJ, Pickering RJ, Thomas MC, Nagaraj RH, et al. Candesartan attenuates diabetic retinal vascular pathology by restoring glyoxalase 1 function. *Diabetes*. 2010; 59(12): 3208–15. PMID: 20852029. PMID: PMC2992784. DOI: 10.2337/db10-0552
15. Milne R, Brownstein S. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy. *Amino Acids*. 2011; 44: 1397–407. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1071-3>

16. Rabbani N, Thornalley PJ. Dicarbonyls (Glyoxal, Methylglyoxal, and 3-Deoxyglucosone). In: Niwa T, Ed by Uremic Toxins. Hoboken. NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2012. p. 177–92. <https://doi.org/10.1002/9781118424032.ch12>
17. Lee SH, Kim SH, Kim JW. Effect of Methylglyoxal on the Oxidative Stress in Trabecular Meshwork Cells. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2009; 10: 1569-75. <https://doi.org/10.3341/jkos.2009.50.10.1569>
18. Spoerl E, Boehm AG, Pillunat LE. The influence of various substances on the biomechanical behavior of lamina cribrosa and peripapillary sclera. *IOVS.* 2005; 46(4): 1286-90. PMID: 15790892. DOI: 10.1167/iov.04-0978
19. Zhu MD, Cai FY. Development of experimental chronic intraocular hypertension in the rabbit. *Australian and New Zealand J Ophthalmol.* 1992; 20: 225-34. PMID: 1449775. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1992.tb00944.x>
20. Zubaty V, Spoerl E, Boehm A, Geiger K, Pillunat L. Increased Advanced Glycation End-Products (AGEs) in Trabecular Meshwork of Patients With Primary and Secondary Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(13): 1607.

УДК 617.731:616.379-008.64-092.9-07+577.11

ДІКАРБОНІЛОВИЙ СТРЕС В ТКАНИНАХ ОЧЕЙ КРОЛИКІВ З ОЧНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДІАБЕТІ

Юревич В. Р., Михейцева І. М.

Резюме. Істотним ушкоджувальним молекулярним механізмом, характерним для цілого ряду захворювань, пов'язаних з віком, цукровим діабетом, запаленням, є дікарбоніловий стрес. Аномальне накопичення дікарбонілових метаболітів веде до посиленого порушення структури біомолекул і викликає різні дисфункції, зокрема, при цукровому діабеті. Залученість цього патохімічного механізму в патогенез вікового нейродегенеративного захворювання, такого як глаукома, також представляє значний інтерес.

Мета – вивчити рівень дікарбонільних метаболітів метилгліоксалу, гліоксалу та активність ферменту гліоксалази-1 (ГЛО-1) в тканинах ока (кута передньої камери, сітківці і зоровому нерві) кроликів з моделлю офтальмогіпертензії і експериментальним діабетом.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проводилися на 33 дорослих кроликах, яким моделювали стрептозотоциновий діабет, офтальмогіпертензію, та сумісно діабет і офтальмогіпертензію. В тканинах кута передньої камери, сітківці і зоровому нерві визначали рівень метилгліоксалу, гліоксалу і активність ГЛО-1.

Результати. Виявлено значне накопичення в тканинах переднього і заднього відділу ока кроликів з офтальмогіпертензією та діабетом метилгліоксалу, гліоксалу і зниження активності ферменту ГЛО-1. Досліджувані параметри дікарбонілового стресу в тканинах ока кроликів були змінені найбільш виражено при одночасному моделюванні офтальмогіпертензії і стрептозотоцинового діабету, ніж при роздільному моделюванні цих захворювань.

Висновок. Дікарбонільний стрес є можливим патогенетичним механізмом патологічних змін в тканинах очей при глаукомі, яка розвинулась на тлі цукрового діабету. Тому необхідна розробка спрямованого терапевтичного впливу на дану ланку патогенезу при лікуванні цієї поєднаної патології.

Ключові слова: дікарбоніловий стрес, кут передньої камери, сітківка і зоровий нерв, очна гіпертензія, цукровий діабет.

UDC 617.731:616.379-008.64-092.9-07+577.11

Dicarbonyl Stress in Eye Tissue of Rabbits with Ocular Hypertension in Experimental Diabetes

Yurevich V. R., Mikheytsava I. N.

Abstract. A significant damaging molecular mechanism, which is inherent for various associated with age, diabetes, inflammation, is dicarbonyl stress. The abnormal accumulation of dicarbonyl metabolites leads to an enhanced disruption of the structure of biomolecules and causes various dysfunctions, in particular, in diabetes mellitus. The involvement of this pathochemical mechanism in the pathogenesis of an age-related neurodegenerative disease, such as glaucoma, is also of considerable interest. High intraocular pressure (ocular hypertension) is one of the main signs of glaucoma.

The purpose of research was to study the level of dicarbonyl metabolites methylglyoxal, glyoxal and the activity of the enzyme glyoxalase-1 in eye tissues (anterior chamber angle, retina and optic nerve) of rabbits with ophthalmic hypertension and experimental diabetes.

Material and methods. Experimental studies were conducted on 33 adult rabbits, which were simulated streptozotocin diabetes; ophthalmic hypertension; diabetes and ophthalmic hypertension combined. In the tissues of the anterior chamber angle, the retina and the optic nerve the levels of methylglyoxal, glyoxal and enzyme glyoxalase-1 activity were determined. Diabetes was caused by injection of streptozotocin (65 mg per 1 kg

of body weight, intravenously). Ophthalmic hypertension was caused by injection into the anterior chamber of the eye with 0.25 ml of 2% methylcellulose solution.

Results and discussion. The obtained results showed a significant accumulation in the tissues of anterior and posterior part of the eye in rabbits with ophthalmic hypertension and diabetes methylglyoxal, glyoxal and a decrease in the activity of the enzyme glyoxalase-1. The parameters of dicarbonyl stress studied in the tissues of the eye of rabbits were changed more pronounced with the combined modeling of ophthalmic hypertension and streptozotocin diabetes than with the separate modeling of these diseases. In this case, the level of methylglyoxal in the tissues of the anterior chamber angle was increased by 64% compared with the control group, and glyoxal increased by 120%. In the retina and optic nerve methylglyoxal increased by 118%, glyoxal increased by 147%. The minimal activity of glyoxalase -1 was noted in the same group, it was 30% of the data of control animals in the anterior chamber angle tissue. Enzyme glyoxalase-1 activity of eye neuronal tissues (retina and optic nerve) was about the same low levels and was equal to 32.5% of control values. All changes were statistically significant ($p < 0.01$).

The relationship between the high intracellular content of toxic carbonyl compounds, the rate of formation of the final glycation products and the potential of the glyoxylase system plays a crucial role in the formation of complications of diabetes mellitus and age-related pathologies. We obtained experimental data on the increase in carbonyl stress with proven accumulation of toxic metabolites and a decrease in detoxification the enzyme system in the drainage and neuronal system tissues of the eye with ophthalmic hypertension in diabetes. These results have significant value to clarify the pathogenesis of diseases and the development of targeted treatment.

Conclusions. Dicarbonyl stress is a possible pathogenetic mechanism of pathological changes in the eye tissues in glaucoma, which has appeared on the background of diabetes mellitus. Therefore, it is necessary to develop a directed therapeutic influence on this link of pathogenesis in the treatment of this combined pathology.

Keywords: dicarbonyl stress, anterior chamber angle, retina and optic nerve, ocular hypertension, diabetes mellitus.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 12.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.107

УДК 616. 596 – 07 – 08 – 089

*Вергун А. Р.¹, Кульчицький В. В.², Чуловський Я. Б.², Кім З. М.¹,
Островська Л. Б.², Вергун О. М.¹, Чуловський Б. Я.², Ютанова А. В.¹*

УСКЛАДНЕНИЙ ОНІХОМІКОЗ З ІНКАРНАЦІЄЮ НІГТІВ: ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МАЛОТРАВМАТИЧНОГО ВИДАЛЕННЯ НІГТІВ І ДЕЯКИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «4-а міська клінічна лікарня м. Львова», Україна

plagiamail@meta.ua

Досліджено морфогенез вторинних інкарнацій нігтя та покращено результати лікування оніхомікозів шляхом впровадження патогенетично обгрунтованого малотравматичного видалення нігтьової пластини через оніхолізовані структури із застосуванням педикюрного подологічного інструментарію при деструктивному мікотичному нігтьовому і піднігтьовому гіперкератозі й оніхогрифозі, ускладненому врослим нігтем. Проведено вивчення нозологічних форм та клінічних варіантів хірургічної оніхопатології з позицій організаційних проблем діагностики та комплексного лікування, профілактики ускладнень (включаючи генералізовані) та рецидивів на результатах ретро- та проспективних досліджень за 10-річний період медичних карт 503 чоловіків і 416 жінок. Аналіз субоніхеального зішкрібу при оніхомікотичних ураженнях з вторинною інкарнацією нігтя дозволив констатувати переважання дерматофітів (червоної трихофітії) ($\chi^2 = 35,43$, $p < 0,01$), у третини пацієнтів виявлено асоціації мікотичних збудників та бактеріальної флори. Стверджено наявність вогнищ гіперкератозу і оніхолізу, які призводять до відшарування частини нігтьової пластини (32,54% загальної вибірки), що на нашу думку, обгрунтовує виконання малотравматичної оніхектомії з одномоментним видаленням дерматофітоми та ділянок вrostання, що детермінує зменшення травми неуразжених ділянок нігтьового ложа, ($\chi^2 = 20,13$, $p < 0,01$), контамінації прилеглих структур, ($\chi^2 = 27,41$, $p < 0,01$). Операційне лікування з

парціальною маргінальною матриксектомією ($\chi^2 = 18,21$, $p < 0,01$) попереджує виникнення ускладнень та компресійних рецидивів. Особливість елімінації нігтя шляхом мобілізації через патологічно змінені структури і поетапним блокоподібним висіканням залишених фрагментів нігтьової пластини зі зміненими епоніхеальними валиками детермінує зменшення інтраопераційної травми неуразжених ділянок нігтьового ложа та покращення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: оніхомікоз, вторинна інкарнація, малотравматичне операційне видалення нігтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом теми науково-дослідницької роботи кафедри сімейної медицини і дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: «Розробка прогностичних і діагностичних критеріїв, створення експериментальних моделей, вдосконалення лікування порушень метаболічних процесів при деяких хворобах внутрішніх органів та шкіри» (№ державної реєстрації 0116U004506), співвиконавцями яких є співавтори статті.

Вступ. У переважній більшості хворих на «хірургічний» оніхомікоз наявне потовщення нігтьової пластини та її гіперкератоїдні зміни, при тяжкому ураженні формується оніхогрифоз [7]. Частішають також випадки вторинного приєднання мікстинфекції, а також вторинного вrostання мікотично

змінених нігтів. Етіологічними та патогенетичними чинниками є вузьке взуття, неправильне обрізання нігтів, вроджені та набуті деформації нігтьової пластини і ложа, деструктивний оніхомікоз [1, 3, 6, 8], що детермінує патологічне вrostання нігтьової пластини у білянігтьовий (епоніхеальний) валик з його гіпертрофією, гіперемією і набряком [1, 3, 7]. Патологічні зміни нігтьової пластинки нерідко є комбінованими: гіпертрофія і оніхогрифотична деформація нігтя (у вигляді дзьоба орла або грифа) з його вторинним вrostанням (**рис. 1**) поєднується з наявністю дерматофітоми (трихофітоми, оніхоматрикоми) [5, 8], патологічних нашарувань на нігтьовому ложі (бурого кольору з деструкцією, розпадом) та формуванні множинних гнійних бактерійно-мікотичних вогнищ з абсцедуванням [1, 3–5, 8–11], – у цих випадках унаслідок приєднання бактерійної суперінфекції стверджують формування мало- або безсимптомного піднігтьового панариція змішаної етіології [3, 6, 8, 11].



Рис. 1. Поліоніхомікоз, оніхогрифоз 1 пальця правої стопи, велика трихофітійна оніхоматрикома (дерматофітома) з вторинною інкарнацією нігтя та абсцедуванням у хворої, 87 років. Інтраопераційне фото

Досконало не досліджена морфологія вrostань та мікотичної оніходеструкції. «Механістичний» підхід до хірургічного лікування патології нігтя та навколонигтьових тканин, неадекватне ведення післяопераційного періоду при гнійно-некротичних ураженнях дистальної фаланги пальця сприяє виникненню мікотичної мікст-інфекції, вторинних деформацій нігтя та нігтьового ложа, а також – вrostання нігтьової пластини. Консервативні, в тому числі і ортопедичні, прийоми лікування малоефективні, а операції по Дююїтрєну, Емерту-Шмідєну дуже травматичні [4], спотворюють нігтьову фалангу, порушують анатомо-функціональну цілісність пальця і в 2–20% випадків (в залежності від відсутності чи наявності оніхомікозу та збудників мікотичного ураження – призводять до рецидивів [5].

Лікування хворих на тяжкий деструктивний інкарнований оніхомікоз детермінує видалення нігтьових пластин [1, 3–7] і антимікотичну терапію [8–10] та є актуальною проблемою амбулаторної хірургії та дерматології [1, 3–5, 8, 11]. Таким чином, хронічна амбулаторна хірургічна оніхопатологія включає групу нозологічних форм ускладнених мікотично-асоційованих уражень нігтьової фаланги [1, 3, 5–8], – нігтя та навколонигтьових тканин, що вимагають операційного втручання в ургентному або плановому порядку для ліквідації вогнища інфекції [6, 11], попередження ускладнень та рецидивів, пізні компресійні рецидиви при інкарнації, асоційованій з оніхомікозом становлять 40–70% [1, 2, 3, 6, 7].

Мета роботи. Покращити результати лікування оніхомікозів шляхом впровадження малотравматичного видалення нігтьової пластини, із застосуванням педикюрного подологічного інструментарію, при деструктивному мікотичному нігтьовому і піднігтьовому гіперкератозі й оніхогрифозі, ускладненому врослим нігтем.

Матеріал та методи дослідження. Проведено вивчення нозологічних форм та клінічних варіантів хірургічної оніхопатології з позицій організаційних проблем діагностики та комплексного лікування, профілактики ускладнень (включаючи генералізовані) та рецидивів на результатах ретро- та проспективного аналізу за 10-річний період медичних карт 919 хворих: 503 чоловіків і 416 жінок, віком від 5–95 років. Ретроспективний матеріал включав 295 спостережень оніхеальної патології: 177 чоловіків та 118 жінок; вік хворих від 11 до 85 років. Хворі молодого віку становили 26,44%, середнього – 32,20%, похилого віку – 33,9% та старечого віку – 7,46% ретроспективної субвибірки. Проспективний матеріал констатував 624 випадків оніходеструкції: 326 чоловіків та 298 жінок. Вік прооперованих хворих – від 5 до 92 років. Усіх пацієнтів було розподілено на 322 хворих основної групи (35,04%), з них 174 (18,93%) – з застосуванням хірургічного лікування оніхопатології нашими досліджуваними способами, усі – проспективні випадки, 597 пацієнтів (64,96%) групи порівняння з них 324 (35,26%) – із застосуванням хірургічного лікування стандартними способами [3–7], інші 302 (32,86%) – проспективні випадки та 295 спостережень (32,10%) – ретроспективний матеріал. Середній вік обстежених основної групи становив $44,61 \pm 2,21$ років, осіб групи порівняння – $45,64 \pm 2,11$ років ($p > 0,05$). Розподіл обстежених хворих проведено за віковими групами, клінічними варіантами та морфологічними типами патології, які проаналізовано з застосуванням адекватних методик [1, 4–6, 8–11]. Обстеження та лікування пацієнтів проведені у

відповідності до всіх вимог належної клінічної практики (GCP) від 1996 р., і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Від усіх учасників отримано інформовану згоду і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів. У статті використано матеріали докторської дисертаційної роботи Вергуна А. Р., іншими авторами виконано обґрунтування та імплементацію результатів у клінічну практику без наукового та юридично значимого конфлікту інтересів. Довірювальний інтервал становив 95%, для проміжного аналізу кількісних величин використовували метод Пірсона; для якісних – Спірмена, визначали χ^2 ступінь впливу окремих чинників, кореляційні зв'язки між нозологічними формами, морфогенезом, клінічними проявами і ефективністю комплексного лікування. Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького не виявлено порушень морально-етичних норм, протокол № 8 від 18.09. 2017 р.

Результати дослідження та їх обговорення.

Онхогрифоз, піднігтьовий гіперкератоз та дерматофітома внаслідок компресії центральної частини нігтя детермінують вrostання країв у білянігтьові валики з розвитком вторинної інкарнації нігтя (345 пацієнтів – 37,54%) ($\chi^2 = 20,87$, $p < 0,01$); аналіз субоніхеального зішкрібу при оніхомікотичних ураженнях з вторинною інкарнацією нігтя дозволив констатувати переважання дерматофітів (червоної трихофітії) (654 пацієнта – 71,16%) ($\chi^2 = 35,43$, $p < 0,01$), у третини 275 – 29,92% пацієнтів виявлено асоціації мікотичних збудників та бактеріальної флори. Констатовано зростання частоти інкарнацій нігтя [1, 3, 6, 8–10] та ймовірності розвитку «термінальної» мікотичної оніходеструкції: вираженого тотального піднігтьового гіперкератозу, онхогрифозу, піднігтьової дерматофітоми та інших мікотичних онімії ($p = 0,012$), що можуть бути причиною мікотичного остеомієліту дистальної фаланги [7–11]. Такі варіанти оніходеструкції, як і поліоніхомікоз є характерними для осіб похилого та старечого віку [1, 3–6] (ступінь впливу, $\chi^2 = 24,12$, рівень значимості, $p = 0,028$). Найбільшу кількість становили особи з ускладненим оніхомікозом ($\chi^2 = 20,87$, $p < 0,01$) та оніхомікотичним деструктивним ураженням. У цих пацієнтів було діагностовано вторинну інкарнацію нігтя, $\chi^2 = 17,35$, $p = 0,022$, коефіцієнт Спірмена (ρ) у досліджуваних групах 0,552–0,617 внаслідок компресії гіперкератоїдними масами, та дерматофітомою центральної частини мікотично зміненого нігтя, що детермінувало його деформацію та супроводжувалося вrostанням країв нігтя у епоніхеальні валики, $\chi^2 = 5,11$ –36,22, $p < 0,05$. Хірургічні втручання проводили з урахуванням патологічних змін, $\chi^2 = 21,23$, $p = 0,012$,

згідно рекомендацій поєднання хірургічних втручань і консервативної терапії [6–9], $\chi^2 = 28,17$, $p < 0,01$. Наявність множинних деформацій краю нігтьової пластини [1, 4–9]: зазубреностей або (та) шатроподібної деформації нігтя або (та) ділянок розшарування, $\chi^2 = 15,23$, $p < 0,0211$ й оніхолізису, $\chi^2 = 21,23$, $p = 0,012$, на нашу думку, свідчить про значну ймовірність виникнення рецидиву [1, 3, 6, 8–11]. Такі зміни є прямим показом до виконання парціальної матриксектомії як додаткового проти-рецидивного компоненту хірургічного лікування. Приєднання бактерійної, кандидозної або змішаної суперінфекції [1, 6, 11] у 21,08% хворих є причиною формування безсимптомного піднігтьового панариція [1, 3–7, 9–11] змішаної етіології (множинні гнійні вогнища макроскопічно нагадують «бджолині стільники»), що є безпосередньою причиною виникнення інвалідизуючих ускладнень [6, 11], включаючи остеомієліт дистальної фаланги [1, 3, 6], який характеризується тріадою клінічних симптомів: помірно-виражений біль у дистальній фаланзі, що посилюється при натискання на пучку пальця; наявність деструктивного піднігтьового гіперкератозу з оніхолізисом та центральним некрозом дерматофітоми; тривалі гнійні виділення з епоніхеальних «каналів» та субоніхеально – з-під некротизованих ділянок дерматофітоми.

На основі патоморфологічного аналізу сформульовані пато- та морфогенетичні залежності щодо виникнення інкарнації нігтя. Оцінка ризику рецидиву включає взаємодоповнюючі етапи: до- та інтраопераційну оцінку епоніхія згідно нашої клінічної класифікації; експлоративне виконання блокувальної епоніхектомії [1, 6]; макроскопічне дослідження вираженості змін краю нігтьової пластини, базується на інтраопераційній оцінці макроскопічних змін інкарнованого краю нігтьової пластини. При первинному експлоративному видаленні епоніхія візуалізується врослий край нігтьової пластини, що дозволяє інтраопераційно макроскопічно оцінити його морфологічні зміни та визначити оптимальний обсяг резекції нігтя. Операційне лікування повинно бути комплексним і мати «потрійний ефект»: елімінувати врослий субстрат (край нігтьової пластини); ліквідувати субстрат для вrostання (патологічно змінений епоніхеальний валик); з метою попередження рецидиву елімінувати край матриксу нігтя у ділянці вrostання [1, 3, 4, 6]. З 3-х уражених нігтів найбільш часто виділяли *T. rubrum* та *C. Albicans* [5–8]. Системну терапію нами застосовано у 498 (54,19% загальної вибірки). Призначали флуконазол – у 147 (16% вибірки), тербінафін – у 165 осіб (17,95% вибірки) та ітраконазол у фунгіцидних концентраціях [6–8] – у 186 пацієнтів (20,24% вибірки).

Під прикриттям антимікотичною пульс-терапією, після накладання турнікета на основу пальця, підготовки операційного поля та анестезії, відступивши від проксимального краю мікотичного гіперкератозного нігтя на 2–3 мм, медіально та латерально ретрооніхеально виконують лінійні контрлатеральні розтини м'яких тканин до нігтьової пластини [3–5], які поширюють на епоніхеальні валики, блокоподібно висікаючи патологічно змінені епоніхеальні тканини [1]. Розтини продовжують дистально лінійно вниз [1, 3, 6], залишки епоніхеальних тканин відсепаровують від краю педикюрною лопаткою для врослого мікотичного гіперкератозного нігтя, лопатку стерильного педикюрного інструмента PE-60/1 (манікюрною пилкою під нахилом і з лопаттю) [2] та формують клапоть Канавела. Візуалізують інкарновані краї мікотичного гіперкератозного нігтя та проводять візуальне макроскопічне його оцінювання на предмет наявності деформацій, розшарувань, зазубрин, вогнищ гіперкератозу [4, 8–10]. Під дистальний кут мікотичного гіперкератозного нігтя, у ділянці меншої інкарнації через оніхолізовані структури між нігтьовою пластиною та нігтьовим ложем [10, 11] у проксимально-латеральному напрямку вводять сокироподібний наконечник стерильної лопатки манікюрної PE-10/2 із скругленим пушером і сокироподібним распатором та лопаттю стерильного педикюрного інструмента PE-60/1 [2], якими поетапно мобілізують нігтьову пластину маятниковоподібними рухами до росткової зони та проксимального краю мікотичного гіперкератозного нігтя. Вводять пряму лопать стерильного манікюрного інструмента PE-30 (скругленого пушера з прямою лопаттю), яким у проксимально-контрлатеральному напрямку остаточно відділяють мікотично змінену потовщену інкарновану нігтьову пластину en block з основною масою гіперкератозних мас, захоплюють стерильним затискачем Кохера та видаляють. Сокироподібним наконечником стерильної лопатки манікюрної PE-10/2 із скругленим пушером і сокироподібним распатором (**рис. 2**) та відігнутою лопаттю стерильного манікюрного інструмента PE-30/4 (скругленого пушера з відігнутою лопаттю) поетапно виділяють з епоніхеальних каналів і нігтьового ложа, та мобілізують у дистальному напрямку залишки гіперкератотидних мас та дерматофітоми, які також захоплюють en block та видаляють (**рис. 3, 4**). Нігтьове ложе та епоніхеальні канали санують від залишків відшарованих епідермальних структур [1, 3–6] ложечкою Фолькмана та стерильним пушером [2].

Виконують парціальну маргінальну матриксектомію в ділянках інкарнацій повздовжнім механічним висіченням та діатермокоагуляцією росткової



Рис. 2. Поліоніхомікоз, оніхогрифоз 1 пальця правої стопи, дерматофітома з вторинною двобічною інкарнацією нігтя та абсцедуванням на фоні цукрового діабету II типу. Інтраопераційне фото



Рис. 3. Трихофітійний оніхомікоз, оніхогрифоз 1 пальця лівої стопи, дерматофітома з вторинною двобічною інкарнацією нігтя та абсцедуванням



Рис. 4. Трихофітійний оніхомікоз, оніхогрифоз 1 пальця лівої стопи, дерматофітома з вторинною двобічною інкарнацією нігтя та абсцедуванням на фоні цукрового діабету II типу

зони та матриксу [1, 4–6]. Коагуляційний детрит санують вишкрібанням наконечником стерильної лопатки педикюрної РЕ-60. Синуси, епоніхеальні канали і нігтьове ложе повторно санують ложечкою Фолькмана та стерильним пушером [2]. Застосування парціальної матриксектомії [3, 4] рекомендоване у всіх випадках (при умовах мікотичної контамінації – шляхом діатермокоагуляції) як антирецидивний захід ($\chi^2 = 18,21$, $p < 0,01$) трьохкомпонентних операційних втручань, які дозволяють зменшити кількість післяопераційних компресійних рецидивів, $\chi^2 = 31,23$, $p < 0,01$ до 1–3% загальної вибірки клінічних спостережень. Епоніхеальні канали виповняють тампонами з йодоформної марлі, зберігаючи відведеними залишки епоніхеальних тканин. Продовжуємо застосування антимікотичної пульс-терапії. Перев'язки виконували через день з обробкою розчином полівідону йоду (до повної епітелізації ран) та застосуванням лініменту тербінафіну (до повного відростання нігтів) з санацією інших залишених (невидалених) нігтів антимікотичним лаком через день протягом 3 місяців. При наявності поліоніхомікозу з ураженням більше 4 нігтьових пластин та ураження інших структур стопи (кисті) хірургічну санацію розділяли на декілька етапів – не більше 4 нігтьових пластин. У випадку наявності іншої мікотично-асоційованої патології одночасно виконували не більше 2 симультанних операцій та видаляли не більше 3 нігтьових пластин ($\chi^2 = 21,13$, рівень значимості, $p < 0,01$). Усім хворим проводили адекватну місцеву та системну антимікотичну терапію [3–9], (ступінь впливу, $\chi^2 = 31,11$, рівень значимості, $p < 0,01$). Залишені мікотично-змінені ділянки нігтів санували антимікотичними лаками (циклопіроксом або аморолфіном) [1, 3, 6], коефіцієнт Спірмена (ρ) у досліджуваних групах 0,513–0,561 з метою попередження ре- або мікст-інфекції [8–11], а також з ціллю профілактики подальшої фрагментації нігтів. Останній протирецидивний курс пульс-терапії здійснено після повного завершення етапів хірургічної санації. Кожний наступний хірургічний етап проводили лише після повного очищення попередньо санованих нігтьових лож від мікотичних нашарувань; гранулювання (по можливості – епітелізації) операційних ран. Наявність вогнищ оніхолізу [10] і розпаду ділянок гіперкератозу [9–11], що призводить до відшарування частини нігтьової пластини (32,54% загальної ви-

бірки), на нашу думку, обґрунтовує доцільність виконання малотравматичної оніхектомії через оніхолізовані структури [1, 6, 10] з одночасним послідовним видаленням дерматофітоми та ділянок вrostання з епоніхеальними валиками, чим досягається зменшення інтраопераційної травми неуразених ділянок нігтьового ложа, ($\chi^2 = 20,13$, $p < 0,01$), зменшується ризик контамінації прилеглих структур, ($\chi^2 = 27,41$, $p < 0,01$, коефіцієнт Спірмена (ρ) в залежності від аналізованого чинника 0,624–0,692), призводить до швидкого зменшення вираженості патологічного процесу [1, 3–6], покращення загального стану хворих, швидшого загоєння ранової поверхні у післяопераційному періоді.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Особливість елімінації нігтя шляхом мобілізації через патологічно змінені структури і поетапним блокоподібним висіканням залишених фрагментів нігтьової пластини зі зміненими епоніхеальними валиками детермінує зменшення інтраопераційної травми неуразених ділянок нігтьового ложа та покращення якості життя пацієнтів. Наявність вогнищ оніхолізу і розпаду ділянок гіперкератозу, що призводить до відшарування частини нігтьової пластини, $\chi^2 = 15,23$, $p < 0,0211$, обґрунтовує доцільність виконання малотравматичної оніхектомії через оніхолізовані структури з распаторною мобілізацією з одночасним послідовним видаленням дерматофітоми та ділянок вrostання з епоніхеальними валиками. Симультанно виявлено, що піднігтьовий гіперкератоз та дерматофітома внаслідок компресії центральної частини нігтя детермінують вrostання країв у білянігтьові валики з розвитком вторинної інкарнації нігтя.

Новизна роботи полягає у застосуванні блокоподібної епоніхектомії, як доступу до зміненого краю нігтя, з видаленням нігтьової пластини шляхом мобілізації через патологічно змінені структури з подальшим поетапним додатковим висіканням залишених патологічно змінених епоніхеальних тканин, санацією піднігтьового гіперкератозу, видаленням дерматофітоми з протирецидивним виконанням маргінальної матриксектомії ($\chi^2 = 18,21$, $p < 0,01$), як окремого протирецидивного компонента, що попереджує виникнення пізніх компресійних ускладнень та дозволяє зменшити кількість післяопераційних компресійних рецидивів.

References

1. Verhun AR. *Ambulatorna hniyna patolohiya kysti ta stopy: vybrani pytannya kliniky, diahnostryky ta kompleksnoho likuvannya*. Lviv: Spolom; 2013. 29 p. [Ukrainian]
2. Instrumentariy "Staleks". Kataloh. Available from: http://www.staleks.com.ua/sites/default/files/catalog/STALEKS_PRO_RU_web.pdf [Ukrainian]

- Nadashkevych O, Verhun A, Parashchuk B. Analiz prychny retsydyviv ta shlyakhy optymizatsiyi rezultativ khirurhichnoho likuvannya vrosloho nihtya: pohlyady na problemu. *Pratsi NTSh. Medychni nauky*. 2017; XLVII: 71-7. [Ukrainian]
- Baran R, Heneke E. Matricectomy and nail ablation. *Hand Clin*. 2002; 18(4): 693-6. PMID: 12516982. [https://doi.org/10.1016/S0749-0712\(02\)00038-0](https://doi.org/10.1016/S0749-0712(02)00038-0)
- Burkhart CN, Burkhart CG, Gupta AK. Dermatophytoma: recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(4): 629-31. PMID: 12271316. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.124699>
- Nadashkevitch O, et al. Complicated onychomycosis and ingrown nail: complex treatment (case series). *Proc Shevchenko Sci Soc Medical sciences*. 2017; 2(L): 64-8.
- Muth CC. Fungal Nail Infection. *JAMA*. 2017; 317(5): 546. PMID: 28170480. DOI: 10.1001/jama.2016.20617
- Stewart CL Rubin AI. Update: nail unit dermatopathology. *Dermatol Ther*. 2012; 25(6): 551-68. PMID: 23210754. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2012.01510.x
- Tucker JR. Nail Deformities and Injuries. *Prim Care*. 2015; 42(4): 677-91. PMID: 26612379. DOI: 10.1016/j.pop.2015.08.005
- Zaias N, Escovar SX, Zaiac MN. Finger and toenail onycholysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(5): 848-53. PMID: 25512134. DOI: 10.1111/jdv.12862
- Zeichner JA. Onychomycosis to Fungal Superinfection: Prevention Strategies and Considerations. *J Drugs Dermatol*. 2015; 14(10): 32-4. PMID: 26461832

УДК 616. 596 – 07 – 08 – 089

**ОСЛОЖНЕННЫЙ ОНИХОМИКОЗ С ИНКАРНАЦИЕЙ НОГТЕЙ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МАЛОТРАВМАТИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ НОГТЕЙ
И НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Вергун А. Р., Кульчицкий В. В., Чуловский Я. Б., Кит З. М.

Островская Л. Б., Вергун О. М., Чуловский Б. Я., Ютанова А. В.

Резюме. Исследовано морфогенез вторичных инкарнаций ногтей и улучшены результаты лечения онихомикозов путем внедрения патогенетически обоснованного малотравматического удаления ногтевой пластины через онихолизированные структуры с применением педикюрного подологического инструментария при деструктивном микотическом ногтевом и подногтевом гиперкератозе и онихогрифозе, осложненном вросшим ногтем. Проведено изучение нозологических форм и клинических вариантов хирургической онихопатологии с позиций организационных проблем диагностики и комплексного лечения, профилактики осложнений (включая генерализованные) и рецидивов на основании результатов ретро- и проспективного исследования за 10-летний период медицинских карт 503 мужчин и 416 женщин. Анализ субонихеального соскоба при онихомикотических поражениях с вторичной инкарнацией ногтя позволил констатировать преобладание дерматофитов (красной трихофитии) ($\chi^2 = 35,43$, $p < 0,01$), у трети пациентов выявлено ассоциации микотических возбудителей и бактериальной флоры. Констатировано наличие очагов гиперкератоза и онихолизиса, которые приводят к отслоению части ногтевой пластины (32,54% общей выборки), что, по нашему мнению, доказывает возможность выполнения малотравматической онихоэктомии с одномоментным удалением дерматофитомы и участков врастания, детерминирует уменьшение травмы неповрежденных участков ногтевого ложа, ($\chi^2 = 20,13$, $p < 0,01$), контаминации прилегающих структур, ($\chi^2 = 27,41$, $p < 0,01$). Операционное лечение с парциальной маргинальной матриксектомией ($\chi^2 = 18,21$, $p < 0,01$) предупреждает возникновение осложнений и компрессионных рецидивов. Особенности элиминации ногтя путем мобилизации через патологически измененные структуры и поэтапным блоковым высеканием оставшихся фрагментов ногтевой пластины с измененными эпонихеальными валиками детерминирует уменьшение интраоперационной травмы неповрежденных участков ногтевого ложа и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: онихомикоз, вторичная инкарнация, малотравматическое операционное удаление ногтей.

UDC 616. 596 – 07 – 08 – 089

**Complicated Onychomycosis with Nail Incarnation: Pathogenetic Submission
of Less Traumatic Nail Extirpation and Some Peculiarities of Complex Treatment**

Vergun A. R., Kulchytskyi V. V., Chulovskyi Ya. B., Kit Z. M.,

Ostrovskaya L. B., Vergun O. M., Chulovskyi B. Ya., Yutanova A. V.

Abstract. The morphogenesis of the nail secondary incarnations was studied and the results of the onychomycosis treatment were improved by introducing pathogenetically proposed using pedicure tools non traumatic removal of the nail plate of destructive mycotic nail extirpation and subnail hyperkeratosis and onychogryphosis,

complicated by nail ingrowth through onycholized structures.

Material and methods. The study of nosological forms and clinical variants of surgical onychopathology from the organizational problems of diagnosis and complex treatment, the results of retro and prospective analysis for the 10-year period of medical cards of 503 men and 416 women, prevention of complications (including generalized) and relapses. Patient examination and treatment was performed in accordance with all requirements of Recommendation of Good Clinical Practice from 1996, and the Order of Ministry of Health of Ukraine dated 23.09.2009. All participants received informed consent and we taken all measures to ensure anonymity of patients. The article uses the materials of Vergun A.R. MD dissertation; other authors have substantiated and implemented the results in clinical practice without a scientific and legally significant conflict of interests. The trustee interval was 95%, for the analysis of quantitative values, the Pearson's method and for qualitative – Spearman's method was used, χ^2 was determined by the degree of influence of individual factors, correlation between nosological forms, morphogenesis, clinical manifestations and the effectiveness of complex treatment.

Results and discussion. The analysis of subungual structures at onychomycotic lesions with secondary incarnation of the nail allowed to state the predominance of dermatophytes (red trichophytes) ($\chi^2 = 35.43$, $p < 0.01$) and other pathogens and bacterial flora in one third of patients. The presence of hyperkeratosis and onycholysis, which leads to the detachment of a part of the nail plate (32.54% of the total sample) was confirmed, which in our opinion substantiates the performance of the low traumatic onychoectomy with the simultaneous removal of dermatophytoma and ingrowth structures, which determines the reduction of injury to the unaffected areas of the nail bed ($\chi^2 = 20.13$, $p < 0.01$), small contamination of periungual structures, ($\chi^2 = 27.41$, $p < 0.01$). Operative treatment with partial marginal matrixectomy ($\chi^2 = 18.21$, $p < 0.01$) prevents complications and compression relapses.

Keywords: onychomycosis, secondary incarnation, non (less) traumatic surgical nail removal.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.114

УДК 616.89+617.7-009

Даник Ю. Г., Зборовська О. В.

МЕТОДИКА АПАРАТНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ВИЯВЛЕННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ СТРЕС-АСОЦІЙОВАНИХ ТА ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова» НАМН України,
Одеса, Україна

li--na@ukr.net

Мета дослідження: розробити та відпрацювати методику дослідження людей з посттравматичним стресовим розладом, з одночасною фіксацією об'єктивних показників (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, рух очей) – біомаркерів, та специфічного тестового аудіо-подразника, дослідження деяких функцій органа зору з мінімальним суб'єктивним компонентом.

Досліджувані були поділені на контрольну та основну (досліджувану) групи. За даними психологічного тестування, в усіх обстежених, які входили в основну групу, виявлено достовірні ознаки посттравматичного стресового розладу, чого не було виявлено в контрольній групі (здорових осіб).

Детально описана методика апаратно-інструментального виявлення та діагностики стрес-асоційованих та посттравматичних стресових розладів, та техніка проведення дослідження.

Вивчалися основні функції зорового аналізатора (саккади, реакції зіниці, ступінь акомодатції і конвергенції, стереоскопічний поріг, гострота зору). Крім того, різниця в стимулах (вербальна замість візуальної) мала ключове значення в нашій роботі. Було виявлено, що на додаток до розвитку посттравматичного стресового розладу, порушення окуломоторної і вергентної систем очей також є свідченням синдрому гібридної війни. Комплекс отриманих специфічних офтальмологічних даних дає велику перспективу з точки зору діагностики посттравматичного стресового розладу, оскільки було виявлено декілька біомаркерів. Розроблено методику обстеження пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом з одночасною фіксацією об'єктивних показників (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, рух очей) – біомаркерів, та специфічного тестового аудіо-подразника, дослідження деяких функцій органу зору з мінімальним суб'єктивним компонентом – діаметр зіниць, ступінь акомодатції та конвергенції, наявність/зміни стереоскопічного зору.

Отримані дані, потребують подальшого співставлення з результатами, які були отримані на

апаратах «Ай-трекер» та «Поліграф», з даними отриманими від додаткового обстеження офтальмологами по групах, з подальшим статистичним, математичним аналізом, моделюванням, картуванням.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, біомаркери.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Дослідити й визначити роль зорових (стереозору, зіничних реакцій на світло різного спектра, кольоросприйняття) і психофізіологічних (зорового сприйняття – «визначення фігури на фоні») факторів зору в оцінці зрілості зорового аналізатора у дітей з аметропією, амбліопією і косоокістю», № держ. реєстрації 0117U004354

Актуальність. Особливістю воєн і воєнних конфліктів сучасності став прояв у багатьох їх учасників і у тих, хто опинився в зоні, де вони відбуваються, характерної специфічної симптоматики, яку пов'язують з комплексним впливом на них фізичних, психологічних, інформаційних та інших факторів війни. За місцем де відбувалися події і за факторами, що впливали на їх учасників специфічна симптоматика, яка виникла у багатьох з них та характеризувала їх хворобливий стан отримала назву синдромів відповідних війн («в'єтнамський синдром», «синдром Перської затоки», «афганський синдром» і т.п.).

Нездатність сотень тисяч військовослужбовців учасників війни у В'єтнамі адаптуватися до умов тієї війни та реадaptуватися до мирного життя (в США більше 150 тисяч з них, так чи інакше покінчили з собою) змусила звернути особливу увагу на бойовий стрес і його наслідки. Обширна багаторічна програма обстежень комбатантів (від фр. Combattant – особа, яка входить до складу збройних сил воюючої держави і бере участь у бойових діях), які повернулися з війни, дозволила описати складну багатофакторну симптоматику психічних і тілесних розладів у ветеранів.

Спочатку, основною причиною такого стану учасників подій вважали психічні розлади, викликані травматичними подіями, стресовими ситуаціями, які (після подій В'єтнамської війни) отримали назву посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Але в учасників кризових ситуацій (війн, збройних конфліктів), які мали місце в подальшому, разом з ПТСР виникали вже й інші, властиві тільки їм характерні симптоми. Слід зазначити, що ПТСР (або симптоми, що з ним асоціюються) та інша подібна специфічна симптоматика має місце у багатьох ветеранів практично всіх війн і воєнних (збройних) конфліктів. Виявлення та скринінг ПТСР на цей час здійснюється на основі проведення психіатричного тестування-опитування (Наказ МОЗ № 121 від 23.02.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад»). Але питання інструментального діагностування до цього часу не було вирішеним.

Тому створення інструментів, методів, методик і технологій, які дозволяють своєчасно виявляти, розпізнавати і класифікувати результати наслідки та прояви всього спектра впливів, які сприяли формуванню «синдрому гібридної війни», стрес-асоційованих розладів та посттравматичних стресових розладів (ПТСР) на основі здійснення об'єктивної апаратно-інструментальної діагностики є актуальним. Своєчасне їх виявлення та вірне розпізнання є запорукою результативності та ефективності подальшого лікування та реабілітації.

На цей час дослідження щодо створення методів і апаратно-програмних комплексів для такої інструментальної діагностики проводяться в багатьох країнах світу. Одним з напрямів є пошук «біологічних маркерів» ПТСР та інших стрес-асоційованих розладів поволі проводиться в ряді досліджень [6], а саме з уклоном в вивчення діяльності ендокринної, вегетативної та нервової систем організму [7, 10].

Авторами було проведено низку досліджень взаємозв'язку між наявністю ПТСР та змінами у траєкторіях руху ока до якого він приводить (виходячи з розробленої авторами гіпотези). А саме – в ембріогенезі головний мозок та око дуже тісно пов'язані, та як свідчить поширений вислів «око є винесений на периферію мозок». Саме тому, пошук об'єктивних маркерів ПТСР в сфері нейробіології та нейрофізіології є повністю відповідним. Наприклад, від активації/депресії амігдаларно-лімбічної системи, яка відноситься до «старовинних» відділів ЦНС (примітивні емоції), залежить реакція зіниць, як найбільш

«старовинний» рефлекс ЦНС, спрямований на виживання організму.

При деяких соматичних та психосоматичних розладах, порушеннях когнітивних функцій спостерігаються зміни руху очей. Саме тому ми вважаємо, що очі можуть бути «брамами» для вивчення фізіологічних змін при ПТСР [5].

Мета дослідження: розробити та відпрацювати методику дослідження людей з ПТСР, з одночасною фіксацією об'єктивних показників (ЧСС, АТ, рух очей) – біомаркерів, та специфічного тестового аудіо-подразника, дослідження деяких функцій органа зору з мінімальним суб'єктивним компонентом.

Матеріал та методи дослідження. Було проведено низку практичних експериментальних досліджень та відпрацьовано склад засобів та методику для здійснення апаратно-інструментального виявлення та діагностики стрес-асоційованих та посттравматичних стресових розладів.

Досліджувані були поділені на контрольну та основну (досліджувану) групи. Їм роз'яснили цілі та мету дослідження, отримали попередню згоду на участь в дослідженні, призначено місце та час зустрічі. Протокол дослідження був узгоджений та схвалений з місцевою контрольною комісією та відповідав Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.), 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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Основна група: особи чоловічої статі, сержантсько-рядового складу, з сільської місцевості, у ЗСУ з 2014 року (тобто призвані по мобілізації та, які продовжили службу за контрактом) у віці від 27 до 45 років, які брали участь в ООС в період з 2015 року на Сході України, безпосередньо на лінії зіткнення з ворогом, входили до складу Сухопутних Військ Збройних Сил України, з встановленим діагнозом: «Посттравматичний стресовий розлад» та були практично соматично здоровими, заперечували ЗЧМТ, струс головного мозку чи інші захворювання психічної чи нервової сфери; лише один боєць повідомив, що мав контузію, однак підтверджуючі медичні документи були відсутні.

Контрольна група: особи чоловічої статі, переважно з сільської місцевості, у віці від 23 до 31 року, сержантсько-рядового-офіцерського складу, Сухопутних Військ Збройних Сил України, соматично практично здорові, не брали участі в жодних бойових діях, не мали в анамнезі розладів психічної та нервової сфери.

За даними психологічного тестування, в усіх обстежених, які входили в основну групу, виявлено достовірні ознаки ПТСР, чого не було виявлено в контрольній групі (здорових осіб).

Результати дослідження та їх обговорення. Обстеження та дослідження основної та контрольної груп здійснювалося за однаковими схемою та методикою.

Підготовча частина.

Фахівці: оператор ай-трекеру (Eye-Tracker), поліграфолог, офтальмолог, психіатр, ІТ-фахівець, статист.

Вимоги до кімнати, в якій проводиться дослідження: на дверях висить табличка: «Не входити, триває сеанс», кімната простора, тиха, стіни однотонні, пофарбовані в світлі, пастельні тони без яскравих, відволікаючих погляд, картин, плакатів тощо; добре вентильована, температура комфортна (20–21 °С), в денний час природно освітлена, однак вікно притінене білою, тонкою, однотонною тканиною, у вечірній час робоче місце поліграфолога та психіатра, який зачитує та заповнює бланки психологічних тестів підсвічені настільними лампами, таким чином, щоб світло від цих ламп не заважало роботі айтрекера та досліджуваного пацієнта.

Окрема кімната: тиха, невелика, комфортна для роботи офтальмолога.

Необхідні меблі для людей, які проводять та беруть участь в дослідженні: стіл для айтрекера, стіл для поліграфолога, стіл для психіатра, 3 стільці, зручне крісло з високими, зручними підлокітниками для досліджуваного.

Необхідна техніка та майно: ай-трекер, поліграф, комп'ютерний монітор, зоровий стимул, лінійка Bernell, Stereo Fly test, Lang Stereotest, головотримач, ручки канцелярські, бланки психологічних тестів двома мовами (українською, російською), бланки інформованої згоди на участь в даному дослідженні, подовжувач, 2 настільні лампи.

Розміщення людей в кімнаті: досліджуваний сідає в крісло, навпроти нього стоїть стіл з монітором персонального комп'ютера, (для досліджуваного) на відстані 50 см від очей досліджуваного, під ним на підставці розміщений прилад «айтрекер» (Eye-Tracker). Праворуч від досліджуваного за столом сидить фахівець роботи на апараті «айтрекер» з ноутбуком, через який керує роботою приладу «айтрекер». Зліва від досліджуваного за столом сидить поліграфолог з ноутбуком та поліграфом, проводить заміри на поліграфі. Праворуч від поліграфолога і по лівій діагоналі від пацієнта за столом сидить психіатр, який дає інструкції, та зачитує вербальний стимулюючий матеріал.

Хід проведення дослідження. В кімнату, де проводиться дослідження, пацієнта запрошує

психіатр та показує крісло в якому на час дослідження буде перебувати досліджуваний.

Психіатр: «Доброго дня (ім'я), дякую, що погодились прийти. (проводить та садить в крісло). По-знайомтесь з нашою групою дослідників: спеціаліст з роботи на «айтрекері» (ім'я) та поліграфолог (ім'я). Після 20–30 хв. дослідження в цій кімнаті, я Вас проведу в сусідню кімнату для спілкування та роботи з досвідченим офтальмологом (ім'я), де Ви проведете, ще 10 хв. Сьогодні ми проведемо заміри рухів Ваших очей, за допомогою спеціальної камери «айтрекера» під час того, як я зачитуватиму запитання психологічних тестів, та в спокої. Паралельно з цим, спеціаліст з поліграфу на пальці Вашої правої руки прикріпить два датчики, які будуть фіксувати Ваш пульс, на ліве плече буде надіта звичайна манжетка для контролю артеріального тиску, на тулуб в ділянці грудної клітки та на рівні пупка буде прикріплено два датчики, які контролюватимуть ЧСС та дихання. Все що від Вас необхідно, то це сісти максимально зручно та спокійно, дивитися на монітор комп'ютера, слідувати за точками, які з'являтимуться на екрані, слухати інструкцію по виконанню айтрекера (ім'я). Таким чином, ми відкалібруємо (налаштуємо) наш «айтрекер» під заміри Ваших очей. Після цього, я зачитуватиму запитання, на які треба дати відповідь тільки «Так» або «Ні», або промовчати, якщо не знаєте чи не бажаєте відповісти. В цей час важливо сидіти максимально спокійно, не рухатися. Питання будуть прості, короткими блоками по 7–14 питань, між ними перерви на 1–2 хв., для того, щоб можна було змінити положення тіла, задати необхідні запитання, чи справити фізіологічні потреби. Персональні дані, які ми отримаємо вході нашої роботи є конфіденційними і жодним чином не вплинуть на Вашу службу, результати подальшого лікування, обличчя і прізвища не будуть розголошені в жодних статтях, ЗМІ, чи публікаціях. Однак, результати даного дослідження будуть мати наукову основу та будуть розголошуватися в науковій сфері, нагадаю, без прив'язки до персональних даних (таких, як прізвище, номер військової частини, історії хвороби). Якщо Ви згодні взяти участь в даному дослідженні, підпишіть, будь ласка, інформовану згоду і ми починаємо (підписує бланк).

Психіатр надає інструкцію 5 хв., відповідає на запитання, які виникають в досліджуваного.

Оператор «айтрекер»: «Сядьте зручніше! Зараз я проведу калібровку (налаштування) апарату «айтрекер» для нашої подальшої роботи». Вам необхідно дивитися на точки, які з'являтимуться на моніторі комп'ютера та слідувати за ними очима. (Пацієнт виконує дану інструкцію, фахівець налаштовує прилад). «Айтрекер»: Зараз ми проведемо

запис руху ваших очей протягом однієї хвилини. Так само слідкуйте за точками на екрані, при цьому намагайтеся не рухати тілом, сидіти рівно (проводять запис 1 хв.) Дякую, записали. (Вимикає монітор ПК для пацієнта. Просить під час прослуховування питань, які зачитуватиме психіатр, продовжувати дивитися на вимкнений монітор ПК).

Поліграфолог: «Зараз я одягну на Вас датчики контролю, за показниками ЧСС, дихання, пульсу, тиску як говорилося раніше в інструкції (проводить налаштування поліграфа). Все готово, можемо починати, прохання сісти зручно, не рухатися, дихати спокійно, відповідати на запитання психіатра лише словами «Так», «Ні», або мовчати. Починаємо.

Психіатр: Слухайте уважно, і відповідайте чесно, довго над відповідями не роздумуйте.

Тест № 1. Характеристика стимулюючого матеріалу.

Питання, що увійшли до першого блоку тестів є тестом для визначення ПТСР, який входить в додаток до Наказу МОЗ №121 від 23.02.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Реакція на важ-

кий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад», та рекомендований лікарям усіх ланок та спеціальностей для скринінгу ПТСР у пацієнта. Дані питання стосуються критеріїв ПТСР згідно МКХ-10, та виявляють їх у досліджуваного. Наявність 4 та більше позитивних відповідей на запитання даного тесту свідчить про наявність в досліджуваного проявів ПТСР.

Психіатр: «Пауза! Як Ви себе почуваєте? Все добре? Можете змінити позицію, порухатися. Якщо виникли питання можемо обговорити. Якщо все нормально, через хвилину продовжуємо. Слухайте уважно, і відповідайте чесно, довго над відповідями не роздумуйте».

Тест № 2. Блоки запитань № 2, № 3, № 4 створені для виявлення змін в поведінці, характері бійця після повернення з війни, та дають можливість лікарю проявити зміни, які пацієнту важко відмітити у себе самого (табл. 1).

Психіатр: «Пауза! Як Ви себе почуваєте? Все добре? Можете змінити позицію, порухатися. Якщо виникли питання можемо обговорити. Якщо все нормально, через хвилину продовжуємо. Слухайте уважно, і відповідайте чесно, довго над відповідями не роздумуйте» (табл. 2).

Таблиця 1 – Блок тестів № 2

П/Н	Питання	
1	До служби в армії ви мали більше друзів ніж тепер?	Соціальна відстороненість
2	Ви маєте почуття вини за те, що вам доводилося робити в армії?	Вина за скоєне
3	Якщо хтось виведе вас з себе, ви почнете першим бійку?	Імпульсивність
4	Якщо станеться щось таке, яке нагадає вам про минуле, то це виведе вас з себе та причинить біль?	Вразливість
5	Люди, які добре вас знають, вас бояться?	Небезпека для оточуючих
6	Ви здатні вступати в емоційно близькі стосунки з іншими людьми?	Емоційна «холодність»
7	Вам сняться кошмари про те, що було реально на війні?	Порушення сну

Таблиця 2 – Блок тестів № 3

П/Н	Питання	
1	Коли видаєте про речі, які робили на війні, вам не хочеться жити?	Неприйняття своїх дій, самознищення
2	Ззовні ви виглядаєте беземоційним?	Емоційна стриманість, самоконтроль
3	Останнім часом ви відчуваєте бажання накласти на себе руки?	Суїцидальна готовність
4	Ви добре засинаєте, міцно спите, прокидаєтеся коли треба вставати?	Здоровий сон
5	Ви часто задаєте собі питання, чому я живий, коли інші загинули на війні?	Несправедливість життя, долі
6	Бувають моменти, коли ви почуваєте себе наче на війні?	Флешбеки, інтрузії
7	Ваші сни бувають такими реальними, від яких прокидаєтеся в холодному поту і забороняєте собі спати?	Кошмари про війну
8	У вас є відчуття що більше не можу терпіти?	Відчуття нестерпності страждань
9	Речі, які викликають в інших людей сміх чи сльози, вам байдужі?	Емоційна холодність, ангедонія
10	Вас радують речі, які радували раніше?	Нормальне сприйняття життя
11	Ваші фантазії реалістичні і викликають страх?	Нав'язливі думки про минуле
12	Виявили ви, що після демобілізації вам працювати не важко?	Нормальна адаптація
13	Вам важко зосередитися?	Порушення концентрації уваги
14	Ви плачете безпричинно?	Меланхолія, емоційна лабільність

Психіатр: «Пауза! Як Ви себе почуваєте? Все добре? Можете змінити позицію, порухатися. Якщо виникли питання можемо обговорити. Якщо все нормально, через хвилину продовжуємо. Слухайте уважно, і відповідайте чесно, довго над відповідями не роздумуйте» (табл. 3).

Психіатр: «Пауза! Як Ви себе почуваєте? Все добре? Можете змінити позицію, порухатися. Якщо виникли питання можемо обговорити. Якщо все нормально, через хвилину продовжуємо. Слухайте уважно, і відповідайте чесно, довго над відповідями не роздумуйте».

Тест № 5. Дані запитання спрямовані на виявлення усвідомленої відвертості та неусвідомленої брехні в цілому (табл. 4).

Психіатр: «Пауза! Як Ви себе почуваєте? Все добре? Можете змінити позицію, порухатися. Якщо виникли питання можемо обговорити. Якщо все нормально, через хвилину продовжуємо. Слухайте уважно, і відповідайте чесно, довго над відповідями не роздумуйте».

Тест № 6. Дані запитання спрямовані на виявлення усвідомленої відвертості та неусвідомленої брехні по блоках тестів (табл. 5).

Таблиця 3 – Блок тестів № 4

П/Н	Питання	
1	Вам подобається перебувати в товаристві інших людей?	Нормальна соціалізація
2	Вас лякають ваші наміри та бажання?	Непередбачуваність дій
3	Ви легко засинаєте?	Здоровий сон
4	Ви легко здригаєтеся від невідомого шуму?	Підвищений «чотирихолмний» рефлекс
5	Ніхто, навіть члени вашої родини, не розуміють що ви відчуваєте?	Відчуття нерозуміння рідними
6	Ви легкий, врівноважений, спокійний чоловік?	Здоровий емоційний фон
7	Чи відчуваєте ви, що не можете розказати про якісь речі, які робили в армії не можете розказати оточуючим, оскільки це нікому не зрозуміти?	Нерозуміння оточуючими
8	Ви вживаєте іноді алкоголь чи снодійні, щоб допомогти собі заснути чи забути про те, що ви робили в армії?	Аддиктивна поведінка
9	Ви відчуваєте дискомфорт, коли знаходитесь в натовпі?	Сприйняття оточуючого, як небезпечного, ворожого, порушення соціалізації
10	Ви втрачаєте контроль та дратуєтесь через дрібниці?	Емоційна лабільність
11	Ви боїтеся засинати?	Фобія сну
12	Ви намагаєтесь уникати всього того, що могло б нагадати вам про те що відбувалося з вами в армії?	Уникаюча поведінка
13	У вас така ж хороша пам'ять, як і раніше?	Когнітивні порушення, витіснення травми
14	Чи відчуваєте ви труднощі в проявленні своїх почуттів, навіть по відношенню до близьких людей?	Емоційна «холодність», алекситимія

Таблиця 4 – Блок тестів № 5

П/Н	Питання	
1	Скажіть, сьогодні відповідаючи на запитання тестів, ви цілеспрямовано брехали?	Відвертість пацієнта співставлена з даними поліграфа
2	Скажіть, сьогодні у ваших відповідях на запитання тестів, хоч раз була брехня?	Суб'єктивна оцінка відвертості

Таблиця 5 – Блок тестів № 6

П/Н	Питання	
1	Скажіть, сьогодні відповідаючи на запитання, ви збрехали в першому тесті?	Відвертість пацієнта співставлення з даними поліграфа
2	Скажіть, сьогодні відповідаючи на запитання, ви збрехали в другому тесті?	Відвертість пацієнта співставлення з даними поліграфа
3	Скажіть, сьогодні відповідаючи на запитання, ви збрехали в третьому тесті?	Відвертість пацієнта співставлення з даними поліграфа
4	Скажіть, сьогодні відповідаючи на запитання, Ви збрехали в четвертому тесті?	Відвертість пацієнта співставлення з даними поліграфа

«Дякую за роботу! Перша частина дослідження проведена. Зараз я введу Вас в сусідню кімнату до офтальмолога, де буде коротке дослідження очей. Якщо є запитання можемо обговорити (обговорюють). Поліграфолог знімає прикріплені датчики. Всі дослідники дякують за участь в експерименті, прощаються. Психіатр відводить пацієнта в сусідню кімнату до офтальмолога, і зарощує наступного досліджуваного за тією ж схемою».

Офтальмолог: «Доброго дня, (і'мя)!». (Дає інструкцію, проводить дослідження діаметру зіниць, ступеню акомодатції та конвергенції, наявності/зміни стереоскопічного зору – за стандартними методиками. По закінченню дослідження, дякує за роботу, очікує на наступного пацієнта).

В середньому на пацієнта витрачається до однієї години. Надається 10 хв. для відпочинку групи дослідників та координації подальшої роботи.

У всіх досліджуваних отримано результати, які можливо співставити для проведення подальших розрахунків.

Обговорення результатів

Беручи до уваги клінічну та біологічну складність ПТСР, можливість ідентифікації одного біомаркера незначна. Прогностично, множинні біомаркери будуть використовуватися як атрибути прояву ПТСР, фактори оцінки ризику або об'єктивні ознаки одужання. Відомо, що існують анатомічні зв'язки між зоною кори, окуломоторним апаратом і структурами мозку, відповідальними за психоемоційний стан [4]. Дослідження рухів очей є гарним інструментом для розуміння контролю рухових функцій, як у фізіологічних, так і в патологічних станах. Проводяться дослідження рухів очей, зокрема саккадичних, у хворих з психічними розладами – шизофренією, депресією, біполярним розладом [8, 9, 11, 12, 13], які вказують на позитивну кореляцію.

Існує мало досліджень щодо відстеження очей у ветеранів війни. Більшість з них покладаються на візуальні стимули, тоді як ми використовували вербальні стимули – діалог з психіатром. Одне дослід-

ження пов'язувало ПТСР з пильністю на протилежність уникнення. [2, 3]. Зазначені статті зосереджені на вивченні механізму уникнення-пильності, та представляють великий інтерес для психологічних наук. Наша робота акцентується на виявленні можливих біомаркерів. Вивчалися основні функції зорового аналізатора (саккади, реакції зіниці, ступінь акомодатції і конвергенції, стереоскопічний поріг, гострота зору). Крім того, різниця в стимулах (вербальна замість візуальної) мала ключове значення в нашій роботі.

В даній роботі ми виявили, що на додаток до розвитку ПТСР, порушення окуломоторної і вергентної систем очей також є свідченням синдрому гібридної війни. Отримані дані про офтальмологічні зміни (офтальмологічні маркери ПТСР) раціонально використовувати в комплексі «Технології об'єктивної діагностики, лікування та профілактики ПТСР при синдромі гібридної війни», розробленої нещодавно нашою командою. Технологія детально описана в статті [1].

Комплекс специфічних офтальмологічних даних, які ми отримали, дає велику перспективу з точки зору діагностики ПТСР, оскільки було виявлено декілька біомаркерів.

Заключення. Розроблено методику обстеження пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом с одночасною фіксацією об'єктивних показників (ЧСС, АТ, рух очей) – біомаркерів, та специфічного тестового аудіо-подразника, дослідження деяких функцій органа зору з мінімальним суб'єктивним компонентом – діаметр зіниці, ступінь акомодатції та конвергенції, наявності/зміни стереоскопічного зору.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані, потребують подальшого співставлення з результатами, які були отримані на апаратах «Ай-трекер» та «Поліграф», з даними отриманими від додаткового обстеження офтальмологами по групах, з подальшим статистичним, математичним аналізом, моделюванням, картографуванням.

References

1. Danyk Y, Zborovska O, Boichuk I, Dorokhova O. The Technology of Objective Diagnosis, Treatment and Prevention of PTSD in Members of the Armed Forces under Conditions of Hybrid War. *International Journal of Research and Innovation in Applied Science. IJRIAS*. 2019; 4(1): 7-11.
2. Felmingham KL, Rennie C, Manor B, Bryant RA. Eye tracking and physiological reactivity to threatening stimuli in posttraumatic stress disorder. *J Anxiety Disord*. 2011; 25(5): 668-73. PMID: 21477983. DOI: 10.1016/j.janxdis.2011.02.010
3. Kimble MO, Fleming K, Bandy C, Kim J, Zambetti A. Eye tracking and visual attention to threatening stimuli in veterans of the Iraq war. *Matthew J Anxiety Disord*. 2010; 24(3): 293–9. PMID: 20138463. PMCID: PMC2838961. DOI: 10.1016/j.janxdis.2009.12.006
4. Lam BL, Christ SL, Lee DJ, Zheng DD, Arheart KL. Reported visual impairment and risk of suicide. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(7): 975-80. PMID: 18625946. PMCID: PMC2630284. DOI: 10.1001/archophth.126.7.975
5. Lehrner A, Yehuda R. Biomarkers of PTSD: military applications and considerations. *Eur J Psychotraumatol*. 2014; 5. PMID: 25206945. PMCID: PMC4138702. DOI: 10.3402/ejpt.v5.23797

6. Lettinga KD, Verbon A, Nieuwkerk PT, Jonkers RE, Gersons BPR, Prins JM, Speelman P. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of an outbreak of Legionnaires Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 35(1): 11-7. PMID: 12060869. DOI: 10.1086/340738
7. Michopoulos V, Norrholm SD, Jovanovic T. Diagnostic Biomarkers for Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): Promising Horizons from Translational Neuroscience Research. *Biol Psychiatry*. 2015; 78(5): 344-53. PMID: 25727177. PMCID: PMC4520791. doi:10.1016/j.biopsych.2015.01.005
8. Mueller SC, Ng P, Temple V, Hardin MG, Pine DS, Leibenluft E, et al. Perturbed reward processing in pediatric bipolar disorder: an antisaccade study. *J Psychopharmacol*. 2010; 24(12): 1779-84. PMID: 20080923. PMCID: PMC2999669. DOI: 10.1177/0269881109353462
9. Rommelse NN, Van der Stigchel S, Sergeant JA. A review on eye movement studies in childhood and adolescent psychiatry. *Brain Cogn*. 2008; 68(3): 391-414. PMID: 18835079. DOI: 10.1016/j.bandc.2008.08.025
10. Schmidt U, Kaltwasser SF, Wotjak CT. Biomarkers in Posttraumatic Stress Disorder: Overview and Implications for Future Research. *Disease markers*. 2013; 35(1): 43-54. PMID: 24167348. PMCID: PMC3774961. DOI: 10.1155/2013/835876
11. Smyrnis N, Karantinos T, Malogiannis I, Theleritis C, Mantas A, Stefanis NC, et al. Larger variability of saccadic reaction times in schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2009; 168(2): 129-36. PMID: 19501412. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.04.015
12. Thaker GK. Neurophysiological endophenotypes across bipolar and schizophrenia psychosis. *Schizophr Bull*. 2008; 34(4): 760-73. PMID: 18502737. PMCID: PMC2632457. DOI: 10.1093/schbul/sbn049
13. Thurtell MJ, Tomsak RL, Leigh RJ. Disorders of Saccades. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007; 7(5): 407-16. PMID: 17764631. <https://doi.org/10.1007/s11910-007-0063-x>

УДК 616.89+617.7-009

МЕТОДИКА АППАРАТНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННЫХ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СТРЕССОВЫХ РАССТРОЙСТВ

Даник Ю. Г., Зборовская А. В.

Резюме. Цель исследования: разработать и отработать методику исследования людей с посттравматическим стрессовым расстройством, с одновременной фиксацией объективных показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление, движение глаз) – биомаркеров, и специфического тестового аудио-раздражителя, исследования некоторых функций органа зрения с минимальным субъективным компонентом.

Обследуемые были поделены на контрольную и основную (исследуемые) группы. По данным психологического тестирования, у всех обследуемых, которые входили в основную группу, выявлены достоверные признаки посттравматического стрессового расстройства, чего не было выявлено в контрольной группе (здоровых людей).

Подробно описана методика аппаратно-инструментального выявления и диагностики стресс-ассоциированных и посттравматических стрессовых расстройств и подробно описана техника проведения обследования.

Изучались основные функции зрительного анализатора (саккады, реакции зрачка, степень аккомодации и конвергенции, стереоскопический порог, острота зрения). Кроме того, разница в стимулах (вербальная вместо визуальной) имела ключевое значение в нашей работе. Было установлено, что в дополнение к развитию посттравматического стрессового расстройства, нарушение окулomotorной и вергентной систем глаз также является следствием гибридной войны. Комплекс полученных специфических офтальмологических данных дает большую перспективу с точки зрения диагностики посттравматического стрессового расстройства, поскольку было выявлено несколько биомаркеров. Была разработана методика обследования пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством с одновременной фиксацией объективных показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление, движение глаз) – биомаркеров, и специфического тестового аудио-раздражителя, исследование некоторых функций органа зрения с минимальным субъективным компонентом – диаметр зрачков, степень аккомодации и конвергенции, присутствие/изменение стереоскопического зрения.

Полученные данные, требуют дальнейшего сопоставления с результатами, которые были получены на аппаратах «Ай-трекер» и «Полиграф», с данными полученными от дополнительного обследования офтальмологами по группам, с дальнейшим статистическим, математическим анализом, моделированием, картированием.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, биомаркеры.

UDC 616.89+617.7-009

Methods of Hardware and Instrumental Detection and Diagnosis of Stress-Associated and Post-Traumatic Stress Disorders**Danyk Yu., Zborovska O.**

Abstract. *The purpose of the study:* to develop and test the methodology for studying people with PTSD, simultaneously fixing objective indicators (heart rate, blood pressure, eye movement) – biomarkers, and a specific test audio stimulus, research of the certain functions of the organ of vision with a minimal subjective component.

Materials and methods. A number of practical experimental studies were carried out and the composition of tools and techniques for hardware-instrumental detection and diagnosis of stress-associated and post-traumatic stress disorders was worked out.

The subjects were divided into control and main (studied) groups. According to psychological testing, all subjects of the main group showed reliable signs of PTSD, which was not detected in the control group (healthy people). The goals and purpose of the research were explained to them, received a preliminary consent to participate in the study, appointed a place and time of the meeting. The protocol of the study was agreed and approved by the local control commission and corresponded to the Helsinki Declaration.

Results. The examination and study of the main and control groups was carried out according to the same scheme and methodology. The technique of hardware-instrumental detection and diagnosis of stress-associated and post-traumatic stress disorders and the examination technique are described in detail.

Specialists: Eye-Tracker operator, polygraph examiner, ophthalmologist, psychiatrist, IT specialist, statistician.

Requirements for the room in which the research is conducted: the sign is hung on the door: "Do not enter, the session lasts".

Particular room: quiet, small, comfortable for the ophthalmologist.

Necessary furniture for people who conduct and participate in the study: table for Eye-Tracker, polygraph desk, table for a psychiatrist, 3 chairs, comfortable armchair with high, comfortable armrests for the test person.

Necessary equipment and property: Eye-Tracker, polygraph, computer monitor, visual stimulus, Bernell's line, Stereo Fly test, Lang Stereotest, head restraint, writing pencils, forms of psychological tests in two languages (Ukrainian, Russian), forms for informed consent to participate In this study, an extension cord, 2 table lamps.

Placement of people in the room: the test person sits in the chair, opposite it is a table with a personal computer monitor (for the test person) at a distance of 50 cm from the eyes of the subject under study, on the stand is an Eye-Tracker device. To the right of the researcher at the table is a specialist working on the device «Eye-Tracker» with a laptop, through which manages the operation of the device «Eye-Tracker». To the left of the researcher at the table sits a polygraph examiner with a laptop and a polygraph, conducts measurements on a polygraph. To the right of the polygraph examiner and to the left diagonal from the patient at the table, a psychiatrist who gives instructions is seated at the table and reads a verbal stimulating material.

Conclusion. The method of examination of patients with PTSD with the simultaneous fixation of objective parameters (heart rate, blood pressure, eye movement) – biomarkers, and a specific test audio stimulus, a study of some functions of the visual organ with a minimal subjective component – the diameter of the pupils, the degree of accommodation and convergence, presence / change of stereoscopic vision. The data obtained require further comparison with the results obtained on the Eye-Tracker and the Lie Detector devices, with data obtained from additional ophthalmologist examinations by group, with further statistical and mathematical analysis, modeling, and mapping.

Keywords: PTSD, biomarkers.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.122

УДК 616.127– 089.168:617– 089.5

Дружина О. М.^{1,2}, Дзюба Д. О.², Лоскутов О. А.^{1,2}, Маруняк С. Р.^{1,2}

ВИКОРИСТАННЯ РОЗЧИНУ БРЕТШНАЙДЕРА ДЛЯ ФАРМАКО-ХОЛОДОВОГО КАРДІОПЛЕГІЧНОГО ЗАХИСТУ МІОКАРДУ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМУ ШУНТУВАННІ

¹ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Київ, Україна

maruniak.stepan@gmail.com

Постопераційні порушення гемодинаміки при операціях в умовах штучного кровообігу можуть досягати 70% випадків. Дана статистика багато в чому обумовлена невідповідністю захисту міокарда рівню гіпоксії під час проведення основного етапу операції.

Метою роботи було вивчення ефективності кардіопротекції при використанні кардіоплегічного розчину Бретшнайдера при операціях аортокоронарного шунтування.

У дослідження увійшло 60 пацієнтів, яким виконувалось аортокоронарне шунтування у поєднанні з пластикою аневризми лівого шлуночка. Середній вік – $68,96 \pm 1,81$ років. Середня маса тіла – $86,5 \pm 1,44$ кг. Для оцінки ефективності захисту міокарда аналізували: дози симпатоміметиків, та динаміку зростання показників кардіоспецифічних ферментів: МВ-КФК та TnI.

У 49 пацієнтів (81,7%) допамін використовувався у середніх дозах, а у 11 хворих (18,3%) – у малих. В 4 (6,7%) пацієнтів використовувався адреналін у малих дозах. У постперфузійному періоді порушення ритму спостерігалися у 6 прооперованих (10% випадків). Показники Тропоніну I були $1,68 \pm 0,04$ нг/мл, а МВ-КФК – $6,84 \pm 0,07$ МО/л, та відповідали неускладненому плину післяопераційного періоду.

Фармако-холодовий кардіоплегічний захист міокарда забезпечував надійний рівень кардіопротекції, що підтверджувалося відсутністю патологічного росту кардіоспецифічних ферментів, невисокою потребою в інотропних препаратах та низькою частотою аритмій.

При використанні розчину Бретшнайдера, у постперфузійному періоді спостерігалось зниження контрактильної здатності міокарда, однак подібне «оглушення» міокарда проходило до кінця операції, й надалі гемодинамічні показники відрізнялися стабільністю, а їх значення були збільшені щодо вихідних величин. В подальшому нами планується

провести порівняльну характеристику між фармако-холодовою кристалоїдною кардіоплегією та штучною електричною фібриляцією серця, а також вивчити вплив на міокард кров'яної кардіоплегії. Крім того планується розробити речовину з антигіпоксантами властивостями, котра б при додаванні до кардіоплегії, забезпечувала максимальний захист міокарда.

Ключові слова: аортокоронарне шунтування, локальний захист міокарда, штучний кровообіг, розчин Бретшнайдера.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є частиною НДР кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика «Органопротекція при операціях зі штучним кровообігом у пацієнтів з ішемічною хворобою серця», № держ. реєстрації 0118U001141.

Вступ. Пошук засобів для підвищення рівня виживання пацієнтів в умовах гострої гіпоксії триває десятиліттями. Це у значній мірі обумовлено тим, що будь-який критичний стан супроводжуються гіпоксією [4].

За даними ВООЗ та за результатами аналізу багаточисельних досліджень, летальність серед пацієнтів в критичних станах дуже висока (в деяких випадках сягає більше 90%) [8]. Причиною, з патофізіологічної точки зору, є аноксичне ураження органів і систем та порушення енергетичного обміну в результаті кисневого голодування.

Аналіз даних літератури свідчить про відсутність ефективних методів щодо захисту організму від гіпоксії. Лікування та реабілітація пацієнтів, при цьому, не завжди відзначаються високою ефективністю, а соціальні виплати по тимчасовій непрацездатності та інвалідизації потребують значних затрат зі сторони держави та суспільства при втраті робочих ресурсів [10]. Дана проблема особливо актуальна при проведенні кардіохірургічних

втручань в умовах штучного кровообігу (ШК), що передбачає виключення серця з системного кровотоку.

На сьогоднішній день в Україні проводиться близько 394 кардіохірургічних операцій на 1 млн населення, що на кінець 2011 р. склало 17997 оперативних втручань [2].

Незважаючи на досягнення в техніці проведення ШК, успіхи анестезіологічного забезпечення, удосконалення методик регуляції основних життєво-важливих функцій організму, ускладнення під час кардіохірургічних операцій залишаються значними. В тому числі, це стосується і забезпечення адекватного захисту міокарда, від ефективності якого залежить відновлення нормальної контрактильної і насосної функції серця [11, 12].

Найбільша необхідність заходів захисту від гіпоксії виникає в інтенсивній терапії та кардіохірургії. Саме в кардіохірургії застосовуються більшість сучасних методик, особливо при проведенні оперативних втручань з виключенням серця з кровообігу та/або з застосуванням штучного кровообігу, і саме в кардіохірургії ця проблематика найбільш досліджується. В зв'язку з появою нових технічних рішень корекції найбільш складних вад серця, з'являється необхідність збільшити час виключення серця з кровообігу.

До методів, що отримали найбільш розповсюджене застосування для збереження функціонального стану міокарда та боротьби з гіпоксією, можна віднести:

- температурний режим;
- кардіоплегічні розчини;
- штучну фібриляцію серця;
- постійну коронарну перфузію [1].

Не дивлячись на те, що дані методи дають змогу проводити хірургічні втручання з різною успішністю, науковці так і не прийшли до єдиного висновку, які методи та в яких комбінаціях є найбільш ефективними, та мають найменший відсоток негативних наслідків для здоров'я пацієнта [9].

Так, за даними наукових досліджень, постопераційні порушення гемодинаміки при операціях, які проводяться в умовах ШК, можуть досягати 70% випадків, а 30-ти денна післяопераційна летальність – 5,9% [7]. Причому 12,8% прооперованих із приводу ІХС, протягом першого місяця повторно госпіталізуються в стаціонар з діагнозом серцева недостатність [3]. Дана статистика багато в чому обумовлена невідповідністю захисту міокарда від гіпоксії під час проведення основного етапу операції, що в свою чергу обумовлює подальший пошук методів вирішення цієї проблеми.

Мета дослідження. Вивчити ефективність кардіопротекції при використанні фармако-холодового

кардіоплегічного розчину Бретшнайдера при операціях аортокоронарного шунтування (АКШ).

Матеріал та методи дослідження. В групу дослідження увійшло 60 пацієнтів, яким виконувалась операція АКШ з накладанням 3-х аортовінцевих анастомозів у поєднанні з пластикою аневризми лівого шлуночка (ЛШ).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН 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.

Вік пацієнтів коливався від 65 до 72 років (в середньому – $68,96 \pm 1,81$ років). Середня маса тіла становила $86,5 \pm 1,44$ кг (від 67 до 102 кг).

Соматичний стан пацієнтів відповідав 3–5 балам за Європейською системою оцінки ризику оперативного втручання для пацієнтів, прооперованих з приводу ішемічної хвороби серця (ІХС).

Анестезіологічне забезпечення включало в себе анестезію на основі севофлурану (1,5–2,5 МАК) і фентанілу (15–25 мкг/кг) протягом всього часу оперативного втручання. Релаксація забезпечувалася піпекуронієм бромідом.

ШК проводився в умовах помірної гіпотермії (центральна температура дорівнювала $+30^{\circ}\text{C}$ – $+32^{\circ}\text{C}$). Продуктивність апарату штучного кровообігу в період перфузії становила $2,4$ л/хв./м².

У всіх пацієнтів об'ємна доза введення кардіоплегічного розчину становила 10 мл/кг маси тіла. Розчин був охолоджений до температури $+8^{\circ}\text{C}$ – $+10^{\circ}\text{C}$ і вводився антеградно в нижню третину висхідної частини аорти протягом $6,2 \pm 1,3$ хв.

Для оцінки ефективності захисту міокарда аналізували: характер відновлення серцевої діяльності, дози симпатоміметиків, що застосовувалися для корекції порушень системної гемодинаміки, наявність ішемічних змін на ЕКГ, динаміку зростання показників кардіоспецифічних ферментів: міокардіальну фракцію креатинфосфокінази (МВ-КФК) та тропоніну І (TnI).

Аналіз отриманих результатів проводився на персональному комп'ютері з використанням прикладних програм «Excel 2007» і «Statistica 6».

Результати дослідження та їх обговорення. Після виконання основного етапу операції й відновлення серцевої діяльності, для медикаментозної корекції гемодинаміки нами використовувалися адреноміметичні препарати, дозування й тривалість використання яких представлена в таблиці 1.

Таблиця 1 – Використання адреноміметичної підтримки в досліджуваній групі із застосуванням розчину Бретшнайдера ($N = 60$)

Препарат	Етап спостереження		
	Після ШК	Кінець операції	Перша доба після операції
Допамін (мкг/кг/хв.)	6,3±1,4	5,2 ± 1,1	3,8 ± 0,5*
Адреналін (мкг/кг/хв.)	0,03±0,01	–	–

Примітки: ШК – штучний кровообіг; * – $p < 0,05$ у порівнянні з попередніми значеннями.

Як видно з **таблиці 1**, допамін у постперфузійному періоді використовувався в малих і середніх дозах. При цьому у 49 пацієнтів (81,7%), він застосовувався в середніх дозах, а у 11 хворих (18,3%) – у малих. У 4 (6,7%) пацієнтів для корекції гемодинаміки використовувався адреналін у малих дозах. До кінця операції дозування допаміну у всіх обстежених пацієнтів було зменшено до $5,2 \pm 1,1$ мкг/кг/хв., і до кінця першої післяопераційної доби становило $3,8 \pm 0,5$ мкг/кг/хв. Інфузія адреналіну в 4 пацієнтів була припинена до закінчення операції (**табл. 1**).

До закінчення ШК показники індексу ударної роботи ЛШ (ІУР ЛШ) становили $32,4 \pm 2,19$ г×м/м², що не мало достовірних відмінностей від вихідних показників ($p > 0,15$). До кінця операції значення даного показника перевищували вихідні значення на $29,3 \pm 1,22\%$, а через 24 години після операції становили $48,4 \pm 1,28$ г×м/м², що було на $36,8 \pm 2,1\%$ вище вихідного рівня (**табл. 2**).

До кінця постперфузійного періоду показники ударного індексу (УІ) не мали статистично досто-

вірної відмінності від вихідних значень ($p > 0,15$), але вже до кінця операції показники УІ становили $45,5 \pm 1,15$ мл/м², що перевищувало вихідний рівень на $13,2 \pm 1,17\%$, а через 24 години після закінчення оперативного втручання – на $19,9 \pm 1,24\%$ (**табл. 2**).

Подібна динаміка спостерігалася й при аналізі значень фракції викиду (ФВ) і серцевого індексу (СІ) – після завершення ШК значення даних показників не мали статистично достовірних відмінностей з вихідними значеннями ($p > 0,11$), а до кінця операції відзначалося зростання вищевказаних показників стосовно вихідного рівня відповідно на $16,1 \pm 1,13\%$ і на $16,5 \pm 1,02\%$. Через 24 години дані відмінності в порівнянні з вихідним рівнем становили $10,6 \pm 1,24\%$ (для значень ФВ) і на $16,9 \pm 1,47\%$ (для значень СІ) (**табл. 2**).

При цьому індекс скоротливості (ΔS) до кінця першої післяопераційної доби підвищувався на $28,8 \pm 1,32\%$ стосовно вихідного рівня на тлі стабільних показників індексу коронарної перфузії (ІКП), який до кінця операції становив $0,97 \pm 0,03\%$, а через 24 години після операції був вище вихідного рівня на $10,1 \pm 0,2\%$ (**табл. 2**). Якщо враховувати той факт, що дані значення були зафіксовані на тлі використання середніх доз допаміну (**табл.1**), то вищенаведені показники гемодинаміки говорять про наявність зниженої скоротувальної здатності міокарда в постперфузійному періоді. Однак як впливає з результатів проведеного дослідження, до кінця операції показники системної гемодинаміки вирівнювалися, й збільшувалися показники контрактильної здатності міокарда (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Показники системної гемодинаміки в групі пацієнтів із застосуванням розчину Бретшнайдера на різних етапах спостереження ($N = 60$)

Показники	Етап спостереження				
	Початково	Після ШК	Кінець операції	П'ята година після операції	24 година після операції
ЧСС (уд. хв.)	67,11 ± 3,78	68,23 ± 5,76	72,18 ± 5,23	84,11 ± 5,17 ^{1, 2}	68,14 ± 4,23 ²
АТс (мм ртст.)	125,36 ± 5,12	82,15 ± 3,28 ¹	112,42 ± 5,14 ^{1, 2}	115,32 ± 4,29 ¹	105,12 ± 4,06 ^{1, 2}
АТд (мм ртст.)	79,14 ± 5,32	58,40 ± 2,12 ¹	75,83 ± 4,37 ^{1, 2}	77,18 ± 4,21	63,27 ± 3,12 ^{1, 2}
АТср (мм ртст.)	94,5 ± 2,13	66,30 ± 2,34 ¹	88,03 ± 4,29 ^{1, 2}	89,9 ± 5,16	77,22 ± 3,12 ^{1, 2}
ЦВТ (мм ртст.)	7,3 ± 1,28	9,8 ± 1,27	6,4 ± 1,27 ^{1, 2}	8,1 ± 1,12	8,4 ± 1,02
ІУРлш (г×м/м ²)	30,6 ± 1,47	32,4 ± 2,19	43,3 ± 2,19 ¹	45,5 ± 1,32 ¹	48,4 ± 1,28 ¹
УІ (мл/м ²)	39,5 ± 1,15	40,3 ± 1,32	45,5 ± 1,15 ^{1, 2}	48,4 ± 2,19 ¹	49,3 ± 1,14 ¹
ФВ (%)	41,3 ± 1,14	43,5 ± 1,32	49,2 ± 1,35 ^{1, 2}	45,3 ± 1,08 ^{1, 2}	46,2 ± 1,16 ¹
СІ (л/хв./м ²)	3,39 ± 0,07	3,69 ± 0,12	4,06 ± 0,12 ^{1, 2}	4,12 ± 0,19 ¹	4,08 ± 0,11 ¹
ΔS (%)	30,2 ± 1,23	33,5 ± 1,28	39,2 ± 1,28 ^{1, 2}	41,1 ± 1,16 ¹	42,4 ± 1,28 ¹
ІЗПСО (дин×с×см ⁻⁵ ×м ²)	2235,5 ± 115,2	2318,3 ± 124,8	1539,4 ± 136,4 ^{1, 2u}	2044,3 ± 115,3 ^{1, 2}	2118,3 ± 106,4
ІКП (%)	0,89 ± 0,02	0,91 ± 0,01	0,97 ± 0,03 ^{1, 2}	0,98 ± 0,01 ¹	0,99 ± 0,01 ¹

Примітки: ¹ – $p < 0,05$ у порівнянні з вихідним показником; ² – $p < 0,05$ стосовно попереднього показника.

Аналізуючи вищенаведені дані, можна зробити заключення, що в постперфузійному періоді спостерігалось деяке зниження контрактильної здатності міокарда, що вимагало корекції гемодинаміки середніми дозами адреноміметиків. Однак, подібне «оглушення» міокарда проходило до кінця оперативного втручання й надалі гемодинамічні показники відрізнялися стабільністю, а їх значення були збільшені щодо вихідних величин.

Розподіл порушень ритму в досліджуваній групі представлено в **таблиці 3**.

Таблиця 3 – Розподіл порушень ритму в досліджуваній групі із застосуванням розчину Бретшнайдера ($N = 60$)

Дані ЕКГ дослідження	Етап спостереження		
	Після ШК	Кінець операції	Перша доба після операції
Синусовий ритм	54 (90%)	57 (95%)	59 (98,3%)*
Слабкість синусового вузла	2 (3,3%)	1 (1,7%)*	–
Надшлуночкова екстрасистолія	3 (5%)	1 (1,7%)*	–
Шлуночкова екстрасистолія	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)

Примітка: ¹ – $p < 0,05$ у порівнянні з вихідним показником.

Як видно з представленої таблиці, у постперфузійному періоді порушення ритму спостерігалися в 6 прооперованих (10% випадків) (**табл. 3**). Однак слід зазначити, що всі вони не носили характеру життєзагрожуючих аритмій. До кінця операції в 95% пацієнтів фіксувався стійкий синусовий ритм (**табл. 3**).

До кінця першої доби перебування у відділенні інтенсивної терапії, порушення ритму у вигляді шлуночкової екстрасистолії спостерігалось в 1 хворого, що склало 1,7% випадків. У решти 59 пацієнтів (98,3%) був зафіксований стійкий синусовий ритм (**табл. 3**).

При визначенні показників активності міокардіоспецифічних ферментів (МВ-КФК і Тропоніну I), через дванадцять годин після операції, було зафіксовано збільшення значень МВ-КФК і Тропоніну I (**рисунок**).

Показники Тропоніну I складали $1,68 \pm 0,04$ нг/мл, а МВ-КФК – $6,84 \pm 0,07$ МО/л. і хоча, вказані значення перевищували фізіологічну норму, але відповідали неускладненому плину післяопераційного періоду для подібного типу кардіохірургічних операцій (**рисунок**).

Через добу після операції спостерігалось зниження даних показників на $33,3 \pm 1,8\%$ для

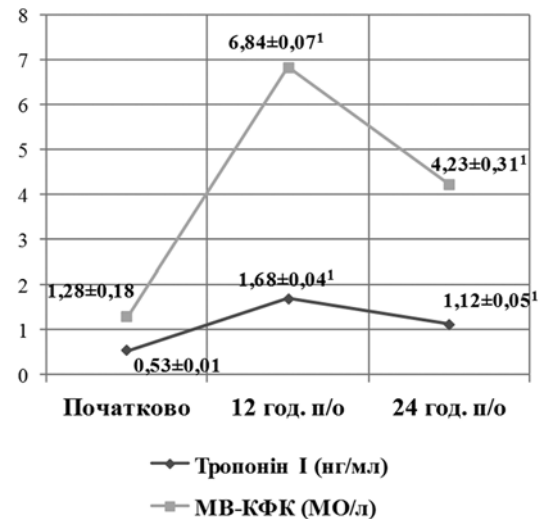


Рис. Динаміка показників кардіоспецифічних ферментів у досліджуваній групі із застосуванням розчину Бретшнайдера ($N = 60$).

Примітка: ¹ – $p < 0,05$ у порівнянні з попереднім показником.

Тропоніну I й на $38,2 \pm 1,19\%$ для значень МВ-КФК (**рисунок**).

Підводячи підсумок проведеним спостереженням у групі пацієнтів, у яких в ході оперативного втручання використовувався розчин Бретшнайдера, слід зазначити, що в постперфузійному періоді спостерігалось деяке зниження контрактильної здатності міокарда, що вимагало корекції середніми дозами адреноміметиків. Поясненням цьому факту може служити те, що даний кардіоплегічний розчин забезпечує ефективний захист міокарда до 90 хвилин. А в досліджуваній групі пацієнтів час перетискання аорти становив в середньому $32,4 \pm 2,58$ хвилин, і серцевий м'яз, після відновлення коронарного кровотоку, перебував усе ще в стані кардіоплегічної гібернації.

Підтвердженню цьому служить те, що подібне «оглушення» міокарда проходило до кінця операції, й надалі гемодинамічні показники відрізнялися стабільністю, а їх значення були збільшені щодо вихідних величин. При цьому рівень кардіоспецифічних ферментів не виходив за межі припустимих значень для подібного типу кардіохірургічних операцій.

Не дивлячись на те, що на сьогоднішній день при кардіохірургічних втручаннях, в основному, віддається перевага кардіоплегічним розчинам на основі крові, існує ряд досліджень, які як і наше, підтверджують високу ефективність використання кристалоїдних розчинів для захисту міокарда під час АКШ. Так, Ovrut та його колеги, проводячи рандомізоване проспективне дослідження, що

включало 1440 пацієнтів з ІХС, яким виконували АКШ, не встановили достовірних відмінностей між кристалоїдними та кров'яними розчинами для кардіоплегії [5]. Аналогічні результати виявлялися також у Kogun та його колег, які не виявили різниці в клінічних результатах залежно від типу кардіоплегії у пацієнтів дитячого віку, які перенесли операцію з приводу вроджених вад серця [6]. Цікаво, що в цьому дослідженні зростання рівнів печінкових ферментів та ступеня активації апоптичних реакції (виміряна при біопсії правого шлуночка) корелювали з тривалістю перетискання аорти лише у групі з кров'яною кардіоплегією, але не в групі з розчином Бретшнайдера.

Більше того, у нещодавно наведених даних мета аналізу, у якому вивчалися клінічні переваги кожної альтернативи, також не виявлено різниці щодо вивільнення кардіоспецифічних маркерів ушкодження міокарда залежно від виду кардіоплегії [13]. Як і у нашому дослідженні, вони знаходилися у допустимих для даного виду хірургічного втручання значеннях як при кристалоїдній, так і при кров'яній кардіоплегії. Крім того, даний мета-аналіз не включав жодного з нових кристалоїдних кардіоплегічних розчинів, таких як розчин Бретшнайдера, які могли б забезпечити вищий рівень кардіопротекції.

Таким чином, фармако-холодовий кардіоплегічний захист міокарда з використанням розчину Бретшнайдера забезпечував надійний рівень кардіопротекції в досліджуваній групі.

Висновки

1. При використанні розчину Бретшнайдера, у постперфузійному періоді спостерігалось зниження контрактильної здатності міокарда, однак подібне «оглушення» міокарда проходило до кінця операції й надалі гемодинамічні показники відрізнялися стабільністю, а їх значення були збільшені щодо вихідних величин.
2. Фармако-холодовий кардіоплегічний захист міокарда з використанням розчину Бретшнайдера забезпечував надійний рівень кардіопротекції в досліджуваній групі, що підтверджувалося відсутністю патологічного росту рівня кардіоспецифічних ферментів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому нами планується провести порівняльну характеристику між фармако-холодовою кристалоїдною кардіоплегією та штучною електричною фібриляцією серця, а також вивчити вплив на міокард кров'яної кардіоплегії. Крім того планується розробити речовину з антигіпоксантами властивостями, котра б при додаванні до кардіоплегії, забезпечувала максимальний захист міокарда.

References

1. Loskutov OA. Sravnytel'naya kharakterystyka kardyoprotekornogo deystviya yskusstvennoy elektrycheskoy fybrillyatsyy serdtsa y rastvora Bretshnaydera pry operatsyyakh aortokoronarnogo shuntirovaniya. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2013; 1: 125–8. [Russian]
2. Ustynov AV. Kardyokhirurgiya y ynterventsyonnaya kardiologiya: problemy y perspektivy razvitya. *Ukrayinskyi medychnyy chasopys*. 2012; 1(87): 8–10. [Russian]
3. Hannan EL, Zhong Y, Lahey SJ, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. 30-day readmissions after coronary artery bypass graft surgery in New York State. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4(5): 569–76. PMID: 21596331. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.01.010
4. Pearle CA, Furberg CD, O'Meara ES, Psaty BM, Kuller L, Powe NR, et al. Characteristics and baseline clinical predictors of future fatal versus nonfatal coronary heart disease events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006; 113(18): 2177–85. PMID: 16651468. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.610352
5. Øvrum E, Tangen G, Tølløfsrud S, Øystese R, Ringdal MA, Istad R. Cold blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomized study of 1440 patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128(6): 860–5. PMID: 15573070. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.03.032
6. Zeng J, He W, Qu Z, Tang Y, Zhou Q, Zhang B. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28(3): 674–81. PMID: 24721161. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.06.005
7. Alwaqfi NR, Khader YS, Ibrahim KS, Eqab FM. Coronary artery bypass grafting: 30-day operative morbidity analysis in 1046 patients. *J Clin Med Res*. 2012; 4(4): 267–73. PMID: 22870174. PMCID: PMC3409622. DOI: 10.4021/jocmr1020w
8. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010; 81(11): 1479–87. PMID: 20828914. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.08.006
9. Hausenloy DJ, Boston-Griffiths E, Yellon DM. Cardioprotection during cardiac surgery. *Cardiovasc Res*. 2012; 94(2): 253–65. PMID: 22440888. PMCID: PMC3331616. DOI: 10.1093/cvr/cvs131
10. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(4): e18–e209. PMID: 21160056. PMCID: PMC4418670. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701

11. Kinoshita T, Asai T. Preservation of myocardium during coronary artery bypass surgery. *Curr Cardiol Rep.* 2012; 14 (4): 418–23. PMID: 22528557. DOI:10.1007/s11886-012-0271-0
12. Macedo FI, Rodriguez Y, Salerno TA. Myocardial preservation: beating heart techniques. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 23(4): 314–7. PMID: 22443651. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2011.12.007
13. Korun O, Özkan M, Terzi A, Aşkın G, Sezgin A, Aşlamacı S. The comparison of the effects of Bretschneider's histidine-tryptophan-ketoglutarate and conventional crystalloid cardioplegia on pediatric myocardium at tissue level. *Artif Organs.* 2013; 37(1): 76–8. PMID: 23305576. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2012.01575.x

УДК 616.127– 089.168:617– 089.5

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТВОРА БРЕТШНАЙДЕРА ДЛЯ ФАРМАКО-ХОЛОДОВОЙ КАРДИОПЛЕГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

Дружина А. Н., Дзюба Д. О., Лоскутов О. А., Маруняк С. Р.

Резюме. Послеоперационные нарушения гемодинамики при операциях в условиях искусственного кровообращения могут составлять 70% случаев. Данная статистика во многом обусловлена несоответствием защиты миокарда уровню гипоксии во время проведения основного этапа операции.

Целью работы было изучение эффективности кардиопротекции при использовании кардиоплегического раствора Бретшнайдера при операциях аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов, которым выполнялось аортокоронарное шунтирование в сочетании с пластикой аневризмы левого желудочка. Средний возраст – $68,96 \pm 1,81$ лет. Средняя масса тела – $86,5 \pm 1,44$ кг. Для оценки эффективности защиты миокарда анализировали: дозы симпатомиметиков и динамику роста показателей кардиоспецифических ферментов: МВ-КФК и ТпИ.

Результаты. 49 пациентам (81,7%) допамин вводили в средних дозах, а 11 больным (18,3%) – в малых. 4 (6,7%) пациентам применяли адреналин в малых дозах. В постперфузионном периоде нарушения ритма наблюдались у 6 прооперированных (10% случаев). Значения Тропонина I составляло $1,68 \pm 0,04$ нг/мл, а МВ-КФК – $6,84 \pm 0,07$ МО/л, и соответствовали неосложненному течению послеоперационного периода.

При использовании раствора Бретшнайдера, в постперфузионном периоде наблюдалось снижение контрактильной способности миокарда, однако подобное «оглушение» миокарда проходило до конца операции, и впредь гемодинамические показатели отличались стабильностью, а их значения были увеличены относительно исходных величин. В дальнейшем нами планируется провести сравнительную характеристику между фармако-холодовой кристаллоидной кардиopleгией и искусственной электрической фибрилляцией сердца, а также изучить влияние на миокард кровяной кардиopleгии. Кроме того, планируется разработать вещество с антигипоксантами свойствами, которое бы обеспечивало максимальную защиту миокарда.

Выводы. Фармако-холодовая кардиopleгическая защита миокарда обеспечивала надежный уровень кардиопротекции, что подтверждалось отсутствием патологического роста кардиоспецифических ферментов, не высокой потребностью в инотропных препаратах и низкой частотой аритмий.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, локальная защита миокарда, искусственное кровообращение, раствор Бретшнайдера.

UDC 616.127– 089.168:617– 089.5

Using Bretshnader Solution for Pharmaco-Cold Cardioplegic Protection of Myocardium during Coronary Artery Bypass Grafting

Druzhyna O. M., Dziuba D. O., Loskutov O. A., Maruniak S. R.

Abstract. Postoperative hemodynamic disturbances during surgery with cardiopulmonary bypass can account for 70% of cases. This statistics is largely due to the inconsistency of myocardial protection with the level of hypoxia during the main phase of the operation.

The purpose of the study was to check the effectiveness of cardioprotection using Bretschneider cardioplegic solution during coronary artery bypass grafting.

Material and methods. The study included 60 patients who underwent the coronary artery bypass grafting in combination with aneurysmoplasty of left ventricular. The average age was 68.96 ± 1.81 years old. The average body weight was 86.5 ± 1.44 kg.

The coronary artery bypass grafting was performed under moderate hypothermia (the central temperature was $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $+32\text{ }^{\circ}\text{C}$). The productivity of the cardiopulmonary bypass machine during the period of perfusion was 2.4 liters / min. / m^2 .

To assess the effectiveness of myocardial protection, we analyzed the doses of inotropic agents and the growth dynamics of the cardiospecific enzymes: MB-CPK and TnI.

Results and discussion. Dopamin was used in medium doses in 49 patients (81.7%) and in small ones in 11 patients (18.3%). Adrenaline was used in small doses in 4 (6.7%) patients. In the postperfusion period, rhythm disturbances were observed in 6 supervised patients (10% of cases). The value of Troponin I was 1.68 ± 0.04 ng/ml, while MB-CPK was 6.8 ± 0.07 MO/l and corresponded to an uncomplicated course of the postoperative period.

Conclusions. Pharmaco-cold Bretschneider cardioplegic solution ensured a reliable level of cardioprotection, which was confirmed by the absence of pathological growth of cardiovascular enzymes, low need for inotropic agents and low frequency of arrhythmias.

Keywords: coronary artery bypass grafting, local cardioprotection, cardiopulmonary bypass, Bretschneider solution.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 23.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.129

УДК 616.127-005.8-071

Копица Н. П.¹, Титаренко Н. В.¹, Суманова И. А.², Гончарь А. В.¹,
Родионова Ю. В.¹, Кобец А. В.¹, Кутя И. Н.¹, Аболмасов А. Н.¹

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

¹ГУ «Национальный Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины»,
Харьков, Украина

²ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины»,
Харьков, Украина

ntytarenko7@gmail.com, co.alla@ukr.net

Спекл-трекинг эхокардиография – это перспективная неинвазивная современная ультразвуковая методика, которая позволяет определить деформацию миокарда, и применяется для оценки функции и диагностики ишемии сегментов миокарда, прогнозе при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, для отбора пациентов для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии, а также оценки кардиотоксичности препаратов в онкологии. В основе методики лежит отслеживание траекторий движения (tracking) во время сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle) в серошкальном двумерном ультразвуковом изображении. Раннее растяжение и наличие пиков постсистолического стрейна в определенных сегментах левого желудочка может указывать на ишемию миокарда в этой зоне. Характерное снижение глобального продольного стрейна на диаграмме «бычий глаз» позволяет определить бассейн пораженной коронарной артерии при инфаркте миокарда. Уплощенная кривая стрейна с низким максимальным значением может свидетельствовать о наличии рубцовой ткани. В настоящее время определение глобального продольного стрейна введено в стандарты ультразвуковой диагностики сердца. В данной статье представлен клинический случай острого инфаркта миокарда, демонстрирующий диагностическую ценность использования спекл-трекинг эхокардиографии в клинической практике в дополнение к стандартному протоколу обследования как метода, помогающего определить дальнейшую тактику обследования и лечения. В представленной клинической ситуации неотложной диагностики стрейн-эхокардиография позволила заподозрить значимое поражение в бассейне огибающей артерии (апикально-боковой сегмент левого желудочка), также у пациента было выявлено снижение глобального продольного

стрейна, несмотря на значение фракции выброса левого желудочка в пределах нормы. Последующая коронарография позволила подтвердить диагноз инфаркта миокарда в бассейне огибающей артерии и провести стентирование инфарктзависимой артерии.

Ключевые слова: спекл-трекинг-эхокардиография, глобальный продольный стрейн, острый инфаркт миокарда.

Введение. Спекл-трекинг эхокардиография – современная ультразвуковая методика, позволяющая провести анализ деформации миокарда (сокращения либо удлинения миокарда на протяжении сердечного цикла), основанная на анализе движения т.н. «серых пятен». Определение глобальной продольной деформации в настоящее время введено в стандарты ультразвуковой диагностики [5]. Нормальные значения глобального продольного стрейна варьируют от – 15,9% до –22,1% (среднее – 19,7%) [5]. Параметры деформации миокарда используются для диагностики ишемизированных сегментов, для прогноза при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности, для подбора пациентов для ресинхронизирующей терапии, оценки кардиотоксичности препаратов в онкологии и др. [1–4, 8]. Раннее растяжение и наличие пиков постсистолического стрейна в определенных сегментах левого желудочка может указывать на ишемию миокарда в этой зоне. Характерное снижение глобального продольного стрейна на диаграмме «бычий глаз» позволяет определить бассейн пораженной коронарной артерии при инфаркте миокарда. Уплощенная кривая стрейна с низким максимальным значением может свидетельствовать о наличии рубцовой ткани. Клинический случай, описанный ниже, позволяет представить возможности применения спекл-трекинг

эхокардиографии в клинической практике при остром инфаркте миокарда.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у пациента, и приняты все меры для обеспечения его анонимности.

Больной, П., 58 лет 18.01.18 в 17.00 самостоятельно обратился в ГУ «НИТ им. Л. Т. Малой НАМНУ», с жалобами на пекущие, давящие боли за грудиной при умеренной физической нагрузке и в покое. Боли впервые в жизни появились 13.01.2018, ежедневно рецидивировали, наиболее интенсивные и продолжительные (до 30 мин) отмечает 18.01.2018. Также пациент фиксировал повышение АД до 160/90 мм рт. ст. Зарегистрирована ЭКГ (рис. 1). На ЭКГ – Синусовый ритм, двухфазный Т в avL, депрессия ST (косовосходящая) в отведениях V4–V6, низкий зубец R в отведении V2.

В анамнезе: гипертоническая болезнь (печился ситуационно) около 5 лет, максимальные цифры АД 170/90 мм рт. ст., рабочими цифрами

считает 130-140/90 мм рт. ст. Пациент курит 20 лет 1 пачку сигарет в день, семейный анамнез по ИБС, со слов больного, неотягощён.

Боль в грудной клетке на момент осмотра не беспокоит. Больной гемодинамически стабилен. ЧДД – 16 в 1 мин. Аускультативно – жесткое дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены. ЧСС – 72 в мин. Пульс 72 в мин. АД – 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Границы печени в пределах нормы. Периферические отеков нет. Стул, диурез – без особенностей. Рост 185 см, масса тела 105 кг, ИМТ 31,6 кг/м².

Проведен качественный (в связи с поступлением в вечернее время) анализ на тропонин, проба – положительна. Поставлен предварительный диагноз: ИБС. Острый коронарный синдром. Гипертоническая болезнь II ст., 2 степень. Риск высокий. СН II A ст. СН по Killip I кл. Ожирение I ст.

Оценен риск по шкале GRACE: 84 балла. Согласно Европейским рекомендациям по ведению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST, 2015 [7], Европейским рекомендация по реваскуляризации миокарда, 2018 [6] при наличии первичных критериев высокого риска: повышение уровня тропонина, – пациент в первые сутки, 18.01.18, переведен в ГУ «ИОНХ им. В. Т. Зайцева НАМНУ» для проведения коронарографии и раннего инвазивного лечения.

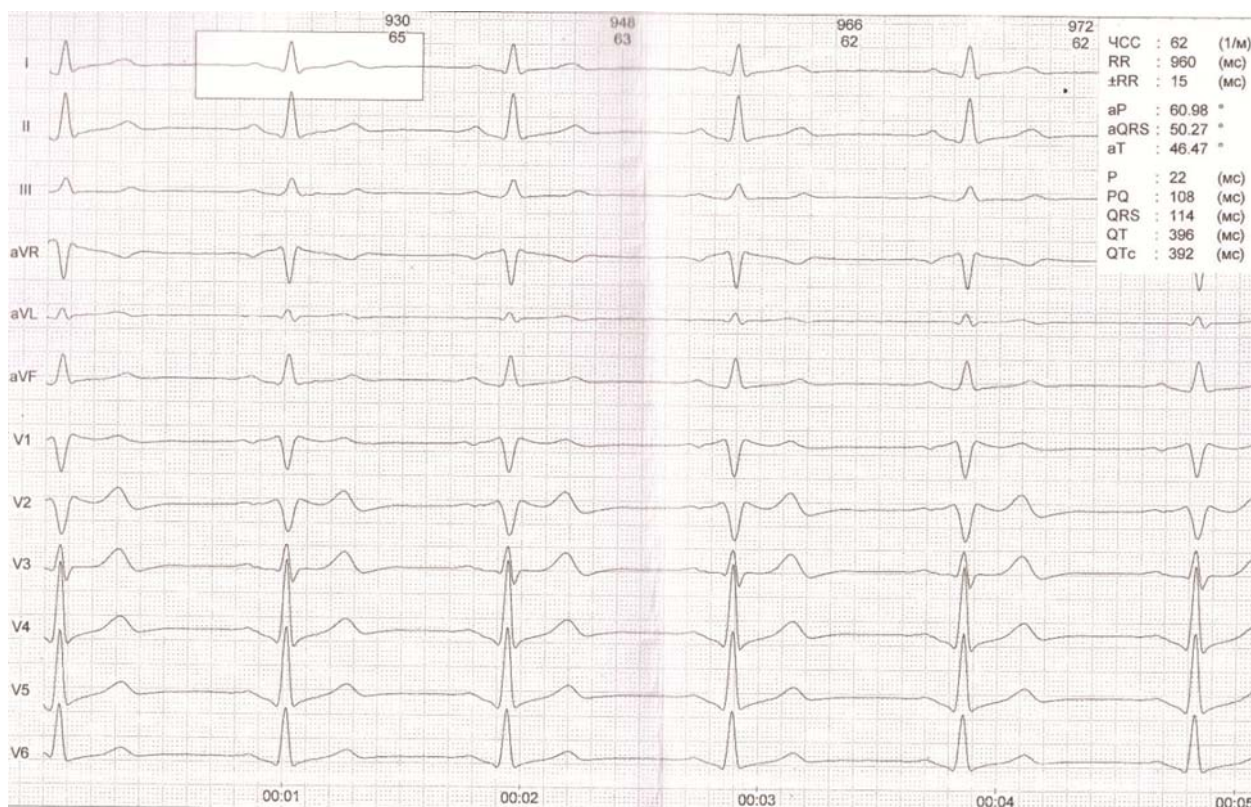


Рис. 1. ЭКГ больного при поступлении

19.01.18 виконана ехокардіографія со спекл-трекінг ехокардіографією. При ехокардіографії кінцевий діастолічний об'єм (КДО) – 120 мл, кінцевий систолічний об'єм (КСО) – 24 мл, ударний об'єм – 94 мл, фракція виброса (ФВ) 74%. Камери серця не збільшені. Признаків гіпертрофії міокарда нет. Глобальна скоротливість лівого желудочка без особливостей. Сниження глобальної продольної деформації міокарда в межах – (–13,08%), сегментарного стрейна в апікально-боковій області ЛЖ – (–6%).

На **рисунке 2** представлені криві продольного стрейна в 4-камерній позиції: найбільше зниження продольного стрейна відмічено в сегменті AL (апікально-боковому) – (–6,3%) з позднім піком постсистолічного стрейна, також відзначається помірне зниження продольного стрейна в сегментах перегородки і середньо-латеральному сегменті (–10–14%) – зони кровоснабження передньої нисхідної і огинаючої артерії.

На **рис. 3** представлені криві стрейна в апікальній трехамерній позиції. Виявлено

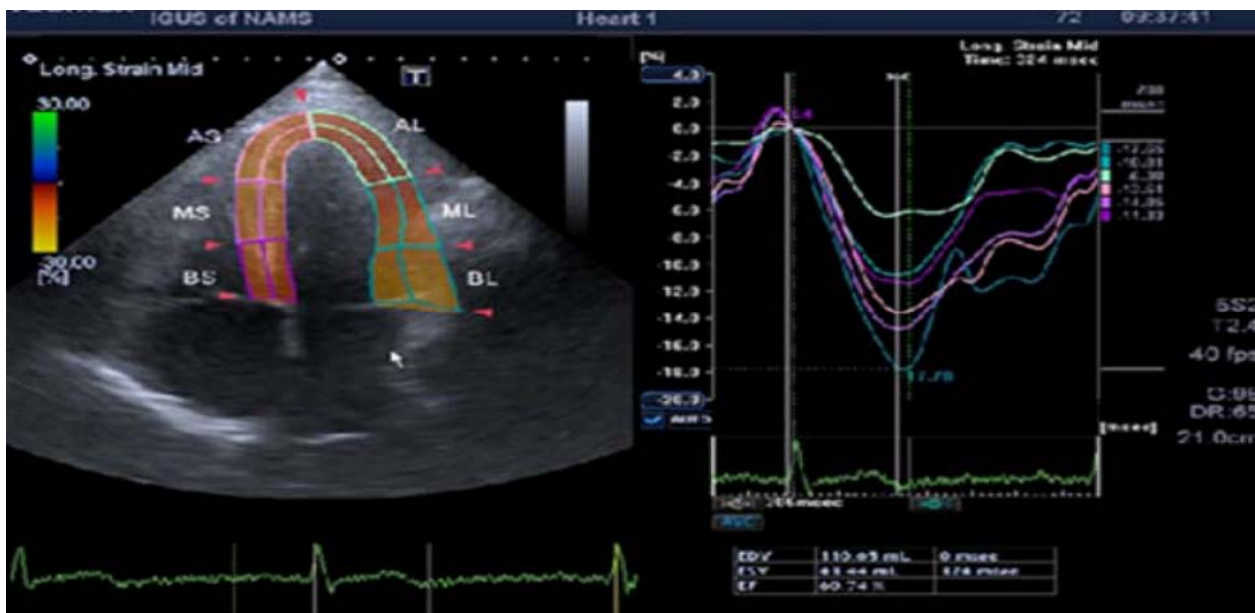


Рис. 2. Кривые продольного стрейна в апикальной четырехкамерной позиции

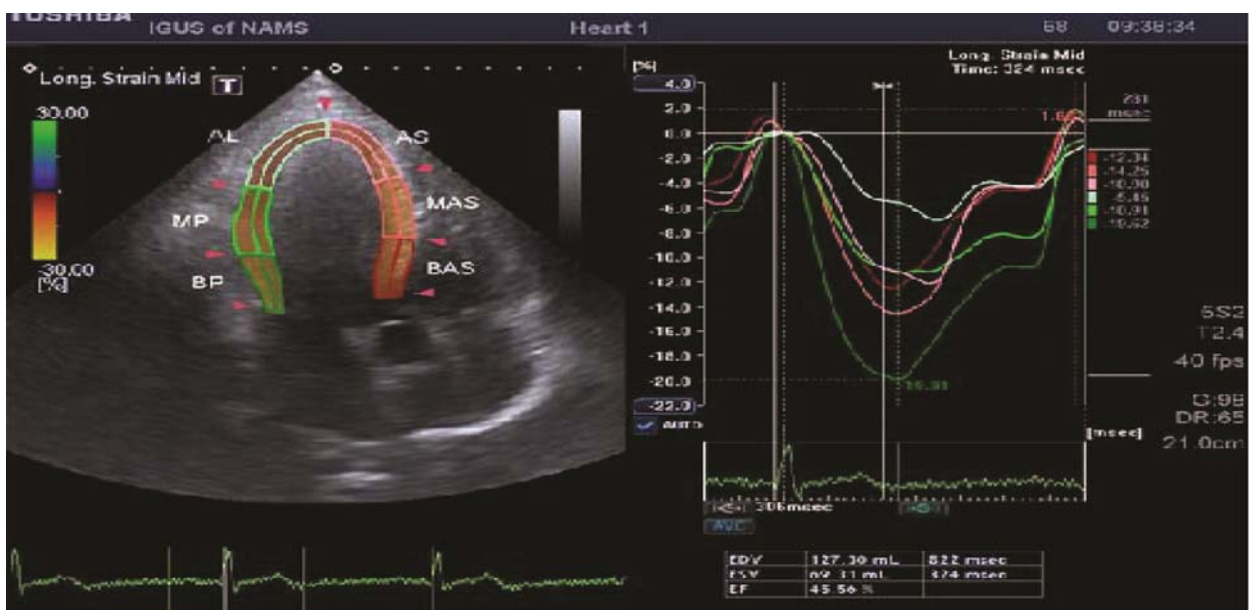


Рис. 3. Кривые продольного стрейна в апикальной трехкамерной позиции

наибольшее снижение продольного стрейна в сегменте AL (апикально-боковом) – (–5,45%) с поздним пиком постсистолического стрейна (признак ишемии), снижение продольного стрейна в сегментах перегородки и средне-заднем (–10–14%) – зоны кровоснабжения передней нисходящей и огибающей артерии.

На рис. 4 представлены кривые стрейна в апикальной двухкамерной позиции.

Локализация бассейнов коронарных артерий проведена на основании сегментарного деления левого желудочка с распределением коронарного кровоснабжения [5] (рис. 5).

Проведенный анализ продольной деформации выявил снижение глобального продольного стрейна – (–13,08%), значительное локальное снижение сегментарного стрейна в апикально-боковой области ЛЖ – (–6%).

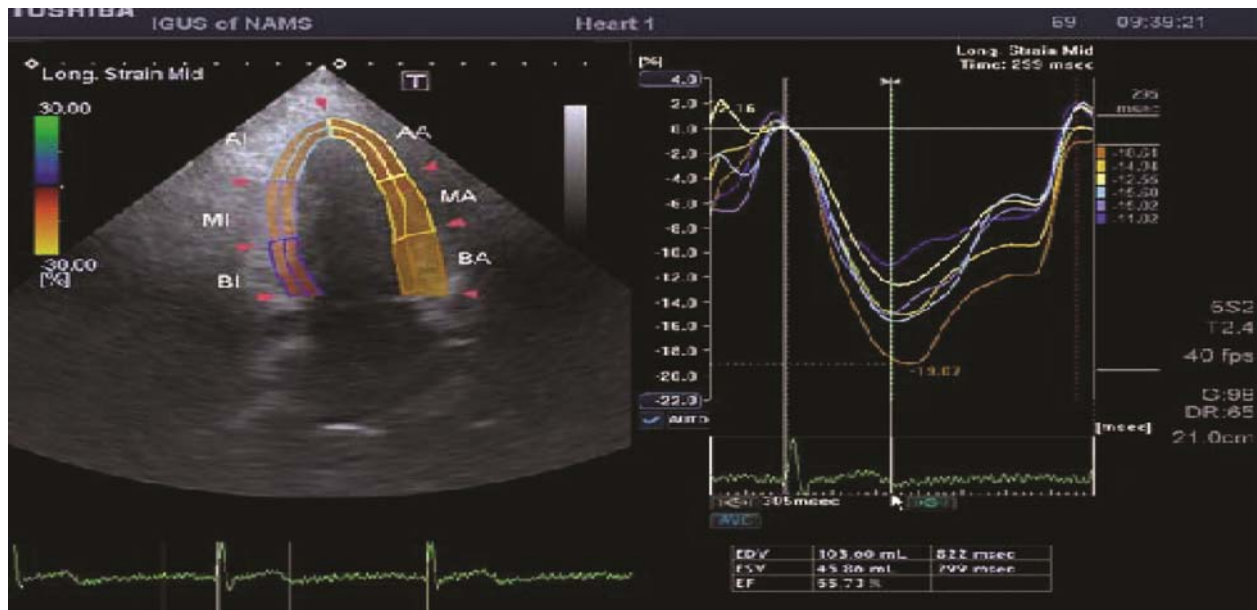


Рис. 4. Кривые продольного стрейна в апикальной двухкамерной позиции

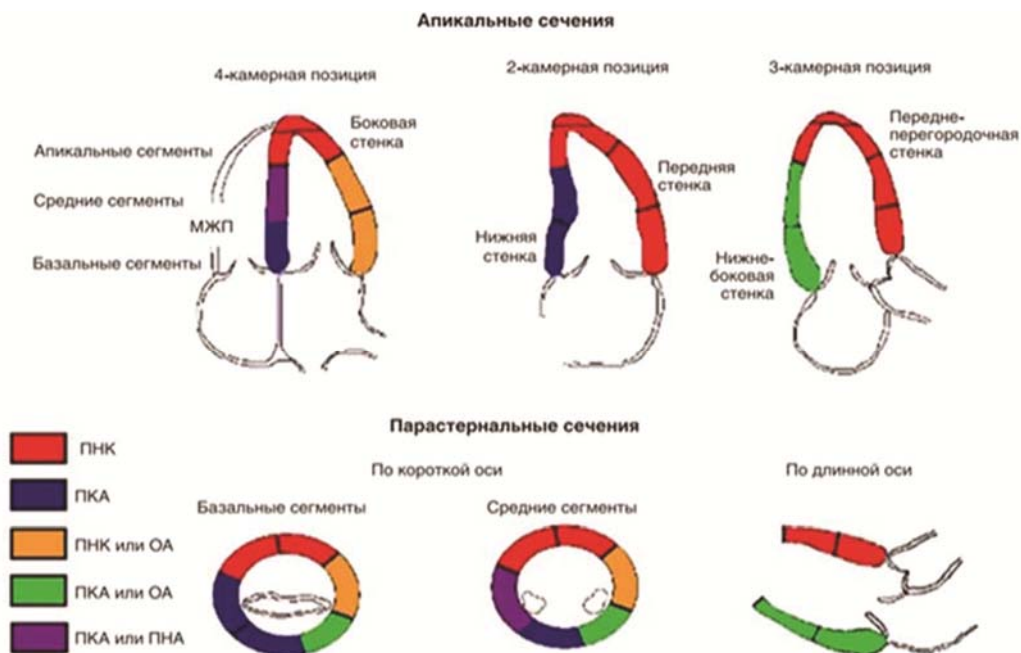


Рис. 5. Схема 17-сегментарного деления левого желудочка с распределением коронарного кровоснабжения. МЖП-межжелудочковая перегородка, ОА-огибающая артерия, ПКА-правая коронарная артерия, ПНА-передняя нисходящая артерия

В этот же день 19.01.2018 проведена коронарография (рис. 6) – стеноз в стволе ЛКА 40%, стеноз в г. intermedia 90%, стеноз в OM2 50%. Аневризматическое расширение проксимальной части ПМЖВ с некоторым замедлением кровотока в этой зоне.

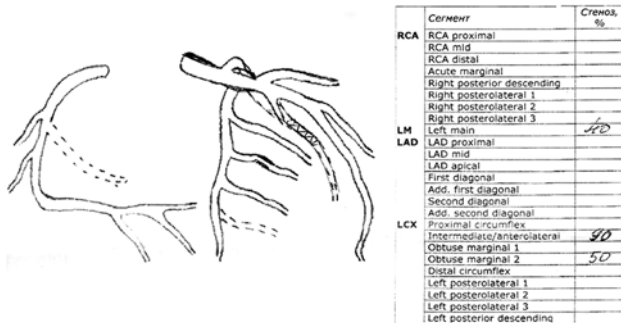


Рис. 6. Схема коронарографии пациента П

19.01.18 выполнено стентирование г. Intermedia стентом с лекарственным покрытием Terumo Ultimaster 2,25x24 мм.

19.01.2018 пациент переведен в Институт терапии. Последующий период протекал без особенностей. Проведено лечение: рамиприл 5 мг/сут, бриланта 90 мг 2 раза в сутки, аспирин-кардио 100 мг, бисопролол 5 мг в сутки, роксера 40 мг в сутки, пантопразол 40 мг в сутки.

На зарегистрированной 1.02.2018 ЭКГ (рис. 7) – синусовый ритм, патологический зубец QS, подъем сегмента ST и отрицательный зубец T в отведении avL, зубец QS в отведении V2 – эволюция передне-базально-бокового инфаркта миокарда.

Был выставлен окончательный диагноз: ИБС. Острый (18.01.2018) передний-базально-боковой инфаркт миокарда с зубцом Q. Стенозирующий

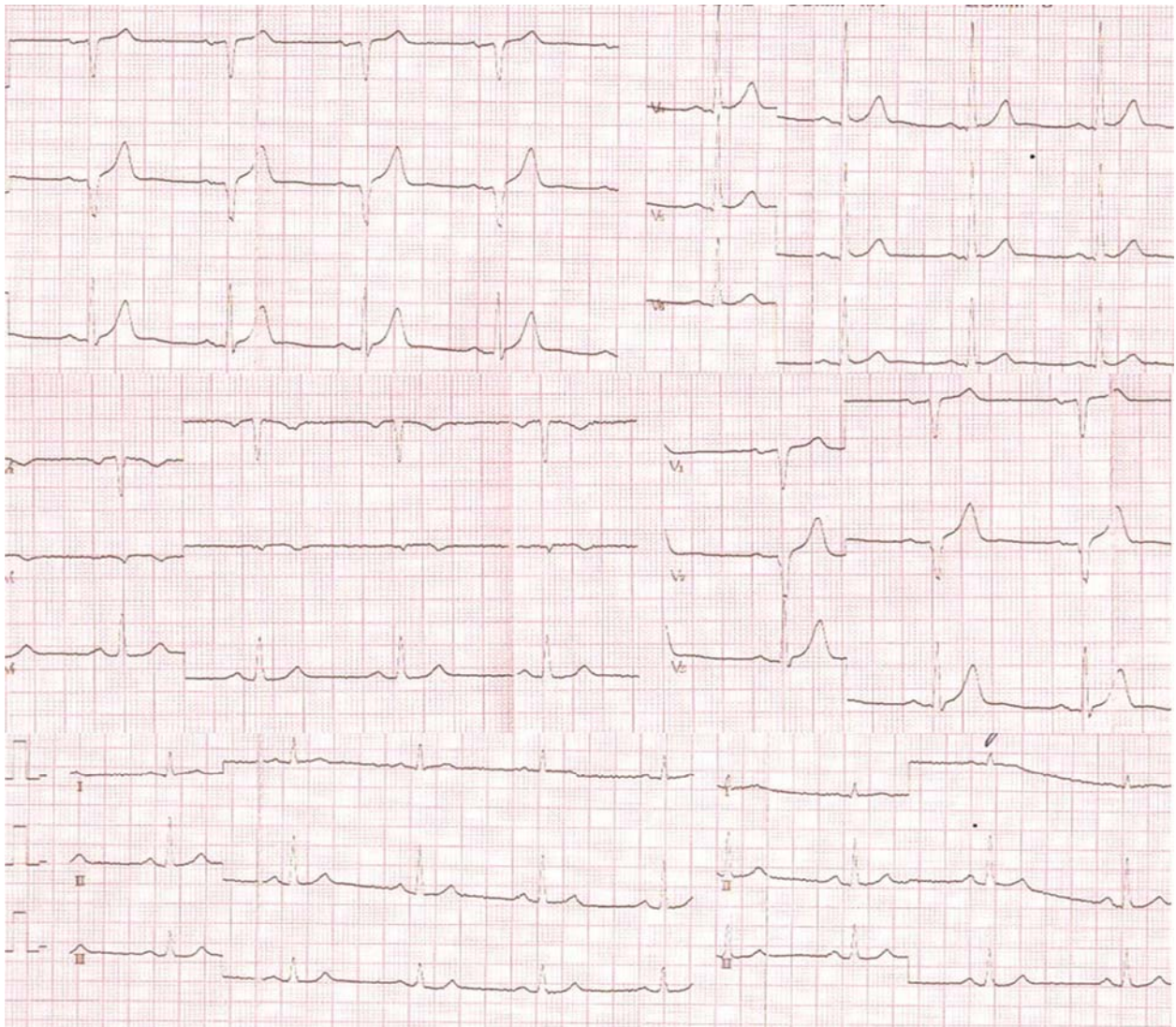


Рис. 7. ЭКГ 1.02.2018.

коронаросклероз (КГ от 18.01.2018). Стентирование г. intermedia (18.01.2018). Гипертоническая болезнь III ст., 2 степень. Риск высокий. СН II А ст., ФК II по NYHA. СН по Killip I кл. Ожирение I ст.

Заключення. Таким образом, в представленной ситуации неотложной диагностики, стрейн-эхокардиография позволила заподозрить значимое поражение в бассейне огибающей артерии

(апикально-боковой сегмент левого желудочка), также у пациента было выявлено снижение глобального продольного стрейна, несмотря на значение фракции выброса левого желудочка в пределах нормы. Последующая коронарография позволила подтвердить диагноз инфаркта миокарда в бассейне огибающей артерии и провести стентирование инфарктзависимой артерии.

References

1. Nikiforov VS, Nikishchenkova YuV. Sovremennye vozmozhnosti speckle tracking ekhokardiografii v klinicheskoy praktike. *Natsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2017; 13(2): 248-55. [Russian]
2. Parkhomenko AN, Lutay YaM, Stepura AA, Yrkyn OY. Novyy marker rannego remodelirovaniya serdtsa u bolnykh ostrym ynfarktomyokarda s elevatsiyey segmenta ST. *Medytsyna neotlozhnykh sostoyaniy*. 2014; 3: 11–8. [Russian]
3. Tseluyko VY, Kynoshenko KYu, Myshchuk NE. Otsenka deformatsyy myokarda levogo zheludochka v klinicheskoy praktike. *Farmakoterapiya*. 2014; 9(185): 52-6. [Russian]
4. Biering-Sørensen T, Jensen JS, Pedersen SH, Galatius S, Fritz-Hansen T, Bech J, et al. Regional Longitudinal Myocardial Deformation Provides Incremental Prognostic Information in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLoS ONE*. 2016; 11(6): 101-16. e0158280. PMID: 27348525. PMCID: PMC4922592. DOI: 10.1371/journal.pone.0158280
5. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging*. 2017; 18(12): 1301–10. PMID: 29045589. DOI: 10.1093/ehjci/jex244
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87-165. PMID: 30165437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
7. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 267–315. PMID: 26320110. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
8. Shetye A, Nazir S, Squire IB, McCann GP. Global myocardial strain assessment by different imaging modalities to predict outcomes after ST-elevation myocardial infarction: A systematic review. *World J Cardiol*. 2015; 7(12): 948-60. PMID: 26730301. PMCID: PMC4691822. DOI: 10.4330/wjc.v7.i12.948

УДК 616.127-005.8-071

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВИКОРИСТАННЯ ПАРАМЕТРІВ ПОЗДОВЖНЬОЇ ДЕФОРМАЦІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

Копиця М. П., Титаренко Н. В., Суманова І. А., Гончарь О. В., Родіонова Ю. В., Кобець А. В., Кутя І. М., Аболмасов О. М.

Резюме. Спекл-трекінг ехокардіографія – це перспективна сучасна ультразвукова методика, яка дозволяє визначити деформацію міокарда, та застосовується для оцінки функції та діагностики ішемії сегментів міокарда, прогнозу при захворюваннях серцево-судинної системи, для відбору пацієнтів для проведення серцевої ресинхронізуючої терапії, також для оцінки кардіотоксичності препаратів в онкології.

В основі методики лежить відстеження траєкторій руху (tracking) під час серцевого циклу акустичних маркерів міокарда (speckle) у сірошкальному двовимірному ультразвуковому зображенні. Раннє розтягнення і наявність піків постсістолічного стрейну у певних сегментах лівого шлуночка може вказувати на ішемію міокарда в цій зоні. Характерне зниження глобального поздовжнього стрейну на діаграмі «бичаче око» дозволяє визначити басейн ураженої коронарної артерії при інфаркті міокарда. Сплощена крива стрейну з низьким максимальним значенням свідчить про наявність рубцевої тканини. В теперішній час визначення глобального поздовжнього стрейну введено до стандартів ультразвукової діагностики серця. В цій статті представлено клінічний випадок гострого інфаркту міокарда, котрий демонструє діагностичну цінність використання спекл-трекінг ехокардіографії в клінічній практиці у доповнення до стандартного протоколу обстеження. В представленій клінічній ситуації невідкладної діагностики стрейн-ехокардіографія дозволила запідозрити значуще ураження у басейні огинаючої артерії (апикально-

боковий сегмент лівого шлуночка), також у пацієнта було виявлено зниження глобального поздовжнього стрейна, незважаючи на значення фракції викиду лівого шлуночка в межах норми. Наступна коронарографія дозволила підтвердити діагноз інфаркту міокарда в басейні огинаючої артерії та провести стентування інфаркт-залежної артерії.

Ключові слова: спекл-трекінг-ехокардіографія, глобальний поздовжній стрейн, гострий інфаркт міокарда.

UDC 616.127-005.8-071

Using Myocardial Strain in Acute Myocardial Infarction: a Clinical Case

Kopytsya M. P., Tytarenko N. V., Sumanova I. A., Honchar O. V., Rodionova Yu. V., Kobets A. V., Kutya I. M., Abolmasov O. M.

Abstract. Ischemic heart disease is the most common cause of death worldwide and its frequency is increasing. Myocardial infarction is one of the main causes of death in structure of cardiovascular mortality.

Speckle-tracking echocardiography is the new modern important perspective ultrasound diagnostic method that allows determining myocardial deformation. This method is used to diagnose the myocardial ischemia and to evaluate the myocardial function and prognosis of cardiovascular diseases and it is also useful in selecting patients for cardiac resynchronization therapy.

Speckle-tracking echocardiography is non-invasive, useful, actual and relatively fast implemented technique, that has high diagnostic value which does not depend on the angle of scanning as tissue doppler echocardiography, but it requires high training of doctor to detect and evaluate damaged myocardial area.

Speckle tracking echocardiography allows assessing structural changes in the myocardium. It is based on tracking the separate acoustic markers' within the myocardium areas (speckles) trajectories in two-dimensional or three-dimensional gray-scale ultrasound image during the cardiac cycle.

This method expands diagnostic capabilities of standard methods of investigation of patients with cardiovascular diseases, especially for patients with coronary artery lesions.

Most studied parameter of speckle tracking echocardiography is global longitudinal strain that reflects function of subendocardial myocardial fibers, which are the most sensitive to the development of myocardial ischemia. Normal values of global longitudinal strain varied from – 15.9% to – 22.1% (mean – 19.7%). Today the definition of the global longitudinal strain is added in the echocardiography standards.

Early myocardial stretching and the presence of post-systolic peaks in investigated segments of left ventricle may indicate myocardial ischemia in damaged area. The decreasing parameters of the global longitudinal strain in the "bull's-eye" diagram makes possible to determine the infarct-related coronary artery. Flattened strain curve with low maximal value may indicate the presence of scar tissue. It may be useful for detecting patients with reduced blood flow who suffers from multi-vessel coronary lesion.

Recent studies have proven that global longitudinal strain can be the predictor of major cardiac events (mortality from all causes, recurrent myocardial infarction, hospitalization due to acute heart failure, need for repeat revascularization, stroke, etc.) or pathological remodeling of the left ventricle, essential marker of negative prognosis.

The trials demonstrate the evidence that reduced longitudinal segmental strain in the anterioseptal and inferior segments of left ventricular is independent predictor of the development of death, recurrent myocardial infarction or heart failure. Patients with myocardial infarction with decreased global longitudinal strain had higher risk for mortality, ventricular arrhythmias and heart failure.

This article presents the clinical case of acute myocardial infarction, demonstrating the diagnostic value of using speckle-tracking echocardiography in clinical practice in addition to the standard diagnostic protocol as the method that may help to determine further tactics of diagnostics and treatment.

Keywords: speckle tracking echocardiography, global longitudinal strain, acute myocardial infarction.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.136

УДК 613.33-002.2-008.87+616.361

Короленко Р. Н.¹, Авраменко А. А.²

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

¹4-я городская больница, Николаев, Украина

²Черноморский национальный университет имени Петра Могилы, Николаев, Украина

aaahelic@gmail.com

В статье рассмотрен вопрос изучения частоты выявления активной формы хеликобактерной инфекции у больных хроническим неатрофическим гастритом с различными формами дискинезии желчевыводящих путей. Были проанализированы частота выявления и степень обсеменения слизистой желудка активной формой хеликобактерной инфекции у 62-х больных хроническим неатрофическим гастритом с различными формами дискинезии желчевыводящих путей – по гипотоническому гипокинетическому типу и по гипертоническому гиперкинетическому типу. В группе из 32-х больных с дискинезией желчевыводящих путей по гипотоническому гипокинетическому типу частота выявления активной формы хеликобактерной инфекции составило 30% при степени обсеменения (+), в то время как в группе из 30-ти больных с дискинезией желчевыводящих путей по гипертоническому гиперкинетическому типу частота выявления активной формы хеликобактерной инфекции составило 100% при степени обсеменения (++) – (+++). Было установлено, что при дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому гипокинетическому типу в антральном отделе желудка отсутствует активная форма хеликобактерной инфекции. Снижение концентрации активной формы хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка при дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому гипокинетическому типу обусловлено более частыми (в 6,5 раз) дуоденогастральными рефлюксами, чем при дискинезии желчевыводящих путей по гипертоническому гиперкинетическому типу. Снижение концентрации активной формы хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка при дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому гипокинетическому типу снижает риск язвообразования у больных хроническим неатрофическим гастритом. Перспективой дальнейших исследований является

изучение степени обсеменения активными формами НР-инфекции слизистой желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом с сохранённой функцией жёлчного пузыря.

Ключевые слова: хронический неатрофический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому гипокинетическому типу, дискинезия желчевыводящих путей по гипертоническому гиперкинетическому типу.

Введение. На развитие хронического хеликобактериоза, который при определённых обстоятельствах переходит в деструктивную форму, называемую язвенной болезнью, влияют различные факторы [3]. Все факторы, влияющие на развитие хронического неатрофического гастрита, характеризуются одним общим свойством – влиянием на активную форму хеликобактерной инфекции (НР): как для факторов, убивающих эту форму (антибиотики, препараты висмута) [7–11, 15–21], так и для факторов, переводящих активную форму бактерии в неактивную (коккообразную) форму (ингибиторы протонной помпы) [6, 12, 14]. Одним из факторов, влияющим на активную форму НР-инфекции, является заброс желчи [1, 13], однако при проведении научного поиска было выяснено, что в базах научной информации (Кокрановский Фонд и MedLine) отсутствуют данные о влиянии различных форм дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) на этот процесс, что и стало поводом для проведения исследования данного вопроса.

Цель исследования – изучить частоту выявления активной формы хеликобактерной инфекции у больных хроническим неатрофическим гастритом с различными формами дискинезии желчевыводящих путей.

Материалы и методы исследования. На базе клинического отдела проблемной лаборатории по вопросам хронического хеликобактериоза

Черноморського національного університету імені Петра Могили і функціональної діагностики 4-ої лікарни міста Николаєва було комплексно обстежено 62 хворих хронічним неатрофічним гастритом з різними формами ДЖВП. Першу групу склали 32 хворих з ДЖВП по гіпотонічному гіпокінетичному типу, другу – 30 хворих з ДЖВП по гіпертонічному гіперкінетичному типу. Мужчин було 41 особа (66,1%), жінок – 21 особа (33,9%).

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицині (від 04.04.1997 р.), Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень з участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Письмове інформоване згоду було одержано у кожного учасника дослідження і прийняті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Комплексне обстеження включало: поетапну внутрішньогрудну рН – метрію за методикою Чорнобрового В. Н., езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) за загальноприйнятою методикою, подвійне тестування на НР: тест на уреазну активність і мікроскопіювання фарбованих за Гимза мазків відтисків, матеріал для яких брався в час проведення ендоскопії з 4-х топографічних зон: з середньої треті антрального відділу і тіла шлунка по великій і малій кривизні за розробленою нами методикою, яка дозволяє визначати і наявність внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції, а також гистологічні дослідження слизової шлунка, матеріал для яких брався з тих же зон, за загальноприйнятою методикою з урахуванням останніх класифікацій [2, 5].

Послідовність обстеження: після збору анамнезу хворим проводилась рН-метрія, а після – ЕГДС з заборою біопсійного матеріалу для проведення тестування на НР і гистологічних досліджень слизової шлунка. Дослідження проводилось вранці, натощак, через 12-14 годин після останнього прийому їжі. Після проведення комплексного обстеження хворі проходили УЗД з їди навантажувкою за загальноприйнятою методикою [4]. Результати УЗД стали основою для поділу пацієнтів на групи. Отримані дані були оброблені статистично з використанням *t*-критерію Стюдента з визначенням середніх величин (*M*) і оцінкою ймовірності відхилень (*m*). Зміни вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$. Статистичні розрахунки виконувалися з використанням електронних таблиць Excel для Microsoft Office.

Результати досліджень і їх обговорення.

Дані, отримані при проведенні рН-метрії, відображені в таблиці 1.

Таблиця 1 – Рівень кислотності у хворих хронічним неатрофічним гастритом з різними формами ДЖВП

Рівень кислотності	Частота виявлених різних рівнів кислотності у хворих хронічним неатрофічним гастритом з різними формами ДЖВП			
	1-я група		2-я група	
	Кількість осіб (<i>n</i> = 32)	%	Кількість осіб (<i>n</i> = 30)	%
Гіперацидність виражена	–	0	2	6,7
Гіперацидність помірна	1	3,1	7	23,3
Нормацидність	5	15,6	10	33,3
Гіпоацидність помірна	11	34,4	9	30
Гіпоацидність виражена	15	46,9	2	6,7
Ацидність	0	0	0	0

Примітка: *n* – кількість досліджень.

При аналізі даних по рівню кислотності можна відзначити переважає гіпоацидність (81,3%) над нормацидністю і гіперацидністю (18,7%) у пацієнтів 1-ї групи, в той час як у 2-ї групі виявляється гіпоацидність складала 36,7%, а нормацидності і гіперацидності – 62,3%.

При проведенні ЕГДС у пацієнтів 1-ї групи активний язвенний процес не був виявлений як в шлунку, так і в дванадцятипалої кишці, однак у 2-х (6,3%) пацієнтів були виявлені прояви перенесеного в минуле язв шлунка дванадцятипалої кишці в формі рубцевої деформації різної ступеня вираженості. У 13-ти пацієнтів (40,6%) в порожнині шлунка було виявлено наявність жовчі.

При проведенні ЕГДС у пацієнтів 2-ї групи у 4-х (13,3%) пацієнтів в дванадцятипалої кишці був виявлений активний язвенний процес, у 11-ти (36,7%) пацієнтів були виявлені прояви перенесеного в минуле язв шлунка дванадцятипалої кишці в формі рубцевої деформації різної ступеня вираженості. У 2-х пацієнтів (6,7%) в порожнині шлунка було виявлено наявність жовчі.

При аналізі даних гистологічних досліджень у всіх хворих в 100% випадків було підтверджено наявність хронічного неатрофічного

гастрита как в активной, так и в неактивной стадии разной степени выраженности.

При тестировании на НР выявление активной формы хеликобактерной инфекции в разных группах была различной. Данные по выявлению и степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по топографическим зонам желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом с различными формами ДЖВП представлены в **таблицах 2, 3**.

При сравнительном анализе данных по средней степени обсеменения активной формой НР-инфекцией слизистой желудка по топографическим зонам у обследованных больных 2-ой группы степень обсеменения было достоверно выше во всех зонах, чем у пациентов 1-ой группы ($p < 0,05$), в то время как при сравнительном анализе данных по средней степени обсеменения активной формой НР-инфекцией слизистой желудка по топографическим зонам внутри самой 2-ой группы достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Данные результаты объяснимы с точки зрения влияния желчи (особенно дезоксихолевой и хено-дезоксихолевой кислот) и панкреатического сока, которые попадают при дуодено-гастральном рефлюксе в желудок, на активную форму НР-инфекции [11]. При нарушении сократительной функции жёлчного пузыря в виде гипотонии желчь и панкреатический сок поступают в двенадцатиперстную кишку с опозданием, что приводит к нарушению антродуоденальной координации и формированию

дуодено-гастрального рефлюкса [3]. НР-инфекция при этом переходит в неактивную (коккообразную) форму, которая, в отличие от активной формы, не может фиксироваться на слизистой и быстро смывается во время приёма пищи и за счёт перистальтической волны в кишечник, и особенно – со слизистой антрального отдела вследствие его более гладкого рельефа. В теле желудка, где слизистая из-за складчатости более рельефная, неактивные формы менее подвержены процессу смывания, а активные формы больше защищены от влияния рефлюкса, особенно по малой кривизне, где контакт с желчью и панкреатическим соком наименьший [14]. Снижение концентрации активных форм на слизистой желудка приводит к уменьшению концентрации остаточного аммиака (ОА) в полости желудка и снижает вероятность процесса язвообразования [3], что подтверждается нашими исследованиями.

Выводы

1. При дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому гипокинетическому типу в антральном отделе желудка отсутствует активная форма хеликобактерной инфекции.
2. Снижение концентрации активной формы хеликобактерной инфекции на слизистой желудка при дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому гипокинетическому типу обусловлено более частыми (в 6,5 раз) дуодено-гастральными рефлюксами, чем при дискинезии желчевыводящих путей по гипертоническому гиперкинетическому типу.

Таблица 2 – Частота выявления и степень обсеменения слизистой желудка активной формой НР-инфекции по топографическим зонам у больных хроническим неатрофическим гастритом с ДЖВП по гипотоническому гипокинетическому типу ($n = 32$)

Топографические зоны желудка	Частота выявления, %	Степень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по топографическим зонам желудка (+) / (M ± m)
1. Антральный отдел желудка, средняя треть, большая кривизна	0 (0%)	0
2. Антральный отдел желудка, средняя треть, малая кривизна	0(0%)	0
3. Тело желудка, средняя треть, большая кривизна	13 (43,3%)	0,91±0,38
4. Тело желудка, средняя треть, малая кривизна	28 (87,5%)	1,11±0,53

Примечание: n – количество исследований.

Таблица 3 – Частота выявления и степень обсеменения слизистой желудка активной формой НР-инфекции по топографическим зонам у больных хроническим неатрофическим гастритом с ДЖВП по гипертоническому гиперкинетическому типу ($n = 30$)

Топографические зоны желудка	Частота выявления, %	Степень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по топографическим зонам желудка (+) / (M ± m)
1. Антральный отдел желудка, средняя треть, большая кривизна	30 (100%)	2,41 ± 0,29
2. Антральный отдел желудка, средняя треть, малая кривизна	30 (100%)	2,65 ± 0,24
3. Тело желудка, средняя треть, большая кривизна	30 (100%)	2,71 ± 0,18
4. Тело желудка, средняя треть, малая кривизна	30 (100%)	2,82 ± 0,13

Примечание: n – количество исследований.

3. Снижение концентрации активной формы хеликобактерной инфекции на слизистой желудка при дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому гипокинетическому типу снижает риск язвообразования у больных хроническим неатрофическим гастритом.

Перспективой дальнейших исследований является изучение степени обсеменения активными формами НР-инфекции слизистой желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом с сохранённой функцией жёлчного пузыря.

References

1. Avramenko AA. Vliyanie duodenogastralnogo refluksa na chastotu vyavleniya aktivnykh form helikobakternoj infekcii na slizistoy raznykh zon zheludka u bolnykh hronicheskim neatroficheskim gastritom. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*. 2015; 1(51): 18-21. [Russian]
2. Avramenko AA. Dostovernost stol-testa pri testirovanii bolnykh khronicheskim khelikobakteriozom pri nalichii aktivnykh i neaktivnykh form khelikobakternoj infektsii na slizistoy obolochke zheludka. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 3(77): 22–6. [Russian]
3. Avramenko AA, Gozhenko AI, Goydyk VS, editors. *Yazvennaya bolezni (ocherki klinicheskoy patofiziologii)*. Odessa: OOO «RA «ART-V»; 2008. 304 s. [Russian]
4. Dergachyov AI, Kotlyarov PM, editors. *Abdominalnaya ehografiya: spravochnik*. M: ElikoKom; 2005. 352 s. [Russian]
5. Kímakovich VY, Nikishaev VI, editors. *Yendoskopiya travnogo kanalu. Norma, patologiya, suchasni klasifikatsiyi*. Lviv: Vidavnistvo Meditsina Svítu; 2008. 208 s. [Ukrainian]
6. Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Prichiny neeffektivnosti antigelikobakternoj terapii. *RZhGGK*. 2013; 6: 62-72. [Russian]
7. Minushkin ON, Zverkov IV, Barkalova YuB. Opyt provedeniya eradikatsionnogo lecheniya (posledovatel'naya shema) yazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki. *Meditsinskij alfavit*. 2016; 34(297): 50–2. [Russian]
8. Nikiforova YaV, Tolstova TN, Cherelyuk NI. Osnovnye polozheniya Soglasitel'noj konferentsii po diagnostike i lecheniyu *Helicobacter pylori* - Maastricht V. *Suchasna gastroenterologiya*. 2016; 6(92): 119–33. [Russian]
9. Pimanov SI, Silivonchik NN, editors. *Funktsionalnye zheludochno-kishechnye rasstrojstva: Rimskij IV konsensus: posobie dlya vrachej*. Vitebsk: VGMU, 2016. 190 s. [Russian]
10. Fadeenko GD, Nikiforova YaV. Vliyanie kolloidnogo subcitrata vismuta na etiopatogenez hronicheskogo gastrita: novyy vitok izucheniya davnej problemy. *Suchasna gastroenterologiya*. 2015; 6(86): 74-81. [Russian]
11. Harchenko NV, Tkach SM, editors. *Gastroenterologiya v voprosah i otvetah*. K: OOO «Doktor-Media-Grupp»; 2016. 36 s. [Russian]
12. Cimmerman YaS. Problema rastushej rezistentnosti mikroorganizmov k antibakterialnoj terapii i perspektivy eradikatsii *Helicobacter pylori*. *Klinicheskaya medicina*. 2013; 6: 14-20. [Russian]
13. Cyrkunov AV, Tarasov VV, Savickij SE. Rol bakterij roda *Helicobacter* pri zabolevaniyah pecheni i zhelchevyvodyashih putej (obzor literatury). *Zhurnal GGMU*. 2005; 1: 13-20. [Russian]
14. Avramenko AO. The effect of proton pump inhibitors on formation of inactive (coccoid) forms of *H. pylori* infection. *Clinical Pharmacy*. 2013; 4: 15–7.
15. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(2): 212–39. PMID: 28071659. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
16. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016; 151(1): 51–69. PMID: 27102658. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006
17. Graham DY, Laine L. Toronto H. pylori Consensus Recommendations in Context. *Gastroenterology*. 2016; 151(1): 9–12. PMID: 27215659. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.05.009
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66(1): 6–30. PMID: 27707777. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
19. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. American College of Gastroenterology and Canadian Association of Gastroenterology guidelines on the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(7): 988–1013. PMID: 28631728. DOI: 10.1038/ajg.2017.154
20. Stanghellini V, Chan F, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1380–92. PMID: 27147122. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
21. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353–67. PMID: 26187502. PMID: PMC4552923. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252

УДК 613.33-002.2-008.87+616.361

**ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ АКТИВНОЇ ФОРМИ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕАТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ
ДИСКІНЕЗІЇ ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ**

Короленко Р. М., Авраменко А. О.

Резюме. У статті розглянуто питання вивчення частоти активної форми хелікобактерної інфекції у хворих хронічним неатрофічним гастритом з різними формами дискінезії жовчовивідних шляхів. Було проаналізовано частоту виявлення і ступінь обсіменіння слизової шлунка активною формою гелікобактерної інфекції у 62-х хворих на хронічний неатрофічний гастрит з різними формами дискінезії жовчовивідних шляхів – за гіпотонічним гіпокінетичним типом і за гіпертонічним гіперкінетичним типом. У групі з 32-х хворих з дискінезією жовчовивідних шляхів за гіпотонічним гіпокінетичним типом частота виявлення активної форми гелікобактерної інфекції склало 30% при ступені обсіменіння (+), в той час як в групі з 30-ти хворих з дискінезією жовчовивідних шляхів за гіпертонічним гіперкінетичним типом частота виявлення активної форми гелікобактерної інфекції склало 100% при ступені обсіменіння (++) – (+++). Було встановлено, що при дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпотонічним гіпокінетичним типом в антральному відділі шлунка відсутня активна форма хелікобактерної інфекції. Зниження концентрації активної форми хелікобактерної інфекції на слизовій оболонці шлунка при дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпотонічним гіпокінетичним типом обумовлено більш частими (в 6,5 разів) дуоденогастральними рефлюксами, ніж при дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпертонічним гіперкінетичним типом. Зниження концентрації активної форми хелікобактерної інфекції на слизовій оболонці шлунка при дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпотонічним гіпокінетичним типом знижує ризик виразкоутворення у хворих на хронічний неатрофічний гастрит. Перспективою подальших досліджень є вивчення ступеня обсіменіння активними формами хелікобактерної інфекції слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний неатрофічний гастрит зі збереженою функцією жовчного міхура.

Ключові слова: хронічний неатрофічний гастрит, дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпотонічним гіпокінетичним типом, дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпертонічним гіперкінетичним типом.

UDC 613.33-002.2-008.87+616.361

**Frequency of Determining the Active Forms of Helicobacter Infection
in Patients with Chronic Non-Throphic Gastritis
with Various Forms of Biliary Dyskinesia**

Korolenko R. N., Avramenko A. A.

Abstract. The development of chronic Helicobacter pylori is affected by various factors that are characterized by a common property, i.e. the effect on the active form of Helicobacter pylori infection: both for factors that kill this form (antibiotics, bismuth preparations) and for factors that convert the active form of the bacterium into an inactive form (proton pump inhibitors). One of these factors is the reflux of bile but there are no data on the effect of various forms of biliary dyskinesia on this process.

Material and methods. On the basis of the clinical department of the problem laboratory for chronic Helicobacter pylori of Petro Mohyla Black Sea National University and the functional diagnostics of the hospital number 4 in Mykolaiv, 32 patients with biliary dyskinesia with hypotonic hypokinetic type and 30 patients with biliary dyskinesia with hypertonic hyperkinetic type were comprehensively examined. The age of patients ranged from 22 to 53 years. There were 41 men (66.1%), 21 women (33.9%). The complex examination included: step-by-step intragastric pH-metry, esophagogastroduodenoscopy according to the standard procedure, double testing for Helicobacter pylori: urease activity test and microscopy of Giems-stained smear-prints, material for which was taken during endoscopy from 4 topographic zones, and histological examination of the gastric mucosa. After conducting a comprehensive survey we performed ultrasound examination with food load.

Results and discussion. When analyzing the data on the level of acidity, we noted the predominance of hypoacidity (81.3%) in patients of the 1st group, in the 2nd group it was normacidity and hyperacidity (62.3%). When performing esophagogastroduodenoscopy in patients of the 1st group, the active ulcerative process was absent, 2 (6.3%) patients had cicatricial deformity in the duodenal bulb, and 13 patients (40.6%) had bile in the stomach cavity. In 4 patients (13.3%) of the 2nd group we detected an active ulcerative process in the duodenum, in 11 (36.7%) patients we recorded cicatricial deformity, and in 2 patients (6.7%) bile was present in the stomach cavity. In all patients in 100% of cases the presence of chronic non-atrophic gastritis was confirmed in both active and inactive stages. When testing for the identification of the active form of Helicobacter pylori infection in the 1st group in the antrum, this form was absent; in the body of the stomach in the greater curvature was

present in 13 (43.3%), in the minor curvature was in 28 (87.5%) cases at a concentration of (+). In the 2nd group, the active form was present in all zones in 100% of cases at a concentration of (++) – (+++).

Conclusions. These results are explainable from the point of view of the influence of bile and pancreatic juice, which fall during gastric duodeno-gastric reflux, on the active form of *Helicobacter pylori*. If the contractile function of the gallbladder is impaired as hypotonia, bile and pancreatic juice enter the duodenum late, which leads to a violation of antroduodenal coordination and the formation of duodenal-gastric reflux. In this case, *Helicobacter pylori* infection becomes inactive, which cannot be fixed on the mucous membrane and is quickly washed away from the antrum mucosa in the intestine. In the body of the stomach, where the mucous due to folding is more prominent, inactive forms are less susceptible to the washing process, and active forms are more protected from the effects of reflux, especially along the lesser curvature, where contact with bile and pancreatic juice is the smallest. The decrease in the concentration of active forms on the gastric mucosa leads to a decrease in the concentration of residual ammonia in the cavity of the stomach and reduces the likelihood of the process of ulceration.

Keywords: chronic non-atrophic gastritis, biliary dyskinesia with hypotonic hypokinetic type, biliary dyskinesia with hypertonic hyperkinetic type.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.142

УДК 616.12/.14-008-056.257-001-031.14-083.98

Кучерявченко В. В.

ДИНАМІКА ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ І МАРКЕРІВ РАБДОМІОЛІЗУ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПІДВИЩЕНИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА ПРИ ПОЛІТРАВМІ

Харківський національний медичний університет, Україна

vvk33@ukr.net

Відомо, що вже через декілька хвилин після отримання політравми в організмі розвиваються загальні нейроендокринні реакції, а саме стимуляція симпатно-адреналової, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а також ренин-ангіотензин-альдостеронового механізму, що направлені на підтримку загального об'єму циркулюючої крові і функцій серцево-судинної системи на рівні забезпечення адекватної перфузії тканин. Дослідження міоспецифічних маркерів, а також ферментів є невід'ємною частиною у визначенні клініко-патогенетичних аспектів перебігу травматичної хвороби у хворих з підвищеним індексом маси тіла. Тому метою нашої роботи був аналіз динаміки ферментативної активності і маркерів рабдоміолізу у постраждалих з підвищеним індексом маси тіла при політравмі. У 224 хворих з політравмою з різною стартовою цифрою індексом маси тіла в період 1 доба – 1 рік з моменту отримання ушкоджень було проведено дослідження рівня лактатдегідрогенази, лактатдегідрогенази-1, креатинфосфокінази, МВ-фракції креатинфосфокінази та міоглобіну у сироватці.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що політравма призводить до вираженої гіперферментемії, в тому числі і у хворих з підвищеним індексом маси тіла і тим більше, чим більшими є цифри індексу Кетле. Таким чином, травматична хвороба у таких пацієнтів супроводжується в тому числі й значним підвищенням активності сироваткових маркерів ушкодження м'язів протягом майже всього періоду спостереження. Можна стверджувати, що досліджувані нами показники – лактатдегідрогеназа, лактатдегідрогеназа-1, креатинфосфокіназа, МВ-фракція креатинфосфокінази, міоглобін – безпосередньо впливають на перебіг травматичної хвороби у хворих з підвищеним індексом маси тіла, ступінь виразності впливу яких за умов однорідності отриманих ушкоджень і однакового діапазону тяжкості їх за шкалою APACHE II залежить від індексом маси тіла на момент надходження пацієнтів до стаціонару.

Ключові слова: міоспецифічні маркери, травматична хвороби, хворі з підвищеним індексом маси тіла, рабдоміоліз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри 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. Відомо, що вже через декілька хвилин після отримання політравми в організмі розвиваються загальні нейроендокринні реакції, а саме стимуляція симпатно-адреналової, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а також ренин-ангіотензин-альдостеронового механізму, що направлені на підтримку загального об'єму циркулюючої крові і функцій серцево-судинної системи на рівні забезпечення адекватної перфузії тканин [1]. Дезінтеграція цих реакцій призводить до загибелі організму [2]. В свою чергу, тканини відповідають на ушкодження запальною реакцією з різноманітними біохімічними зсувами, що змінюють ферментативну активність тканин і середовищ, а також впливають на кисневе забезпечення тканин, в тому числі і міокарді [3]. Саме цьому, дослідження міоспецифічних маркерів, а також ферментів є невід'ємною частиною у визначенні клініко-патогенетичних аспектів перебігу травматичної хвороби (ТХ) у хворих з підвищеним індексом маси тіла (ПІМТ) [4].

Також доведено, що відповідно сучасним уявленням синдром поліорганної недостатності вважається як недостатність (дисфункція) багатьох систем органів і є значущою проблемою у хірургічних хворих в критичних станах, насамперед при політравмі і при ПІМТ. В останні роки вчені багатьох країн вивчають участь скелетних м'язів в цьому синдромі, враховуючи що м'язи складають близько 40% загальної маси тіла,

і надають виникненню рабдоміолізу статусу пускового фактору [5, 6].

Рабдоміоліз – це клініко-лабораторний синдром, який виникає в результаті ушкодження скелетних м'язів з виходом клітинного вмісту міоцитів у плазму з наступним розвитком ендотоксикозу. Основні групи ризику розвитку рабдоміолізу – пацієнти з ПІМТ, пацієнти, що постійно приймають препарати, що знижують рівень ліпідів у крові, пацієнти в післяопераційному періоді, насамперед тим більше, чим вище у них ІМТ, а також пацієнти з травматичними ушкодженнями [7, 8].

Тому метою даної роботи був аналіз динаміки ферментативної активності і маркерів рабдоміолізу у постраждалих з підвищеним індексом маси тіла при політравмі.

Матеріал та методи дослідження. У 224 хворих з політравмою з різною стартовою цифрою ІМТ в період 1 доба – 1 рік з моменту отримання ушкодження було проведено дослідження рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), лактатдегідрогенази-1 (ЛДГ-1), креатинфосфокінази (КФК), МВ-фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК) та міоглобіну (МГ) у сироватці крові досліджуваних хворих.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН 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.

Для обробки отриманих даних використовували методи параметричної статистики. Для можливості використання критерія Ст'юдента обчислювали критерій Фішера-Снедекора – відношення більшої дисперсії до меншої. Для з'ясування зв'язку між окремими параметрами застосовували кореляційний аналіз.

Результати дослідження. Динаміка змін ЛДГ у обстежених хворих представлена на **рисунку 1**.

Отже на момент надходження у всіх хворих поза залежністю від стартового ІМТ концентрація ЛДГ в крові вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала цифри контролю у 2,5 рази і складала $562,3 \pm 36,1$ Од/л, $572,7 \pm 45,1$ Од/л і $594,1 \pm 39,8$ Од/л в групах I, II і III відповідно. На 3-ю добу рівень ЛДГ дещо знизився, але ж все рівно вірогідно ($p < 0,05$) перевищував контрольні значення у 2 рази в кожній із груп хворих. В подальшому протягом раннього періоду ТХ цей показник поступово знижувався, але ж в крапках контролю, на 7-й і 14-й дні лікування все рівно вірогідно ($p < 0,05$) був вищим ніж контрольні

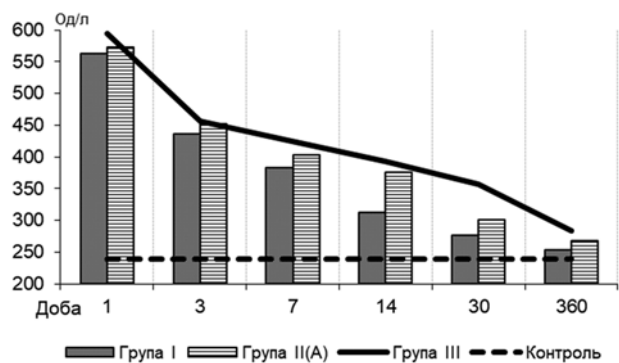


Рис. 1. Динаміка рівня ЛДГ в крові хворих з травматичною хворобою з ПІМТ

цифри у всіх групах постраждалих і складав в кінці другого тижня проведення інтенсивної терапії $312,1 \pm 16,4$ Од/л, $375,8 \pm 22,6$ Од/л і $392,3 \pm 18,1$ Од/л відповідно у пацієнтів I, II і III груп.

На 30-у добу спостереження вірогідне ($p < 0,05$), в 1,5 рази, перевищення концентрації ЛДГ в крові цифр контролю було лише в групах II і III, $300,8 \pm 22,4$ Од/л і $356,3 \pm 30,6$ Од/л відповідно, що також було в 1,2-1,5 разів меншим від стартових значень цього показника у даних групах хворих. В свою чергу, у пацієнтів групи I, $ІМТ \leq 29,9$, рівень ЛДГ через місяць після отримання ушкодження наблизився до контрольних цифр і складав $276,5 \pm 14,3$ Од/л. Через рік після отримання пацієнтами політравми концентрація ЛДГ в крові у постраждалих всіх груп вірогідно не відрізнялась не від стартових значень, не від контрольних цифр, але ж була у переважної кількості хворих була дещо більшою, і тим більше, чим вищим був ІМТ на момент надходження: в порівнянні з контролем $238,4 \pm 26,2$ Од/л в групі I на 360-у добу спостереження під час амбулаторного візиту показник ЛДГ складав $252,9 \pm 10,6$ Од/л, в групі II – $268,4 \pm 18,1$ Од/л і в групі III – $284,3 \pm 27,9$ Од/л.

Враховуючи, що найбільш патогенетично значущими щодо перебігу ТХ при політравмі у хворих з ПІМТ є така фракція ЛДГ, як ЛДГ-1, саме її й було обрано для подальшого спостереження над даними пацієнтами.

Отже відомо, що підвищення ЛДГ-1 найбільш характерно для поразок серця, нирок, селезінки, лейкоцитів і еритроцитів, проте в клінічній практиці воно найчастіше використовується для діагностики захворювань серця, в першу чергу інфаркту міокарда. Активність загальної ЛДГ і ЛДГ-1 наростає протягом перших 24–48 годин після інфаркту міокарда, досягає максимуму на 2–3-й день, зберігається високою протягом 5–10 днів і може бути використана для пізньої діагностики інфаркту. Зміни ЛДГ-1 спостерігаються не тільки при інфаркті

міокарда, але і при інших процесах, що супроводжуються пошкодженням міокарду, в тому числі при ішемії, впливі екстремально низьких або високих температур, голодуванні, зневодненні, дії бактеріальних токсинів або вірусів, при вживанні деяких лікарських засобів або впливі хімічних факторів, інтенсивних фізичних навантажень (марафонський біг).

Під час статистичного аналізу динаміка рівня ЛДГ-1 в крові хворих всіх трьох груп були визначені зміни, ідентичні змінам загальної ЛДГ. Отже на момент надходження у всіх хворих поза залежністю від стартового ІМТ концентрація ЛДГ-1 в крові вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала цифри контролю в групі I у 1,3 рази, що складало $194,4 \pm 12,1$ Од/л, в групах II і III у 2,2 рази, $314,6 \pm 10,2$ Од/л і $317,3 \pm 17,8$ Од/л відповідно (рис. 2).

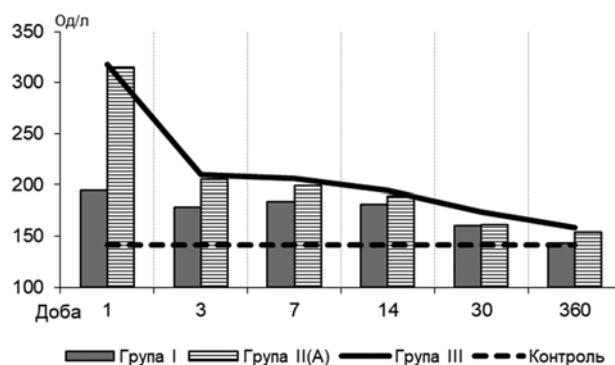


Рис. 2. Динаміка рівня ЛДГ-1 в крові хворих з травматичною хворобою з ПІМТ

Протягом перших двох тижнів перебування у стаціонарі концентрація ЛДГ-1 в крові у пацієнтів всіх трьох груп поступово знижувалась без будь-яких моментів підйому, була вірогідно вищою ($p < 0,05$) ніж контрольні значення і у хворих групи I на 3-ю, 7-у і 14-у добу складала $178,1 \pm 17,4$ Од/л, $183,4 \pm 15,2$ Од/л і $180,8 \pm 15,9$ Од/л відповідно, в групі II $204,9 \pm 18,6$ Од/л, $198,7 \pm 16,1$ Од/л і $189,2 \pm 17,3$ Од/л відповідно і в групі III $210,2 \pm 10,1$ Од/л, $206,3 \pm 18,6$ Од/л і $194,1 \pm 18,7$ Од/л відповідно. На 30-у добу лікування у переважної більшості пацієнтів цифри ЛДГ-1 в крові дещо перевищували контрольні значення, але це не мало вірогідної значущості. Через рік після отримання постраждалими з ПІМТ політравми під час амбулаторного візиту у всіх залучених до дослідження пацієнтів рівень ЛДГ-1 в крові набув контрольних цифр, що вказувало на відновлення метаболізму цього ферменту у даних хворих.

Так як зміни рівня креатинфосфокінази (КФК) є одним із найбільш чутливих тестів при змінах в організмі при рабдоміолізі і одним із найбільш значущих кардіоспецифічних тестів, ми здійснювали

аналіз її вмісту в сироватці крові досліджуваних хворих протягом року з моменту отримання політравми, враховуючи й динаміку її загальної складової – МВ фракцію (рис. 3, 4).

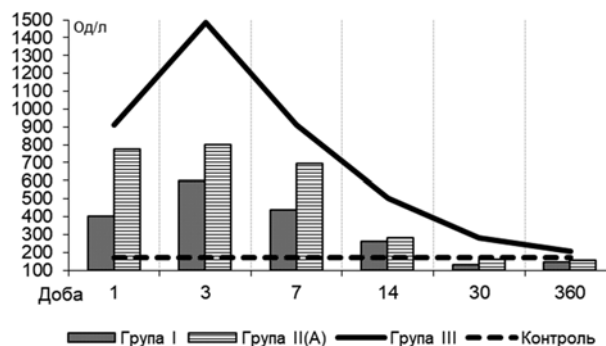


Рис. 3. Динаміка рівня КФК в крові хворих з травматичною хворобою з ПІМТ

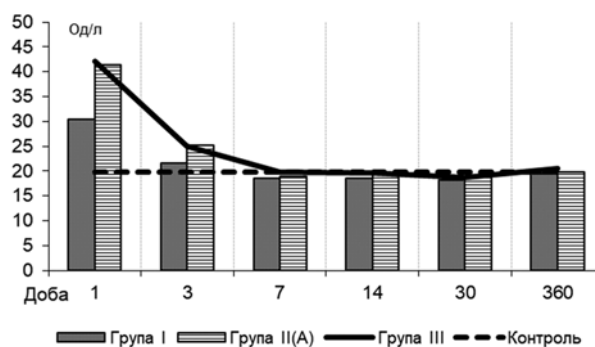


Рис. 4. Динаміка рівня МВ-КФК в крові хворих з травматичною хворобою з ПІМТ

Під час проведення статистичного аналізу рівня КФК в крові постраждалих з ПІМТ при політравмі було визначено вірогідне ($p < 0,05$) його підвищення у всіх хворих протягом всього раннього періоду ТХ і залежність змін від стартових цифр ІМТ – чим більшим був ІМТ, тим більшою була амплітуда статистичних змін.

Так у пацієнтів групи I, ІМТ $\leq 29,9$ на момент надходження показник КФК в 2,3 рази вірогідно ($p < 0,05$) перевищував контрольні значення і складав $402,6 \pm 138,4$ Од/л. Максимальні його цифри за весь період спостереження були зафіксовані на 3-ю добу, $599,8 \pm 130,6$ Од/л, що вірогідно ($p < 0,05$) перевищувало контроль у 3,4 рази. В подальшому до 30-го дня лікування у хворих групи I була відмічена вірогідна ($p < 0,05$) тенденція до поступового зниження рівня КФК в крові, $436,8 \pm 116,2$ Од/л, $263,52,6$ Од/л і $132,7 \pm 31,4$ Од/л на 7-у, 15-у і 30-у добу відповідно. Через рік після отримання пацієнтами з ІМТ $\leq 29,9$ політравми показник КФК в крові складав $143,6 \pm 13,4$ Од/л, що в переважної більшості хворих навіть було менш ніж цифри контролю.

В свою чергу, у постраждалих групи II, ІМТ 30,0 – 39,9, динаміка концентрації КФК в крові була більш амплітудною. Так на момент надходження цифри цього показника у пацієнтів даної групи склали $773,2 \pm 128,3$ Од/л, що вірогідно ($p < 0,05$) у 4,5 рази перевищувало контроль. Вже на 3-й день перебування у стаціонарі, незважаючи на проведення у хворих відповідної інтенсивної терапії, сироватковий рівень КФК вірогідно ($p < 0,05$) перевищував контрольні цифри вже у 4,6 рази, складав $802,1 \pm 114,4$ Од/л, що відповідало цифрам КФК при виникненні у пацієнтів травматичного рабдоміолізу. Однак після піку зросту концентрації КФК у постраждалих даної групи на 3-й день перебування у стаціонарі, вже на 7-у добу відмічалася поступове зниження даного показника, незважаючи на збереження вірогідного ($p < 0,05$) перевищення цифр контролю на 7-у і 14-у добу, $694,3 \pm 130,8$ Од/л і $281,9 \pm 69,2$ Од/л відповідно. Через місяць після отримання пацієнтами групи II політравми рівень КФК в крові складав $160,2 \pm 19,4$ Од/л і зберігався аналогічним і на момент амбулаторного візиту – на 360-й день після отримання хворими травматичних ушкоджень.

В групі III динаміка рівня КФК в крові була найбільш значущою щодо виникнення ускладнень в післяопераційному періоді. Так на момент надходження цифри КФК у даних хворих з ІМТ $> 40,0$ складали $912,7 \pm 122,1$ Од/л, що вірогідно ($p < 0,05$) у 5,3 рази перевищувало контроль і відповідало цифрам даного ферменту при виникненні рабдоміолізу. Враховуючи ІМТ у постраждалих групи III, травматичний анамнез, важливим було визначення динаміки рівня КФК в подальшому з метою введення своєчасної профілактики можливого виникнення ниркової дисфункції/недостатності у даних хворих. Отже на 3-й день проведення інтенсивної терапії концентрація КФК в крові у пацієнтів групи III складала $1481,3 \pm 236,1$ Од/л, що вірогідно ($p < 0,05$) у 8,6 разів перевищувало контроль. В подальшому на 7-у добу цифри КФК в крові у постраждалих групи III складали $913,4 \pm 178,9$ Од/л, що вірогідно ($p < 0,05$) перевищувало контроль у 5,3 рази, відповідало рівню при надходженні і було важливим на предмет можливого виникнення ниркових ускладнень завдяки розвитку рабдоміолізу. В кінці раннього періоду ТХ, на 14-й день лікування, концентрація КФК в крові у пацієнтів групи III складала $502,6 \pm 98,3$ Од/л, що вірогідно ($p < 0,05$) у 3 рази перевищувало контроль і свідчило про недостатнє відновлення метаболізму м'язів у хворих з ІМТ $> 40,0$. На 3-у добу рівень КФК у хворих групи III складав $281,6 \pm 22,7$ Од/л, що вірогідно ($p < 0,05$) перевищувало контроль і тільки через рік після отримання пацієнтами з ІМТ

$> 40,0$ політравми цей показник вже вірогідно не відрізнявся від контрольних цифр.

При дослідженні МВ-КФК (рис. 4) у пацієнтів всіх груп на момент надходження було виявлено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення її рівня, $30,4 \pm 6,2$ Од/л, $41,3 \pm 5,8$ Од/л і $42,1 \pm 6,4$ Од/л при ІМТ $\leq 29,9$, ІМТ 30,0 – 39,9 і ІМТ $> 40,0$, що перевищувало контроль 1,5, 2 і 2 рази відповідно. На ЕКГ в ці строки у переважної більшості хворих реєструвалися порушення процесів реполяризації.

В подальшому, незважаючи на динаміку рівня загальної КФК, при проведенні статистичного аналізу її МВ фракції не було виявлено вірогідних відмінностей, в тому числі і на момент амбулаторного візиту – через рік після отримання пацієнтами з ПІМТ травматичних ушкоджень.

При дослідженні рівня МГ на момент надходження рівень його вірогідно ($p < 0,05$) перевищував контроль у хворих групи I, ІМТ $\leq 29,9$, у 1,7 рази і складав $88,1 \pm 10,8$ нг/мл, в групі II, ІМТ 30,0 – 39,9 – у 3,1 рази, $162,2$ нг/мл і в групі III, ІМТ $> 40,0$ – у 3,7 рази, $191,6 \pm 19,2$ нг/мл відповідно (рис. 5). В подальшому у пацієнтів груп I і II вже з 3-го дня перебування в стаціонарі активність цього показника досягла контрольних значень і протягом всього періоду дослідження, в тому числі через рік після отримання пацієнтами політравми на 360-у добу спостереження на амбулаторному візиті була близькою до цифр контролю.

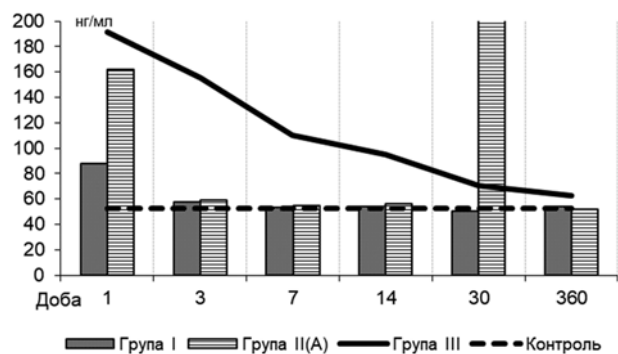


Рис. 5. Динаміка рівня МГ в крові хворих з травматичною хворобою з ПІМТ

В свою чергу, при проведенні статистичного аналізу динаміки концентрації МГ у пацієнтів групи III, ІМТ $> 40,0$, були визначені зміни, які за кількісними відмінностями від контролю співпадали з динамікою рівня КФК.

Отже протягом всього раннього періоду ТХ цифри МГ в крові у даних пацієнтів вірогідно ($p < 0,05$) перевищували контроль в 2–2,5 рази і складали $155,1 \pm 20,3$ нг/мл, $109,9 \pm 11,4$ нг/мл – $95,3 \pm 11,2$ нг/мл на 3-ю, 7-у і 14-у добу лікування відповідно. Через місяць після отримання постраждалими

групи III травматичних ушкоджень рівень МГ в крові складав $70,4 \pm 5,6$ нг/мл, що вірогідно ($p < 0,05$) у 1,5 рази перевищувало контроль і свідчило на користь можливого виникнення ускладнень пізнього періоду ТХ, в тому числі пов'язаного з ознаками рабдоміолізу. Через рік після отримання політравми хворими з ІМТ $> 40,0$ цифри МГ в крові в групі III складала $62,3 \pm 9,2$ нг/мл, але у переважної кількості представників даної групи вони співпадали з контрольними значеннями.

Обговорення результатів дослідження. Для постраждалих з надлишковою масою тіла при ІМТ $\leq 29,9$ виявлені наступні особливості: гіперферментемія ЛДГ, КФК протягом всього раннього періоду ТХ (1-а – 14-а доба перебування у стаціонарі); підвищення рівню МГ в першу добу після отримання політравми, відновлення цифр його вмісту в крові з 3-го дня лікування; максимальні цифри ЛДГ-1 при надходженні з подальшим поступовим зниженням і досяганням контролю лише на 360-у добу через рік після отримання ушкоджень; знаходження значень МВ-КФК на максимальному рівні при надходженні з вірогідним перевищенням цифр контролю у 1,5 рази з подальшим поступовим зниженням з перевищенням контролю на 3-у добу на 10% і досяганням його цифр на 7-й день лікування. Отримані результати збігаються з даними вітчизняних та закордонних авторів [1, 4].

Для хворих з ожирінням II – III ступеня при ІМТ $30,0 - 39,9$ виявлені наступні особливості: гіперферментемія ЛДГ протягом першого місяця з моменту отримання політравми з досяганням контрольних значень у переважної кількості хворих лише через рік; вірогідне перевищення цифр контролю КФК в крові на 40% при надходженні, перевищення його рівня на 3-ю добу у 3 рази і на 14% стартових значень з подальшим поступовим зниженням і досяганням контролю через рік після отримання політравми; підвищення рівню МГ в першу добу після отримання політравми, відновлення цифр його вмісту в крові з 3-го дня лікування з подальшим хвилюподібним коливанням в межах контрольних значень; максимальні цифри ЛДГ-1 при надходженні з подальшим поступовим зниженням і досяганням контролю лише на 360-у добу через рік після отримання ушкоджень; знаходження значень МВ-КФК на максимальному рівні при надходженні з вірогідним перевищенням цифр контролю у 2 рази

з подальшим поступовим зниженням з перевищенням контролю на 3-у добу на 14% і досяганням його цифр на 7-й день лікування. Подібні дані ми отримали із закордонних джерел [2, 3].

Для хворих з морбідним ожирінням при ІМТ $> 40,0$ виявлені наступні особливості: вірогідна гіперферментемія ЛДГ протягом всього періоду спостереження; вірогідне перевищення цифр контролю КФК в крові у 5,3 рази при надходженні з подальшим збільшенням вмісту цього показника в крові і перевищення його рівня контролю на 3-ю добу у 8,6 разів, на 7-у добу у 5,5 разів з подальшим поступовим зниженням і досяганням контролю через рік після отримання політравми; підвищення рівню МГ впродовж першого місяця після отримання політравми, відновлення цифр його вмісту в крові лише через рік на 360-у добу спостереження; максимальні цифри ЛДГ-1 при надходженні з подальшим поступовим зниженням і досяганням контролю лише на 360-у добу через рік після отримання ушкоджень; знаходження значень МВ-КФК на максимальному рівні при надходженні з вірогідним перевищенням цифр контролю у 2 рази з подальшим поступовим зниженням з перевищенням контролю на 3-у добу на 14% і досяганням його цифр на 7-й день лікування.

Висновки. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що політравма призводить до вираженої гіперферментемії, в тому числі і у хворих з ПІМТ і тим більше, чим більшими є цифри індексу Кетле. Таким чином, травматична хвороба у таких пацієнтів супроводжується значним підвищенням в тому числі і активності сироваткових маркерів ушкодження м'язів протягом майже всього періоду спостереження.

Можна стверджувати, що досліджувані нами показники – ЛДГ, ЛДГ-1, КФК, МВ-КФК, МГ – безпосередньо впливають на перебіг ТХ у хворих з ПІМТ, ступінь виразності впливу яких за умов однорідності отриманих ушкоджень і однакового діапазону тяжкості їх за шкалою APACHE II залежить від ІМТ на момент надходження пацієнтів до стаціонару.

Перспективи подальшого дослідження. В майбутньому планується дослідження показників ферментативної активності і кардіоспецифічних маркерів у пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла при політравмі.

References

1. Teplova NN. Rabdomyoliz v klynycheskoy praktike. Vyatsky medysynsky vestnyk. 2016; 4(52): 37–45. [Russian]
2. Chaves LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical Care*. 2016; 20(1): 135–7. PMID: 27301374. PMCID: PMC4908773. DOI: 10.1186/s13054-016-1314-5

3. Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera Rodriguez S, Brito-Diaz Y, Sanchez-Hernandez S, El Bikri L, et al. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern Med J.* 2015; 45(11): 1173–8. PMID: 26010490. DOI: 10.1111/imj.12815
4. Grunau BE, Pourvali R, Wiens MO, Levin A, Li J, Grafstein E, et al. Characteristics and thirty-day outcomes of emergency department patients with elevated creatine kinase. *Acad Emerg Med.* 2014; 21(6): 631–6. PMID: 25039546. DOI: 10.1111/acem.12385
5. Shramenko EK, Cherniy VI, Prokopenko BB. Profilaktika i lechenie ostrogo povrezhdeniya pochetok, vyzvannogo rabdomiolizom razlichnogo geneza. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy.* 2016; 3(58): 36-41. [Russian]
6. Kobelyatskiy YuYu, Tsarev AV, Yovenko IA, Dubina VN, Yakovenko DP, Selezneva UV, et al. Rabdomioliz pri minnozryvnoy travme: sovremennye printsipy i sobstvennyy opyt intensivnoy terapii. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy.* 2017; 2(81): 11-8. [Russian]
7. Stewart IJ, Faulk TI, Sosnov JA, Clemens MS, Elterman J, Ross JD, et al. Rhabdomyolysis among critically ill combat casualties: Associations with acute kidney injury and mortality. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 80: 492-8. PMID: 26670111. DOI: 10.1097/TA.0000000000000933
8. Marino PL. *Marino's The ICU Book.* 4th Ed. Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams&Wilkin; 2018. 567 p.

УДК 616.12 / .14-008-056.257-001-031.14-083.98

ДИНАМИКА ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ І МАРКЕРИ РАБДОМІОЛІЗА У ПОСТРАДАВШИХ С ПОВЫШЕННИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА ПРИ ПОЛІТРАВМІ **Кучерявченко В. В.**

Резюме. Известно, что уже через несколько минут после получения политравмы в организме развиваются общие нейроэндокринные реакции, а именно стимуляция симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также ренин-ангиотензин-механизма, направленных на поддержку общего объема циркулирующей крови и функций сердечно-сосудистой системы на уровне обеспечения адекватной перфузии тканей. Исследование миоспецифических маркеров, а также ферментов является неотъемлемой частью в определении клинико-патогенетических аспектов течения травматической болезни у больных с повышенным индексом массы тела. Поэтому целью нашей работы был анализ динамики ферментативной активности и маркеров рабдомиолиза у пострадавших с повышенным индексом массы тела при политравме. У 224 больных с политравмой с разной стартовой цифрой индекса массы тела в период 1 день – 1 год с момента получения повреждений было проведено исследование уровня лактатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы-1, креатинфосфокиназы, МВ-фракции креатинфосфокиназы и миоглобина в сыворотке крови.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что политравма приводит к выраженной гиперферментемии, в том числе и у больных с повышенным индексом массы тела и тем больше, чем больше есть цифры индекса Кетле. Таким образом, травматическая болезнь у таких пациентов сопровождается в том числе и значительным повышением активности сывороточных маркеров повреждения мышц в течение почти всего периода наблюдения. Можно утверждать, что исследуемые нами показатели – лактатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа-1, креатинфосфокиназа, МВ-креатинфосфокиназа, миоглобин – непосредственно влияют на ход травматической болезни у больных с повышенным индексом массы тела, степень выраженности влияния которых в условиях однородности полученных повреждений и одинакового диапазона тяжести их по шкале APACHE II зависит от индекса массы тела на момент поступления пациентов в стационар.

Ключевые слова: миоспецифические маркеры, травматическая болезнь, больные с повышенным индексом массы тела, рабдомиолиз.

UDC 616.12 / .14-008-056.257-001-031.14-083.98

Dynamics of Enzymatic Activity and Rhabdomyolysis Markers in Patients with Increased Body Mass Index in Polytrauma **Kucheryachenko V. V.**

Abstract. The study of myospecific markers, as well as enzymes, is an integral part in determining the clinical and pathogenetic aspects of the course of traumatic disease in patients with an increased body mass index.

The purpose of the study was to analyze the dynamics of enzymatic activity and markers of rhabdomyolysis in patients with increased body mass index of polytrauma.

Material and methods. We examined 224 patients with polytrauma with different starting body mass index figures in the period from 1 day to 1 year as to the levels of lactate dehydrogenase, lactate dehydrogenase-1, creatine phosphokinase, MV-fraction of creatine phosphokinase and myoglobin in serum.

Results and discussion. Patients with increased body mass index of ≤ 29.9 were examined as to the state of enzymatic activity markers and markers of muscle damage on the background of traumatic disease with polytrauma, and the following features were revealed: lactate dehydrogenase hyperfermentemia and creatine phosphokinase during the entire early traumatic disease period (the first to the fourteenth day of hospital stay); increased myoglobin level in the first days after receiving a polytrauma; restoring the numbers of its content in the blood from the 3rd day of treatment; the maximum numbers of lactate dehydrogenase-1 at admission followed by a gradual decrease and the achievement of control only a year after receiving injuries; finding the values of MV-fraction of creatine phosphokinase at the maximum level for admission with a probable excess of control figures by 1.5 times followed by a gradual decrease with control over the 3rd day by 10% and reaching its figure on the 7th day of treatment.

Patients with the II-III degree obesity with a body mass index of 30.0-39.9, had the following features as to the state of enzymatic activity markers and markers of muscle damage on the background of traumatic disease in polytrauma: lactate dehydrogenase hyper-fermentemia during the first month from the moment of receiving polytrauma achieved control values the overwhelming number of patients only after a year; the numbers of creatine phosphokinase control in the blood are probably 40% higher on admission, its level exceeded on the 3rd day by 3 times and 14% of the starting values followed by a gradual decrease and control achieved one year after receiving a polytrauma; increased level of myoglobin in the first days after receiving a polytrauma; restoration of the numbers of its content in the blood from the 3rd day of treatment followed by undulating fluctuations within control values; the maximum numbers of lactate dehydrogenase-1 at admission followed by a gradual decrease and the achievement of control only a year after receiving injuries; finding the values of MV-fraction of creatine phosphokinase at the maximum level for admission with a probable excess of control figures by 2 times followed by a gradual decrease with control exceeding on day 3 by 14% and reaching its figure on the 7th day of treatment.

Patients with morbid obesity with a body mass index of more than 40.0 showed the following features as to the state of markers of enzymatic activity and markers of muscle damage on the background of traumatic disease with polytrauma: increase in lactate dehydrogenase hyperfermentemia during the entire observation period; the control numbers of blood CK exceeding by 5.3 times the admission parameters followed by the increase in the content of this indicator in the blood and an excess of its control level on the 3rd day by 8.6 times, on the 7th day by 5.5 times followed by a gradual decrease and achieve control one year after receiving polytrauma; the increase in the level of myoglobin in the first month after receiving a polytrauma; the restoration of the numbers of its content in the blood only after a year of observation; the maximum numbers of lactate dehydrogenase-1 at admission followed by a gradual decrease and the achievement of control only a year after receiving injuries; finding the values of MV-fraction of creatine phosphokinase at the maximum level for admission with a probable excess of control figures by 2 times followed by a gradual decrease with control parameters exceeding on day 3 by 14% and reaching its figure on the 7th day of treatment.

Conclusions. The obtained data allow us to conclude that polytrauma leads to pronounced hyperfermentemia including in patients with increased body mass index. Thus, a traumatic disease in these patients is accompanied by a significant increase in the activity of serum markers of muscle damage during almost the entire observation period.

Keywords: myospecific markers, traumatic disease, patients with an increased body mass index, rhabdomyolysis.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 23.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.149

УДК 616.36-008.6:057-993.1

Морозенко Д. В.¹, Глєбова К. В.¹, Іваннікова С. В.²,
Гейдеріх О. Г.¹, Шаповалова О. В.¹, Деревянко А. В.¹

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ПРИ ЛЯМБЛІОЗІ

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна²Діагностична лабораторія «Алвіс-Клас», Харків, Україна

d.moroz.vet@gmail.com

Для діагностики лямбліозу на сьогодні використовуються низка лабораторних методів: мікроскопічне виявлення цист лямблій в нативному мазку, імунохроматографічний метод, імуноферментний аналіз та метод полімеразно-ланцюгової реакції. Експрес-метод імунохроматографії використовують зазвичай для первинної діагностики лямбліозу та у випадках, коли необхідно швидко визначити збудника захворювання у біологічному матеріалі з метою визначення тактики подальшого обстеження хворого клінічними, лабораторними та інструментальними методами. Тому можна вважати актуальним напрям досліджень щодо визначення біохімічних маркерів для діагностики метаболічних порушень та оцінки функціонального стану печінки у хворих на лямбліоз. У статті розглянуто питання визначення клініко-діагностичного значення біохімічних маркерів функціонального стану печінки при лямбліозі. Всього було обстежено 12 пацієнтів із лямбліозом, вік – від 18 до 30 років, з них 6 чоловіків та 6 жінок. У якості контрольної групи виступали 10 клінічно здорових осіб віком від 20 до 30 років, з них 5 чоловіків та 5 жінок. Дослідження сумарних антитіл до лямблій у крові пацієнтів проводили методом імуноферментного аналізу згідно інструкцій із застосування наборів фірми «Вектор-Бест» і розрахунком індексу позитивності. Було встановлено, що при проведенні діагностики лямбліозу методом імуноферментного аналізу із визначенням антитіл індекс позитивності коливався у межах від 1,36 до 2,30 (Me = 1,75), що свідчить про присутність у пацієнтів захворювання на лямбліоз в гострій або хронічній формі. У хворих на лямбліоз цитолітичний синдром віддзеркалювався у збільшенні активності АлАТ і АсАТ на 91,70 та 64,75% відповідно, що свідчить про руйнування гепатоцитів внаслідок токсичного ураження печінки. Холестатичний синдром у хворих на лямбліоз проявлявся зростанням активності лужної фосфатази на 90,20%, що може свідчити про застій жовчі у печінкових протоках та розвиток запального процесу – холангіту.

Ключові слова: лямбліоз, біохімічні маркери, АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, печінка, лабораторна діагностика

Вступ. Лямбліоз (лат. *Lambliosis*) – антропонозна протозойна хвороба з переважним порушенням функції дванадцятипалої кишки, інших органів травлення, яка у більшості пацієнтів має безсимптомний перебіг. На сьогодні збудника лямбліозу людини *Lamblia intestinalis* вважають найпоширенішим кишковим патогенним найпростішим, що передається через воду. Вона зумовлює високу частку діареї мандрівників, до 7,0% випадків діареї у розвинених країнах і близько 30,0% – у країнах, що розвиваються [1].

На основі останніх даних, представлених Всесвітньою організацією охорони здоров'я, лямблія є третім за розповсюдженістю збудником діареї у світі, оскільки за рік реєструється більше 300 млн випадків захворювань людини на лямбліоз [2].

Відомо, що більшість дослідників заперечує можливість паразитування лямблій у жовчних протоках і жовчному міхурі через бактерицидні властивості жовчі, проте в низьких концентраціях жовч здатна стимулювати ріст і розмноження лямблій. Внаслідок розмноження лямблій у кишечнику, особливо при нераціональному харчуванні, різко змінюється мікробний пейзаж кишечника. З іншого боку, пацієнти з хронічними захворюваннями печінки часто дуже чутливі до паразитарних інвазій із-за зниження активності імунної системи [1, 3, 4].

Для діагностики лямбліозу на сьогодні використовуються низка лабораторних методів: мікроскопічне виявлення цист лямблій в нативному мазку, імунохроматографічний метод, імуноферментний аналіз (ІФА) та метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) [5, 6]. Кожен з цих методів має свої певні особливості, переваги та недоліки, проте у сучасній лабораторній діагностиці перевага надається більш сучасним методам – ІФА і ПЛР. Метод імунохроматографії використовують зазвичай для

первинної діагностики лямбліозу та у випадках, коли необхідно швидко визначити збудника захворювання у біологічному матеріалі з метою визначення тактики подальшого обстеження хворого клінічними, лабораторними та інструментальними методами [7]. Тому можна вважати актуальним напрям досліджень щодо визначення біохімічних маркерів для діагностики метаболічних порушень та оцінки функціонального стану печінки у хворих на лямбліоз.

Мета дослідження – проаналізувати клініко-діагностичне значення біохімічних маркерів крові у хворих на лямбліоз, виявлений методом імуноферментного аналізу.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводилось на базі діагностичної лабораторії ЧП «Алвіс-Клас» (ліцензія МОЗ України серія АЕ № 460146 від 22.05.2014 р. № 272, свідоцтво про атестацію лабораторії № 100-298/2015 від 20.11.2015) у 2018 році. Всього було обстежено 12 пацієнтів із лямбліозом, вік – від 18 до 30 років, з них 6 чоловіків та 6 жінок. У якості контрольної групи виступали 10 клінічно здорових осіб віком від 20 до 30 років, з них 5 чоловіків та 5 жінок. Нез'ясованим залишився анамнез й характер клінічних симптомів ураження шлунково-кишкового тракту у пацієнтів при лямбліозі, оскільки вони направлялись для обстеження лікарями системи практичної охорони здоров'я із підозрою на дане захворювання. Пацієнтів із мікст-інвазією та хворих із порушеннями імунного статусу не було залучено в дослідну групу при проведенні даного дослідження.

Усі досліді 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.

Дослідження сумарних антитіл до лямблій у крові пацієнтів проводили методом ІФА згідно інструкцій із застосуванням наборів фірми «Вектор-Бест» і розрахунком індексу позитивності. Склад показників, які враховуються при визначенні даного індексу, включає загальні (сумарні) антитіла до лямблій – імуноглобуліни А, Е та G. Біохімічний аналіз крові проводили за наступними показниками: АлАТ, АсАТ, загальний та кон'югований білірубін, лужна фосфатаза, тимолова проба і γ -глутамілтранспептидаза – ГГТП [8, 9].

Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів у динаміці проводилося за непараметричним крите-

рієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів (25% – 75%) [10].

Результати дослідження та їх обговорення.

Індекс позитивності оцінювали наступним чином: менше 0,90 – результат негативний (у людини в крові немає антитіл проти лямблій), 0,90–1,10 – сумнівний, потребує повторного дослідження, вище 1,10 – позитивний (це означає, що в пацієнта присутнє захворювання на лямбліоз в хронічній або гострій формі). Обстеження на антитіла до лямблій входить до комплексу досліджень при підозрі на лямбліоз, проте це непрямий метод, і він є менш точним порівняно з дослідженням калу людини. У хворих на лямбліоз було встановлено, що індекс позитивності коливався у межах від 1,36 до 2,30 (Me = 1,75). Це свідчить про присутність у пацієнтів захворювання на лямбліоз в гострій або хронічній формі.

При біохімічному дослідженні крові було встановлено більш високі показники цитолітичного синдрому порівняно з показниками контрольної групи. Активність АлАТ була збільшена на 91,70%, АсАТ – на 64,75% порівняно з показниками контрольної групи. Це, можливо, зумовлено пошкодженням клітин паренхіми печінки внаслідок токсичного впливу збудників захворювання. Також слід відзначити, що у хворих на лямбліоз зростання активності АсАТ була вище за активність АлАТ. Це свідчить про досить важке токсичне ураження паренхіми печінки, оскільки АсАТ є ферментом, який міститься у мітохондріях гепатоцитів, і виходить в кров'яне русло під час перебігу важких патологічних процесів в паренхімі органу (табл. 1).

Таблиця 1 – Біохімічні маркери функціонального стану печінки при лямбліозі (Me, 25% – 75%)

Біохімічні маркери	Контрольна група, n = 10	Дослідна група, n = 12
Активність АлАТ, U/L	14,50 10,75 – 16,00	27,80 * 16,30 – 37,38
Активність АсАТ, U/L	20,00 20,00 – 21,00	32,95 * 28,80 – 39,40
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,35 9,85 – 14,60	13,55 11,30 – 14,15
Білірубін кон'югований, мкмоль/л	3,15 2,78 – 3,38	3,55 3,35 – 4,11
Активність лужної фосфатази, U/L	135,00 124,25 – 159,25	256,80 * 236,00 – 309,75
Тимолова проба, ум. од.	2,10 1,63 – 2,50	2,00 1,63 – 2,13
Активність ГГТП, U/L	16,80 13,23 – 19,05	17,25 10,51 – 34,00

Примітка: * – $p < 0,05$ за Вілкоксоном порівняно з показником контрольної групи.

Співвідношення активності АсАТ до АлАТ у пацієнтів з лямбліозом коливалось у межах від 0,76 до 1,58 ($Me = 1,17$), що вказує на різний характер перебігу патологічного процесу: у 41,70% випадків спостерігався некротичний тип, у 58,30% – запальний тип перебігу цитолітичного синдрому. Вміст білірубину, тимолова проба і активність ГГТП у хворих на лямбліоз не були змінені порівняно з показниками контрольної групи. Проте зростала активність лужної фосфатази на 90,20%, очевидно, за рахунок печінкового ізоферменту, частка якого зростає внаслідок холестатичного ураження печінки. Така динаміка біохімічних показників вказує на токсичне її ураження внаслідок тривалого перебігу лямбліозу.

За результатами досліджень інших авторів слід підкреслити, що дані стосовно біохімічних показників крові при лямбліозі трохи різняться. За даними В. Ф. Приворотського [11], результати біохімічного аналізу крові у хворих на лямбліоз дітей визначається ступенем втягнення у патологічний процес біліарної системи і підшлункової залози, проте конкретні значення біохімічних маркерів функціонального стану печінки не приводяться. За результатами досліджень К. І. Бодні [12], при проведенні клініко-лабораторних досліджень хворих на лямбліоз дітей було встановлено підвищення активності АсАТ в сироватці крові у 56,3%, тимолової проби – у 12,5% хворих. За даними І.В. Башкатовської [13], результати досліджень біохімічних показників крові

при лямбліозі виявили вірогідне підвищення активності АлАТ, АсАТ, ГГТП, лужної фосфатази, білірубину, холестеролу та глюкози в порівнянні з групою клінічно здорових осіб. Таким чином, якщо при індивідуальному обстеженні на основі біохімічних аналізів не завжди вдається встановити відхилення від норми, при аналізі груп хворих виявляються зміни функціонального стану гепатобіліарної системи, що співпадає з результатами наших досліджень.

Висновки

1. При проведенні діагностики лямбліозу методом імуноферментного аналізу індекс позитивності коливався у межах від 1,36 до 2,30 ($Me = 1,75$), що свідчить про присутність у пацієнтів захворювання на лямбліоз в гострій або хронічній формі.
2. У хворих на лямбліоз цитолітичний синдром віддзеркалювався у збільшенні активності АлАТ і АсАТ на 91,70 та 64,75% відповідно, що свідчить про руйнування гепатоцитів внаслідок токсичного ураження печінки.
3. Холестатичний синдром у хворих на лямбліоз проявлявся зростанням активності лужної фосфатази на 90,20%, що може свідчити про застій жовчі у печінкових протоках та розвиток запального процесу – холангіту.

Перспективи подальших досліджень. Планується продовження діагностичного дослідження хворих на лямбліоз для встановлення більш повного діагнозу та розробка алгоритму клініко-лабораторного дослідження пацієнтів за даної патології.

References

1. *Infektsiyni khvoroby: pidruchnyk*. Ed by OA Golubovska. K: VSV «Medysyna»; 2018. 688 p. [Ukrainian]
2. Cernikova L, Faso C, Hehl AB. Five facts about Giardia lamblia. *PLoS Pathog*. 2018. Sep 27; 14(9): e1007250. PMID: 30261050. PMCID: PMC6160191. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007250
3. Bodnya EY. Rol parazytarnykh ynvazyi v razvytyi patologyy organov pyshchevarenyya. *Suchasna gastroenterologiya*. 2006; 3(29): 56–62. [Russian]
4. El-Shazly LB, El-Faramawy AA, El-Sayed NM, Ismail KA, Fouad SM. Intestinal parasitic infection among Egyptian children with chronic liver diseases. *J Parasit Dis*. 2015 Mar; 39(1): 7-12. PMID: 25698851. PMCID: PMC4328027. DOI: 10.1007/s12639-013-0346-x
5. Van den Bossche D, Cnops L, Verschueren J, Van Esbroeck M. Comparison of four rapid diagnostic tests, ELISA, microscopy and PCR for the detection of Giardia lamblia, Cryptosporidium spp. and Entamoeba histolytica in feces. *J Microbiol Methods*. 2015. Mar; 110: 78-84. PMID: 25615719. DOI: 10.1016/j.mimet.2015.01.016
6. Shin JH, Lee SE, Kim TS, Ma DW, Cho SH, Chai JY, Shin EH. Development of Molecular Diagnosis Using Multiplex Real-Time PCR and T4 Phage Internal Control to Simultaneously Detect Cryptosporidium parvum, Giardia lamblia, and Cyclospora cayentanensis from Human Stool Samples. *Korean J Parasitol*. 2018. Oct; 56(5): 419-27. PMID: 30419727. PMCID: PMC6243187. DOI:10.3347/kjp.2018.56.5.419
7. Glybova KV, Derevyanko AV. Porivnyalna kharakterystyka suchasnykh metodiv diagnostyky lyambliozu. *Aktualni dosyagnennya medychnykh naukovykh doslidzhen v Ukraini ta krayinakh blyzhnogo zarubizhzhya: zbirnyk tez naukovykh robit*. K; 5–6 zhovtnya 2018. 2018: 19–22. [Ukrainian]
8. Kamysnykov VS. *Klynyko-byokhymycheskaya laboratornaya dyagnostyka: spravochnyk*. Vol 1. Mn; 2003. 495 p. [Russian]
9. Kamysnykov VS. *Klynyko-byokhymycheskaya laboratornaya dyagnostyka: spravochnyk*. Vol 2. Mn; 2003. 463 p. [Russian]
10. Glants S. *Medyko-byologicheskaya statystyka*. Per s angl. M: Praktyka; 1998. 459 p. [Russian]
11. Pryvorotsky VF, Luppova NE. Lyamblyoz u detey: sovremennoe sostoyaniye problemy. *Pedyatr*. 2013; IV(3): 101–10. [Russian]

12. Bodnya EY. Lyamblyoz u detey: klynicheskyye proyavlenyya, taktyka lechenyya. *Zdorove rebenka*. 2011; 8(35): 91–4. [Russian]
13. Bakshtanovskaya YV, Stepanova TF, Stepanova KB, Novykova YV, Shved EY. Byokhymicheskiye pokazately funktsyy pecheny pry lyamblyoze po sravnenyyu s neparazytarnyy zabolevanyyamy zheludochno-kyshechnogo trakta. *Materyaly X sezda Vserossiyskogo nauchno-praktycheskogo obshchestva epydemyologov, mykrobiologov y parazytologov*. 2012; 2(1–2): 353–4. [Russian]

УДК 616.36-008.6:057-993.1

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЯМБЛИОЗЕ

**Морозенко Д. В., Глебова Е. В., Иванникова С. В.,
Гейдерих О. Г., Шаповалова О. В., Деревянко А. В.**

Резюме. Для диагностики лямблиоза сегодня используется ряд лабораторных методов: микроскопическое выявление цист лямблий в нативном мазке, иммунохроматографический метод, иммуноферментный анализ и метод полимеразной цепной реакции. Экспресс-метод иммунохроматографии используют обычно для первичной диагностики лямблиоза и в случаях, когда необходимо быстро определить возбудителя заболевания в биологическом материале с целью определения тактики дальнейшего обследования больного клиническими, лабораторными и инструментальными методами. Поэтому можно считать актуальным направление исследований по определению биохимических маркеров для диагностики метаболических нарушений и оценки функционального состояния печени у больных лямблиозом. В статье рассмотрены вопросы определения клинико-диагностического значения биохимических маркеров функционального состояния печени при лямблиозе. Целью было проанализировать клинико-диагностическое значение биохимических маркеров крови у больных лямблиозом, диагностированного методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование проводилось на базе диагностической лаборатории ЧП «Алвис-класс» в 2018 году. Всего было обследовано 12 пациентов с лямблиозом, возраст – от 18 до 30 лет, из них 6 мужчин и 6 женщин. В качестве контрольной группы выступали 10 клинически здоровых лиц в возрасте от 20 до 30 лет, из них 5 мужчин и 5 женщин. Исследование суммарных антител к лямблиям в крови пациентов проводили методом ИФА согласно инструкций с применением наборов фирмы «Вектор-Бест» и расчетом индекса позитивности. Было установлено, что при проведении диагностики лямблиоза методом ИФА индекс позитивности колебался в пределах от 1,36 до 2,30 ($M = 1,75$), что свидетельствует о присутствии у пациентов заболевания лямблиозом в острой или хронической форме. У больных лямблиоз цитолитический синдром отражался в увеличении активности АлАТ и АсАТ на 91,70 и 64,75% соответственно, что свидетельствует о разрушении гепатоцитов вследствие токсического поражения печени. Холестатический синдром у больных лямблиоз проявлялся ростом активности щелочной фосфатазы на 90,20%, что может свидетельствовать о застое желчи в печеночных протоках и развитие воспалительного процесса – холангита.

Ключевые слова: лямблиоз, биохимические маркеры, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, печень, лабораторная диагностика.

UDC 616.36-008.6: 057-993.1

Biochemical Markers of the Functional State of the Liver during Giardiasis

**Morozenko D. V., Glebova K. V., Ivannikova S. V., Geyderikh O. G.,
Shapovalova O. V., Derevyanko A. V.**

Abstract. The article deals with the definition of the clinical and diagnostic value of biochemical markers of the functional state of the liver in giardiasis.

The purpose of the study was to analyze the clinical and diagnostic value of biochemical markers of blood in patients with giardiasis detected by the method of immunoassay analysis.

Material and methods. The research was conducted on the basis of the diagnostic laboratory of state of emergency "Alvis-Klas" in 2018. 12 patients with giardiasis, 18-30 years of age, including six men and six women, were examined. A control group consisted of 10 clinically healthy people aged from 20 to 30 including five men and five women. The study of total antibodies to giardiasis in the blood of patients was performed by ELISA according to the instructions with the use of the sets of the company "Vector-Best" and the calculation of the index of positivity.

Results and discussion. The index of positivity was evaluated as follows: less than 0.90 – the result is negative (in humans blood does not have antibodies against lamblia), 0.90–1.10 is a doubtful result requiring

repetition of research, higher than 1.10 is a positive result meaning that a patient has a chronic or an acute form of giardiasis. The lamblia antibody test is a part of complex studies with suspicion of giardiasis, but it is an indirect method, and it is less accurate than that of human feces. This indicates the presence of acute or chronic forms of giardiasis in patients.

The method of immunoassay in giardiasis diagnostics showed that the positivity index ranged from 1.36 to 2.30 (Me = 1.75), indicating the presence of patients with acute or chronic form of giardiasis. In patients with giardiasis, the cytolysis syndrome was reflected in an increase in the activity of AIAT and AsAT by 91.70 and 64.75%, respectively, indicating the destruction of hepatocytes due to toxic liver damage. Cholestasis syndrome in patients with giardiasis increased the alkaline phosphatase activity by 90.20%, which may indicate bile stagnation in the liver ducts and development of inflammatory process such as cholangitis.

Conclusions. An individual examination on the basis of biochemical analyzes does not always manage to detect a deviation from the norm. At the same time, when analyzing biochemical markers of patients we detected changes in the functional state of the hepatobiliary system which coincided with the results of our studies and proved the prognosis of giardiasis.

Keywords: giardiasis, biochemical markers, AIAT, AsAT, alkaline phosphatase, liver, laboratory diagnostic.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.154

УДК [616.441-002+616.29/.33-002.2-008.17]-053.6:303.62

Пасішвілі Т. М.

СТУДЕНТСЬКИЙ СОЦІУМ ЯК ПІДГРУНТЯ ДЛЯ ЗМІН ЯКОСТІ ЖИТТЯ У МОЛОДИХ ОСІБ ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ ТА АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

Харківський національний медичний університет, Україна

fammed@ukr.net

У даний час дослідниками визначається, що більшість хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів мають тенденцію до формування в молодому віці.

Мета роботи – визначення впливу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що протікає на тлі автоімунного тиреоїдиту, на якість життя пацієнтів молодого віку.

У 69 хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою і автоімунним тиреоїдитом, і 25 пацієнтів з ізольованою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою проведено вивчення якості життя з використанням Medical Outcomes Study 36-Item Short- Form Health Status.

Показано, що гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба з автоімунним тиреоїдитом протікає на тлі змін в психологічних і фізичних компонентах здоров'я. Однак по більшості шкал не встановлено достовірних змін між групами хворих. У той же час при оцінці за шкалою «загальний стан здоров'я» визначено достовірні зміни у пацієнтів з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. Перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту призводить до погіршення загального стану здоров'я, що підтверджується при використанні специфічного опитувальника SF-36. Виразність показників різних шкал опитувальника SF-36 у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та при його поєднанні з автоімунним тиреоїдитом майже не відрізняється між дослідженими групами, що може бути результатом залучення специфічного контингенту осіб – студентів та відсутності функціональних змін з боку щитоподібної залози. Зберігання окремих негараздів в наведених шкалах опитувальника SF-36 у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит протягом тривалого періоду після загострення захворювання є результатом вегетативної дисфункції, яка супроводжує хронічні неінфекційні хвороби внутрішніх органів. Виявлені зміни в психологічних

та фізичних компонентах здоров'я у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит можна використовувати для визначення клінічної ремісії захворювання.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, студенти, якість життя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Механізми формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів», № держ. реєстрації 0110U002441.

Вступ. Усіма дослідниками визначається, що більшість хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів мають тенденцію до формування в молодому віці. Це пов'язують зі збільшенням ритму життя, дією шкідливих факторів навколишнього середовища, великим різноманіттям проявів емоційної сфери з піковими крайнощами та піковими ендокринними сплесками, наявністю шкідливих звичок, вживанням неякісних продуктів швидкого приготування, хронічними стресовими ситуаціями, розповсюдженням вірусної інфекції, яка негативно впливає на імунну систему, а також поєднанням декількох хвороб, які призводять не до сумачії патогенних ланок, а збільшенню проявів нозологій, формуванню затяжних загострень та ускладнень. Серед такого прошарку населення слід визначити особливу середу – студентство. Молодий вік даного контингенту, високий гормональний фон, відсутність упорядкованого способу життя як по відношенню до своєчасного вживання їжі, кількості та її якості, а також недосип на піку стресових ситуацій (сесія, залікові заняття тощо), розповсюдженість вірусної інфекції при значному скупченні студентів є тими моментами, які сприяють розповсюдженню та хронізації захворювань. З цієї позиції слід розглядати доволі часті захворювання травного тракту, що виникають в умовах автоімунного запалення.

Серед найбільш розповсюджених захворювань шлунково-кишкового тракту визнають гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ). Великими популяційними дослідженнями доведено, що до 40–50% дорослого населення в світі мають ГЕРХ, яка зустрічається повсюдно, та не залежить від віку, статі, раси та місця мешкання людини. Однак визначається, що пацієнти, які мають прояви ГЕРХ (основна з яких печія) майже в 20% випадків не звертаються до лікарів [5, 6, 7]. Це пояснюється тим, що молодь означені скарги не пов'язує з розвитком захворювання, а розглядає як несприятливий наслідок вживання якої-небудь їжі (жирної, гострої, висококалорійної) або переїдання [4, 8].

Наведені причини розглядають і при формуванні автоімунного запалення, а саме автоімунного тиреоїдиту (АІТ) [9]. Серед дорослого населення нашої країни АІТ реєструється в 20–30% випадків, та за останні 10 років розповсюдженість нозології зросла на 82% на 100 тис. [3, 4]. Причому визначається збільшення осіб молодого віку [1].

Наведені фактори зовнішнього та внутрішнього середовища, що доволі активно діють у осіб молодого віку, сприяють формуванню означених захворювань, їх частому поєднанню, загостренню та прогресуванню. Наступним несприятливим моментом поєднання ГЕРХ та АІТ слід окреслити той факт, що активний період хвороби не вкладається в період 10–14 днів перебування в стаціонарі. І хоча спостерігається затухання основних симптомів захворювання, стадія клінічної ремісії не співпадає з морфологічними маркерами загострення хвороби, тобто виникає так званий «вегетативний хвіст» (прояви з боку вегетативної нервової системи), який може тривалий період впливати на якість життя хворих.

Мета роботи: визначення впливу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, що перебігає на тлі автоімунного тиреоїдиту, на якість життя пацієнтів молодого віку.

Матеріал та методи дослідження. Під спостереженням знаходилося 69 хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ віком від 18 до 25 років – студенти вузів м. Харкова (основна група). До групи порівняння увійшло 25 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ. Групи пацієнтів були тотожними за віком, статтю, освітою, формою ГЕРХ та тривалістю захворювання. Дослідження проводилось в умовах МКЛ № 20, яка є студентською клінікою більшості вузів міста та базою кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології ХМАПО.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією

(1964–2013 рр.), ІСН 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 і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

При встановленні діагнозів ГЕРХ та АІТ використовували «Протоколи ведення хворих...» з означеними захворюваннями та МКХ-10 – K21 та E06.3 відповідно. Візуальні та морфологічні зміни в слизовій оболонці стравоходу визначали при проведенні ФГДС з морфологічним дослідженням біоптатів; наявність АІТ – УЗД щитовидної залози, визначенням антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну. Гормональний стан щитовидної залози визначали за рівнем тиреотропного гормону, вільних трийодтиранину та тироксину.

Якість життя пацієнтів оцінювали при проведенні анкетування – стандартний неспецифічний опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status). Даний опитувальник відбиває загальний стан пацієнта та ступінь задоволення сторонами життя, на які впливає стан здоров'я. Він має 36 питань, що поєднані у вісім шкал: фізичне функціонування, ролева діяльність, біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я. Показник кожної шкали оцінюється від 0 до 100 балів; чим вище кількість балів, тим краще стан пацієнта [2].

Достовірність розбіжностей (p) оцінювали за t -критерієм Ст'юдента, відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Проведена візуальна оцінка стану слизової оболонки стравоходу дозволила визначити наявність ерозивної форми захворювання у 13% пацієнтів (9 осіб) основної групи та у 12% осіб (3) групи порівняння. Результати морфологічних досліджень підтвердили наявність запального процесу у слизовій оболонці стравоходу, виразність якого не мала суттєвої різниці між окремими пацієнтами.

За результатами дослідження сироватки крові на антитіла до тиреопероксидази та тиреоглобуліну було доведено наявність АІТ, а при визначенні активності вмісту гормонів щитовидної залози в усіх випадках встановлено еутиреоїдний стан.

Використаний опитувальник SF-36 має 8 шкал, кожна з яких відбиває окремі позиції стану здоров'я. Так шкала фізичне функціонування (ФФ) відображає стан фізичної активності пацієнтів; шкали рольового фізичного функціонування (РФФ) та рольового емоційного функціонування (РЕФ) – роль фізичних та психоемоційних проблем в життєдіяльності. Проведена оцінка даних шкал у групах

пацієнтів дала змогу констатувати, що як в основній групі хворих, так і групи порівняння за шкалою ФФ визначено зниження показників якості життя (ЯЖ) до $(49,4 \pm 2,9$ та $52,1 \pm 3,1)$ балів відповідно ($t = 0,997$, $p > 0,2$). Одночасно визначено пригнічення РФФ до $(39,8 \pm 3,0$ та $43,1 \pm 4,1)$ балів відповідно та РЕФ до $(41,2 \pm 2,8$ та $51,8 \pm 3,4)$ балів. Порушення за шкалою ФФ були обумовлені зменшенням проявів фізичного функціонування, тобто виконання повсякденних фізичних навантажень: прибирання оселі, робочого місця, інших хатніх робіт, виконанням нахилів і присідань. Означені обмеження пацієнти в більшості випадків пов'язували зі страхом повернення основного клінічного синдрому - печії за грудиною – яка раніше також могла провокуватися фізичними навантаженнями. Прояви рольового фізичного функціонування були характерними для обох груп пацієнтів, хоча й не мали вірогідних розбіжностей між групами ($t = 0,361$; $p > 0,2$). В той же час пригнічення показника РЕФ було більш притаманно пацієнтам з поєднанням ГЕРХ та АІТ ($t = 2,134$; $p < 0,05$), що ймовірно, є результатом емоційних та вегетативних розладів, які виникають при АІТ.

Щодо проявів інших шкал опитувальника, то були отримані наступні результати (табл. 1).

Тобто, за шкалами ІБ, СФ та ЖЗ практично не було визначено вірогідних розбіжностей між пацієнтами з коморбідністю ГЕРХ і АІТ та ізольованим ГЕРХ. Також значний бальний еквівалент в обох групах було встановлено за шкалою ПЗ. На нашу думку, такі результати можуть, перш за все, бути пов'язані зі специфічним контингентом пацієнтів – студенти, у яких після перенесеного загострення хвороб період реабілітації скорочений: немає можливості тривало відпочивати у зв'язку з напруженим ритмом навчання, а також активною життєвою позицією щодо проведення дозвілля. Тобто визначення якості життя за наданим опитувальником у таких пацієнтів не завжди можна характеризувати як об'єктивний інструмент оцінки стану здоров'я.

В той же час показник загального стану здоров'я (ЗСЗ) мав вірогідні відмінності між групами, що може бути результатом тривалого збереження проявів вегетативної дисфункції, характерної для хронічних захворювань.

На показники якості життя не впливали вік, стать, зміни в слизовій оболонці стравоходу та тривалість анамнезу за ГЕРХ та АІТ. Відсутність

Таблиця 1 – Показники якості життя при використанні опитувальника SF-36 у балах ($M \pm m$)

Показники шкали	Основна група $n = 69$	Група порівняння $n = 25$	Вірогідність розбіжностей
Інтенсивність болю (ІБ)	$70,2 \pm 4,1$	$73,4 \pm 3,8$	$t = 0,341$ $p > 0,2$
Соціальне функціонування (СФ)	$52,8 \pm 2,8$	$56,4 \pm 3,0$	$t = 0,467$ $p > 0,2$
Життєздатність (ЖЗ)	$48,9 \pm 3,1$	$53,1 \pm 3,3$	$t = 1,180$ $p > 0,2$
Психологічне здоров'я (ПЗ)	$79,2 \pm 4,2^*$	$84,1 \pm 4,4$	$t = 1,028$ $p > 0,2$
Загальний стан здоров'я (ЗСЗ)	$42,7 \pm 3,1^*$	$59,3 \pm 3,9$	$t = 2,874$ $p < 0,01$

Примітка: * – розбіжності вірогідні по відношенню до аналогічного показника хворих групи порівняння.

визначення особливостей проявів змін у психологічному та фізичному стані у обстежених пацієнтів можна пояснити однаковим віковим проміжком, статусом пацієнта з подібними навантаженнями (студенти) та коротким анамнезом захворювань.

Висновки. Перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту призводить до погіршення загального стану здоров'я, що підтверджується при використанні неспецифічного опитувальника SF-36.

Виразність показників різних шкал опитувальника SF-36 у хворих на ГЕРХ та при його поєднанні з АІТ майже не відрізняється між дослідженими групами, що може бути результатом залучення специфічного контингенту осіб – студентів та відсутністю функціональних змін з боку щитоподібної залози.

Зберігання окремих негараздів в наведених шкалах опитувальника SF-36 у хворих на ГЕРХ та АІТ тривалий період після загострення захворювання є результатом вегетативної дисфункції, яка супроводжує хронічні неінфекційні хвороби внутрішніх органів.

Виявлені зміни в психологічних та фізичних компонентах здоров'я у хворих на ГЕРХ та АІТ можна використовувати для визначення клінічної ремісії захворювання.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується визначити найбільш несприятливі фактори, які впливають на якість життя пацієнтів.

References

1. Abaturov AE, Petrenko LL, Gerasimenko ON. Khronicheskii autoimmunnyy tireoidit u detey. *Mezhdunarodnyy endokrinolog zhurnal*. 2014; 3: 21-7. [Russian]
2. Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine*. M: «OLMA-PRESS Zvezdnyy mir»; 2002. 320 p. [Russian]

3. Tkachenko VI, Maksimets YaA. Faktory riska vznikoveniya i progressirovaniya avtoimunnykh zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy: sistemacheskyy analiz dannykh za poslednee 10-letie. *Semeynaya meditsina*. 2017; 5(73): 21-8. [Russian]
4. Fadeenko GD, Gridnev AE. *Gastroezofagealnaya refluksnaya bolezni: pishchevodnye, vnepishchevodnye proyavleniya i komorbidnost*. Ed by AN Belovol. Kiev: Biblioteka «Zdorovya Ukrainy»; 2014. 376 p. [Russian]
5. Sheremet MI, Shidlovskiy OV, Sidorchuk LP. Avtoimunnyy tireoidit. Suchasni pohlyadi na patohenez ta likuvannya (ohlyad literaturi). *Endokrinolohiya*. 2014; 19(3): 227-35. [Ukrainian]
6. Camireli M. Disorders of gastrointestinal motility in neurologic diseases. *Mayo Clin Proc*. 1990; 65(6): 825-46. PMID: 2164123
7. Ruzhenkova VV, Ruzhenkov VA, Shkileva IJu, Sheljakina EV, Gomeljak JuN. Educational stress and somatoform autonomic dysfunction among the first year medical students. *Inter med*. 2017; 6: 27-31.
8. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, Oshima T, Manabe N, Fujiwara Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016 Aug; 51(8): 751-67. PMID: 27325300. DOI: 10.1007/s00535-016-1227-8
9. Ulleryd MA, Prahl U, Börsbo J, Schmidt C, Nilsson S, Bergström G, et al. The association between autonomic dysfunction, inflammation and atherosclerosis in men under investigation for carotid plaques. *PLoS One*. 2017 Apr 4; 12(4): e0174974. PMID: 28376102. PMCID: PMC5380339. doi: 10.1371/journal.pone.0174974

УДК [616.441-002+616.29/.33-002.2-008.17]-053.6:303.62

СТУДЕНЧЕСКИЙ СОЦИУМ КАК ОСНОВАНИЕ ДЛЯ ИЗМЕНЕНИЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Пасиешвили Т. М.

Резюме. В настоящее время исследователями определяется, что большинство хронических неинфекционных заболеваний внутренних органов имеют тенденцию к формированию в молодом возрасте.

Цель работы – определение влияния гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне аутоиммунного тиреоидита, на качество жизни пациентов молодого возраста.

У 69 больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аутоиммунным тиреоидитом и 25 пациентов с изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью проведено изучение качества жизни с использованием Medical Outcomes Study 36-Item Short- Form Health Status.

Показано, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и аутоиммунным тиреоидитом протекают на фоне изменений в психологических и физических компонентах здоровья. Однако по большинству шкал не установлено достоверных изменений между группами больных. В тоже время при оценке по шкале «общее состояние здоровья» определены достоверные изменения у пациентов с коморбидностью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунным тиреоидитом.

Показано, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с аутоиммунным тиреоидитом протекает на фоне изменений в психологических и физических компонентах здоровья. Однако по большинству шкал не установлено достоверных изменений между группами больных. В то же время при оценке по шкале «общее состояние здоровья» определены достоверные изменения у пациентов с коморбидностью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита приводит к ухудшению общего состояния здоровья, что подтверждается при использовании неспецифического опросника SF-36. Выраженность показателей различных шкал опросника SF-36 у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и при его сочетании с аутоиммунным тиреоидитом почти не отличается между исследованными группами, и может быть результатом привлечения специфического контингента лиц – студентов и отсутствием функциональных изменений в щитовидной железе. Сохранение отдельных проблем в приведенных шкалах опросника SF-36 у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аутоиммунным тиреоидитом на протяжении длительного периода после обострения заболевания является результатом вегетативной дисфункции, которая сопровождает хронические неинфекционные болезни внутренних органов. Выявленные изменения в психологических и физических компонентах здоровья у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аутоиммунным тиреоидитом можно использовать для определения клинической ремиссии заболевания.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аутоиммунный тиреоидит, студенты, качество жизни.

UDC [616.441-002+616.29/.33-002.2-008.17]-053.6:303.62

Student Socium as a Basis for Changes in Life Quality

in Young People with Gastroesophageal Reflux Disease and Autoimmune Thyroiditis

Pasiieshvili T. M.

Abstract. All researchers determined that the majority of chronic non-infectious diseases of internal organs have a tendency to form at young age. Among young people, a special place belongs to students. The young age of this contingent, high hormonal levels, the absence of an orderly lifestyle both in relation to the timely food intake, the quantity and its quality, as well as lack of sleep at the peak of stressful situations (session, test classes, etc.), viral infections with significant accumulation students are those points that contribute to the spread and chronic diseases. From this position, diseases of the digestive tract should be regarded as quite frequent, which occur in conditions of autoimmune inflammation.

Among the most common diseases of the gastrointestinal tract recognize gastroesophageal reflux disease. Several large studies have shown that up to 40-50% of the adult population in the world have gastroesophageal reflux disease.

The purpose of the study was to determine the effect of gastroesophageal reflux disease occurring against the background of autoimmune thyroiditis on the quality of life of young patients.

Material and methods. The study of quality of life using Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status was conducted in 69 patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis and 25 patients with isolated gastroesophageal reflux disease. It was shown that gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis occurred on the background of changes in the psychological and physical components of health. However, the majority of scales have not established significant changes between groups of patients. At the same time, the assessment on the "general health" scale showed significant changes in patients with comorbidity of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis.

Conclusions. The obtained results proved that gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis occur on the background of changes in the psychological and physical components of health. However, the majority of scales did not establish significant changes between groups of patients. At the same time, assessing on the "general health" scale showed significant changes in patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. The lack of significant changes between groups of patients may be the result of the participation of a special contingent of examined (students), young age of patients and a short history of the disease.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, students, quality of life.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 06.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.159

УДК 616.832.94-005.1:616.13-007.64-036-037

Полковнікова К. Ю.¹, Полковніков А. Ю.²

МОЖЛИВОСТІ ЛОГІСТИЧНОГО АНАЛІЗУ В ПОБУДОВІ ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПЕРСОНАЛЬНОЇ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВНАСЛІДОК СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ

¹ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,
Кафедра неврології

²Запорізький державний медичний університет, Кафедра медицини катастроф,
військової медицини, анестезіології та реаніματοлогії, Україна

cardiology@mail.ru

Мета даної роботи – оцінити прогностичну значимість та інформативність деяких клінічних показників з виділенням найбільш оптимальних та достовірних потенціальних факторів в рамках розробки математичного рівняння розрахунку персональної ймовірності виникнення ускладнень у стаціонарних пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом атравматичної етіології.

Показано достовірне значення деяких регресорів в апіорній оцінці ризику кінцевої точки при субарахноїдальному крововиливі (вторинна ішемія, гідроцефалія та / або церебральний вазоспазм), що дозволяє розглядати їх не тільки як предиктори несприятливого прогнозу та потенційні фактори формування ускладнень, а й як показники для коректного визначення індивідуального кумулятивного ризику при субарахноїдальному крововиливі. Важливе виявлення таких патогенетичних чинників, як порушення метаболізму копептину, гіпонатріємія, ознаки наростаючого васкулярного спазму (тяжкість стану більше III включно за шкалою Hunt-Hess) та похилий вік. Методом логістичної регресії побудоване рівняння ймовірності настання події (кінцева точка – розвиток вторинної ішемії, гідроцефалії та/або церебрального вазоспазму) та досліджено залежність дихотомічної змінної (наявність/відсутність ускладнень при субарахноїдальному крововиливі) від незалежних факторів, в якості яких розглядали спектр найбільш інформаційних детермінант, які потенційно могли впливати на розвиток негативної події або асоціюватися із високим ризиком розвитку ускладнень (за даними проведеного кореляційного аналізу Tau-b Кендалла). Впровадження запропонованого прогностичного комплексу у практику неврологічних та судинних відділень дозволить індивідуалізувати лікувальний алгоритм та запобігти розвитку різних за терміном ускладнень на тлі церебрального крововиливу у

хворих з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом.

Розроблений алгоритм та модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ускладнень та ефективності проведеної інтенсивної терапії дозволить своєчасно підібрати патогенетично обумовлену індивідуальну стратегію лікування та здійснити комплекс заходів щодо запобігання розвитку вітальних та неврологічних порушень.

Ключові слова: атравматичний субарахноїдальний крововилив, шкала C.S. Ogilvy, копептин, SIADH синдром, гіпонатріємія, прогноз, логістична регресія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри нервових хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Комплексна діагностика та алгоритми прогнозування перебігу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп», № держ. реєстрації 0115U000657.

Вступ. Субарахноїдальний крововилив (САК) – одна з найбільш поширених форм внутрішньочерепної судинної патології, його частота в популяції становить за даними різних джерел від 5,2 до 19,4 випадків на 100 000 населення в рік. На його частку припадає до 8,7–13,0% від числа всіх порушень мозкового кровообігу. У 85% випадків причиною спонтанних субарахноїдальних крововиливів є розрив мішотчатих аневризм в базальному відділі мозку [1].

Рівень захворюваності та смертності від САК залежить від багатьох причин, однією з яких є якість і доступність для населення медичної допомоги. Результат лікування визначається багатьма факторами, одним з яких є рання діагностика

патологічного процесу, а також ймовірність розвитку незворотних ускладнень. Це особливо актуально в неврологічній практиці, так як у багатьох випадках процеси деструкції нервової тканини мають незворотній характер.

Доведена можливість зниження захворюваності на САК внаслідок впливу на фактори ризику, що піддаються корекції. У той же час екологічні чинники можуть впливати на рівень серцево-судинних захворювань. В даний час важливою проблемою є вплив середовища проживання на здоров'я людини. За оцінками багатьох авторів фактори навколишнього середовища визначають стан здоров'я і знаходяться на другому місці після способу життя [2]. У рекомендаціях ВООЗ визначена формула співвідношення внеску в порушення здоров'я таких узагальнених чинників, як генетика (близько 20%), екологія (близько 20%), спосіб життя (близько 50%) і система охорони здоров'я (менше 10%). У нашій країні, де екологічна криза прогресує, відсотковий внесок факторів навколишнього середовища в погіршення здоров'я і основні форми патології становить від 40% до 60% [3].

Відстрочений церебральний вазоспазм є добре визнаним фактором для поганого результату [4, 5]. Кінцевий результат визначає каскад нейросудинних подій, що охоплюють зміни відразу після САК, а також відстрочену ішемію церебральної системи за рахунок вазоспазму. Поки що наявні для практичної медицини біомаркери на початку перебігу САК не можуть надійно прогнозувати відстрочені цереброваскулярні події [6]. На думку авторів, підйом рівнів копептину не може точно передбачати відстрочений церебральний вазоспазм, проте серійне тестування протягом усього періоду захворювання може виявити тісну кореляцію. Тим не менше, у недавньому ретроспективному аналізі Zhu X.D. зі співавторами виявив сильний зв'язок між копептином і вазоспазмом [7]. Однак, згідно з поточними результатами, вони дійшли висновку, що підйом рівнів копептину не слід використовувати як предиктор для вазоспазму, оскільки клінічні оцінки мають більшу точність.

У доступній літературі, як правило, використовується визначення маркерів для поганого прогнозу при САК [8]. Історично САК завжди вважався руйнівним захворюванням. Виживання пацієнта із САК зі збереженням деякими функцій вже вважалося успішним результатом. Проте, прогрес у лікуванні зараз дозволяє нам допомогти пацієнтам відновити повну функцію у багатьох випадках. Щоб це відбулося у повній мірі, терапевтичне ставлення до таких пацієнтів повинно змінитися в напрямку повного уникнення неврологічного дефіциту та нової сучасної думки про те, що кожен пацієнт із САК,

який має хорошу клінічну оцінку та відсутність ознак пошкодження мозку на КТ, є людиною з потенціалом повернути собі повністю функціональне і продуктивне життя.

Важливість та актуальність питання розробки та клінічного впровадження індивідуальної методології дефініції прогностичних критеріїв для об'єктивної кількісної оцінки ризику розвитку ускладнень при САК пов'язана з необхідністю запровадження статистично обґрунтованих рішень, що базуються на достовірно значущому прогнозі клінічних параметрів та особливостей захворювання для своєчасного застосування відповідної стратегії лікування та адекватної нейропротекції.

В аналізованих літературних джерелах використовуються різні математичні методи прогнозування, проте не враховуються деякі досить інформаційні та об'єктивні показники клінічного перебігу САК. Тому для розробки прогностичного комплексу та персоналізації лікувального алгоритму у хворих з аневризматичним САК ми застосували логістичний регресійний аналіз із наступним розрахунком адекватності та якості прогнозу отриманої моделі.

Мета дослідження: оцінити прогностичну значимість та інформативність деяких клінічних показників з виділенням найбільш оптимальних та достовірних потенціальних факторів в рамках розробки математичного рівняння розрахунку персональної ймовірності виникнення ускладнень у стаціонарних пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом травматичної етіології.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 87 пацієнтів із САК, з них 38 (43,68%) з ізольованим САК, 14 (16,09%) – з субарахноїдально-паренхіматозним, 29 (33,33%) – з субарахноїдально-вентрикулярним, 6 (6,9%) – з субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярним крововиливом, загальна кількість змішаних крововиливів складала 56,32%.

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 або його рідних, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Розподіл за віком типовий для даного захворювання – більшість хворих перебувало у віці від 30 до 60 років, з переважанням хворих у віці 40–60 років, хворі похилого віку (старше 60 років) – 20,7%. Середній вік склав 49, 97 років. Чоловіків

було 44, жінок – 43. Надходження більше половини хворих відбулося в першу добу після САК – 46 чоловік (52,87%).

САК внаслідок розриву мішотчастої аневризми (МА) підтверджено ангіографічним методом у 63 пацієнтів (72,41%), у 5 з них стався повторний крововилив із МА, що розірвалася. У решті випадків (27,59%) наявність МА або артеріо-венозної мальформації інструментально не верифікувалась, проте ангіографічне обстеження цим пацієнтам проведено одноразово. Отримані дані свідчили, що найбільш часто виявлялися аневризми передньої мозкової артерії та передньої сполучної артерії ПМА-ПСА – 25,29%, внутрішньої сонної артерії (14,94%) та середньої мозкової артерії (22,99%), а найбільш рідко – аневризми вертебро-базиллярного басейну (2,3%) і периферичні аневризми. Таким чином, частота верифікації МА ПМА-ПСА та СМА була достовірно частіше, ніж МА інших локалізацій.

Згідно класифікації Hunt&Hess в даній когорті 31 пацієнт (35,63%) не мали зовсім симптомів або симптоми були мінімальні: головний біль та ригідність потиличних м'язів, що відповідає 1 ступеню тяжкості. Найбільша кількість пацієнтів відносилася до 2 ступеню тяжкості – 38 чоловік (43,68%), із симптомами у вигляді головного болю, ригідності потиличних м'язів, відсутності неврологічного дефіциту (крім паралічу черепних нервів). Сонливість, оглушення або легкий вогнищевий дефіцит та 3 ступінь тяжкості діагностовано у 16 хворих (18,39%). Тяжкий стан у вигляді ступору, помірного або важкого геміпарезу, ранньою децеребраційною ригідністю, вегетативними розладами виявлено у 2 хворих (2,30%). Вкрай важкий стан і 5 ступінь тяжкості із глибокою комою, децеребраційною ригідністю та термінальним станом не виявлено у жодного пацієнта.

Відсоток вірогідності прогнозу САК 78–80% успішного результату згідно узагальнюючої класифікаційної шкали для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) мали 76 хворих із балами від 0 до 2 (87,36%), тобто найбільша кількість хворих. Три бали та 65–67%, менш успішний результат продемонстрували 10 хворих (11,49%). У одного хворого (1,15%) нараховано 25%, несприятливий результат та сумарні 4 бали.

Для проведення тотального ангіографічного дослідження використовували ангіографічний комплекс AXIOM Artis MP «Siemens». Кожному хворому проводилось селективне дослідження всіх судинних басейнів через феморальний доступ за методикою Сельдингера.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакетів прикладних програм «Statistica 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний номер

RGXR412D674002FWC7), «Microsoft Excel 2013». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Також окремі статистичні процедури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах.

Для чисельної оцінки факторів ризику був застосований метод бінарної логіт-регресії, який дозволяє розрахувати ймовірність настання події в залежності від значень незалежних змінних. Ймовірність настання події для випадку розраховується за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}.$$

Результати дослідження. Початковим кроком була побудова рівняння моделі ймовірності виникнення події протягом наступних 14 діб (кінцева точка – розвиток вторинної ішемії, гідроцефалії або церебрального вазоспазму) шляхом проведення логістичної регресії. Проведена оцінка залежності дихотомічної змінної (наявність або відсутність кумулятивної кінцевої точки) від незалежних предикторів, в якості яких розглядали, виходячи з описаних вище даних, спектр показників, які могли потенційно впливати або асоціюватися із високим ризиком розвитку ускладнень.

Розраховані дані оцінки універсальних критеріїв коефіцієнтів моделі та значення об'єднаних тестів ($\chi^2 = 66,972$, при рівні значущості $p < 0,001$) свідчать про коректність та адекватність побудованої моделі логістичної регресії.

Якість наближення регресійної моделі достатня для достовірного прогнозу, причому отримана модель описує більше 75% всієї дисперсії ознаки. Мірою функції подібності служить від'ємне значення подвоєного логарифма цієї функції $-2 \log(2LL)$. Введення або видалення предиктору веде до зміни цієї функції, різниця цих функцій позначається як χ^2 і в нашому випадку є значущою.

Якість наближення регресійної моделі достатня для достовірного прогнозу, причому отримана модель описує більше 75% всієї дисперсії ознаки. Мірою функції подібності служить від'ємне значення подвоєного логарифма цієї функції $-2 \log(2LL)$. Введення або видалення предиктору веде до зміни цієї функції, різниця цих функцій позначається як χ^2 і в нашому випадку є значущою.

Показники R^2 Кокса і Снелла, Нейджелкерка є заходами визначеності (псевдо-коефіцієнти детермінації, отримані на основі відносини функції правдоподібності моделей лише з константою і з усіма коефіцієнтами). Вони вказують на ту частину дисперсії, яку можна визначити за допомогою

логістичної регресії. Міра визначеності по Коксу і Снелла має той недолік, що значення, рівне 1, є теоретично недосяжним. Цей недолік усунуто завдяки модифікації даного заходу за методом Нейджелкера.

Після 8 кроку отримана найбільш адекватна модель: критерій χ^2 становить 66,97 ($p < 0,001$), коефіцієнт детермінації Нейджелкера 78%, саме цей відсоток мінливості змінної можна пояснити за допомогою використаного предиктора.

Далі ми побудували рівняння і розглянули коефіцієнти регресії (табл. 1). Слід зазначити, що найбільш інформаційними були копептин та Na сироватки, вік і сумарний бал по Hunt-Hess при госпіталізації.

Персональна вірогідність виникнення ускладнення розраховується за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

де p – %-на ймовірність виникнення ускладнення при САК; $z = -45,48 + 17,54 \times \text{Copeptine} - 0,435 \times \text{Na} + 0,058 \times \text{Вік} + 1,989 \times \text{Бал (шкала Hunt-Hess)}$.

Додавання менш інформативних факторів не змінює точність прогнозу в цілому, однак будь-який з факторів може вплинути на результат в кожному конкретному випадку.

Таким чином, показано достовірне значення деяких регресорів в апіорній оцінці ризику кінцевої точки при САК (вторинна ішемія, гідроцефалія та / або церебральний вазоспазм), що дозволяє розглядати їх не тільки як предиктори несприятливого прогнозу та потенційні фактори формування ускладнень, а й як показники для коректного визначення індивідуального кумулятивного ризику при САК. Важливе виявлення таких патогенетичних чинників, як порушення метаболізму копептину, гіпонатріємія, ознаки наростаючого васкулярного спазму (тяжкість стану більше III включно за шкалою Hunt-Hess) та похилий вік.

Таким чином, комплексний математичний аналіз потенціальних факторів, що детермінують перебіг захворювання, з'явився базисом для побудови статистичної моделі, яка сприяє розробці ефективної системи прогнозування ймовірності розвитку відповідних ускладнень та дозволяє раціональніше

Таблиця 1 – Результати логістичної регресії щодо визначення індивідуального кумулятивного ризику у хворих із САК

Регресори	B	Стандартна похибка	W Вальда	df	p	Exp (B)
Бал по Hunt Hess при госпіталізації	1,989	0,323	4,33	1	0,037	7,308
Вік, років	0,05823	0,011	5,131	1	0,024	1,06
Гематокрит, %	0,423	0,1219	0,849	1	0,357	1,527
ІМТ, кг/м ²	-0,813	1,676	0,235	1	0,627	0,444
Калій при госпіталізації, ммоль/л	2,396	1,825	1,724	1	0,189	10,979
Копептин, ng/mL	17,542	3,23	9,545	1	0,002	41,69E+6
Натрій при госпіталізації, ммоль/л	-0,435	0,0124	8,049	1	0,005	0,647
Ступень порушення свідомості (Шкала коми Глазго)	0,637	0,566	1,263	1	0,261	1,891
Тип змін за даними КТ (Fisher)	2,688	1,21	1,907	1	0,167	14,702
Тяжкість стану при госпіталізації (за WFNS)	1,832	0,989	3,43	1	0,064	6,246
Константа	-45,477	11,807	4,492	1	0,032	1,33E-20

планувати тактику превентивної терапії на початковому етапі перебігу САК.

У наступній таблиці 2 наведено класифікаційну матрицю для оцінки відсотка коректної класифікації групи пацієнтів на основі отриманої моделі.

Таблиця 2 – Класифікаційна матриця по даним логістичної регресії

Спостережуване	Передбачуване		
	Ускладнення присутні	Ускладнення відсутні	% коректних
Ускладнення присутні	25	4	86,21%
Ускладнення відсутні	2	51	96,23%
Загальний процент			91,22%

Таким чином, аналізуючи дані наведеної вище таблиці 2, чутливість запропонованого методу складала більше 90%, що є досить високим показником.

Причому, згідно із розрахованим критерієм χ^2 при рівні ризику вище 65% включно рекомендовано проведення невідкладного активного лікування та розгляду питання про ургентне ендovasкулярне оперативне нейрохірургічне втручання.

Таким чином, проведено клінічне застосування отриманої математичної моделі побудови прогнозу вірогідності ризику розвитку ускладнень та клінічного результату при САК в рамках апробації розрахунку персоналізованої вірогідності розвитку

негативних подій, що пов'язані із САК, показало досить коректні результати та може використовуватися у клінічній практиці лікаря невролога та нейрохірурга.

Впровадження цього прогностичного комплексу у практику неврологічних та судинних відділень дозволить індивідуалізувати лікувальний алгоритм та запобігти розвитку різних за терміном ускладнень на тлі церебрального крововиливу у хворих з аневризматичним САК.

Розроблений алгоритм та модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ускладнень та ефективності проведеної інтенсивної терапії дозволить своєчасно підібрати патогенетично обумовлену індивідуальну стратегію лікування та здійснити комплекс заходів щодо запобігання розвитку вітальних порушень.

Обговорення отриманих даних. Літературні дані свідчать про те, що пошуком статистично достовірних маркерів та критеріїв ризику розвитку ускладнень та клінічного результату при САК займаються вже тривалий час значна кількість дослідників, проте проаналізовані нами результати їх досліджень часом бувають суперечливими або не завжди є достовірними. Так, наприклад, автори виявили найкращий функціональний результат у пацієнтів, які перебували у стабільному клінічному стані після неврологічної реанімації, не мали внутрішньо-паренхіматозної гематоми при першій КТ, у них не розвинулися інфаркти мозку через відстрочену ішемію і вони не отримували переливання крові під час перебування у лікарні. Можливо, найголовнішим є те, що дані результати вказують на високу ймовірність досягнення повноцінного відновлення та оптимального функціонального результату у пацієнтів із САК [9].

Кілька досліджень повідомили про функціональні результати з достатньою деталізацією, щоб порівняти з вищезазначеними нами результатами. У багатоцентровому міжнародному дослідженні лікування аневризми (ISAT) 49% хворих мають оцінку modified Rankin Scale (mRS) 0-1 на 1 рік (21% з оцінкою mRS – 0 і 28% з оцінкою mRS – 1) [10]. У порівнянні з цими даними 63% пацієнтів лікаря Pegoli M. зі співавторами отримали оцінку mRS в межах 0-1 протягом 1 року. Багатоцентрові сучасні дослідження повідомляють про функціональні результати з використанням дихотомізованої версії Glasgow Outcome Scale-Extended на 12 тижнів, що робить порівняння з даними результатами доволі складними [11]. Дослідження, що проводяться за допомогою одноцентрового спостереження, можуть представляти когорти, більш подібні до даної когорти. Проте в цих дослідженнях найчастіше не вистачає деталей щодо найкращих кате-

горій функціональних результатів чи більш обмежених спостережень. Змінні в остаточній моделі прогнозування включають 2 не модифікованих і 2 модифікованих фактори. Прогнозований вплив ранньої клінічної оцінки добре відомий [12]. Як вже раніше описали, прогностична точність доопрацьовується при використанні клінічної оцінки після неврологічної реанімації. Незважаючи на те, що хороша клінічна оцінка, безсумнівно, є найсильнішим фактором, що з більшою ймовірністю відмінного результату в даній когорті автори також виявили, що майже кожен третій пацієнт, який отримував погану клінічну оцінку, зміг досягти відмінного відновлення. Ці цифри вищі, ніж ті, що були повідомлені в попередньому дослідженні, і було встановлено, що 16% пацієнтів з поганою якістю відновлення, які перенесли хірургічне лікування аневризми, мали оцінку mRS 0-1 на 1 рік. Негативний вплив внутрішньочерепного крововиливу на прогноз не є дивним, оскільки будь-який моторний або когнітивний дефіцит, спричинений пошкодженням мозку від гематоми, буде перешкоджати відновленню. Про тісний зв'язок між рентгенологічними ознаками інфарктів та крововиливів із гіршими результатами раніше повідомляли інші дослідники [13]. Тим не менш, ці результати підкреслюють необхідність агресивного лікування церебральної ішемії та сприяти консервативній стратегії трансфузії, щоб максимізувати шанси на досягнення хорошого результату. Дане дослідження має кілька обмежень. Воно базується на когорті людей, що були розташовані в одному центрі, третинного рівня медичної допомоги, що може обмежити зовнішню достовірність результатів. Не було отримано 1-річних результатів у всіх хворих. Власне, це обмеження, фактично, могло примусити авторів недооцінювати ступінь одужання у деяких пацієнтів, оскільки траєкторія функціонального відновлення протягом 1-го року після виписування, як відомо, є сприятливою. Більш важливим недоліком цього аналізу є те, що не була отримана інформація про якість життя чи пізнавальну функцію після нейропсихометричного тестування. Якість життя може зменшуватися, а порушення розладу настрою та когнітивна дисфункція можуть бути присутніми у значної частки пацієнтів зі сприятливими функціональними показниками після САК. Однак показник mRS 0-1 є близьким, оскільки включає тільки пацієнтів, які вважали, що вони повернулися до своєї попередньої діяльності (до САК).

У наступному проспективному дослідженні автори демонструють, що рівень плазмового значення копептину при госпіталізації пацієнтів із САК тісно пов'язаний з 30-денною смертністю та 90-денним функціональним результатом після

внутрішньочерепного крововиливу [14]. Відомо, що копептин має прогностичну цінність для різних захворювань, оскільки він відображає тяжкість клінічного стану і, таким чином, можливість відновлення. Тому було висунуто гіпотезу, що близьке і відтворене співвідношення рівнів копептину до ступеня активації осі стресу є основою його унікальної значимості як прогностичного біомаркера. У даному дослідженні копептин співвідносився з обсягом гематоми, що, в свою чергу, пов'язано з клінічною тяжкістю та результатом. Відповідно до цієї гіпотези, більш раннє дослідження показало кореляцію між тяжкістю пошкодження головного мозку та рівнем копептину при надходженні [15]. В іншому дослідженні рівень копептину був пов'язаний з розміром ураження мозку та клінічною тяжкістю при надходженні, але був незалежним прогностичним маркером у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. З цього випливає припущення, що копептин, з одного боку, пов'язаний з тяжкістю захворювання у пацієнтів з САК, віддзеркалюючи ступінь тяжкості згідно шкали ком Глазго, з іншого боку, він все ще може забезпечити отримання додаткової інформації про пошкодження мозку.

Копептин віддзеркалює циркулюючі рівні вазопресину, і сам вазопресин також може безпосередньо впливати на клінічний перебіг. Дані експериментальних досліджень вказують на те, що вазопресин відіграє роль у формуванні набряку головного мозку, оскільки блокування рецепторів вазопресину послаблює набряк головного мозку в ішемічних та травматичних моделях мишей. Співвідношення між рівнем вазопресину та розвитком набряку головного мозку також продемонстровано в багатьох клінічних дослідженнях, а формування набряку головного мозку передбачає несприятливий результат для САК. Тому рівні копептину можуть відображати розвиток або існуючий набряк головного мозку, вони можуть бути корисними для визначення групи пацієнтів, які потенційно мають формування набряку головного мозку, проте терапевтичні втручання спроможні попередити розвиток цього грізного ускладнення, наприклад, введенням антагоніста вазопресину.

Показано, що інші біомаркери також передбачають раннє неврологічне погіршення і смертність у хворих на САК, такі, як D-димер, глутамат, матричні металопротеїнази та білок S100b. Кожен з цих біомаркерів відображає інший патофізіологічний процес, який також може мати точки прикладення певного терапевтичного впливу [16]. На думку авторів дослідження доцільно покладатися на декілька параметрів при такому складному завданні прогностичних оцінок та лікування хворих із САК. У цьому контексті копептин може мати цікавий потен-

ціал як новий прогностичний біомаркер у поєднанні з клінічними ознаками.

Проте дана когорта дослідження була занадто мала, щоб дозволити змістовний багатоваріантний аналіз. Таким чином, автори не змогли визначити, чи є копептин незалежним прогностичним маркером, який дає додаткову інформацію, крім того, що виводиться з інших відомих прогностичних факторів, таких, як шкала ком Глазго та об'єм гематоми (обидва з яких співвідносяться з рівнем копептину). Ці асоціації були очікувані, оскільки шкала ком Глазго та об'єм гематоми є сильними прогностичними ознаками результатів. Це було показано у більшій когорті пацієнтів з ішемічним інсультом, де зазначили, що копептин є дуже сильним незалежним прогностичним маркером (тобто незалежно від віку, розміру ураження, рівня глюкози, шкал клінічної тяжкості при госпіталізації) для функціонального результату і смертності. Таким чином, можливо, що у більшій когорті копептин може виявитись незалежним маркером також у хворих з САК.

Іншим обмеженням цього дослідження є те, що дана когорта включала як хірургічних, так і нехірургічних хворих. Проте, хірургічне лікування навряд чи вплинуло на прогноз, оскільки дослідження STICH не показало суттєвої переваги раннього хірургічного втручання порівняно з початковим консервативним лікуванням. Також у це дослідження були включені всі пацієнти, які були госпіталізовані протягом перших 72 годин після настання клінічних симптомів, і, отже, являли собою гетерогенну популяцію. Через обмежений обсяг вибірки не можливо оцінити ефект часу у дослідженні. У вищезазначеному дослідженні ішемічного інсульту, однак, аналіз субкогорт не виявив різниці в прогностичному значенні рівня копептину в залежності від строків оцінки: 0–3 години, 3–6 годин, 6–12 годин, 12–24 годин, або через 24–72 години після появи симптомів.

Висновки

1. Методом логістичної регресії побудоване рівняння ймовірності настання події (кінцева точка – розвиток вторинної ішемії, гідроцефалії та / або церебрального вазоспазму) та досліджено залежність дихотомічної змінної (наявність / відсутність ускладнень при САК) від незалежних факторів, в якості яких розглядали спектр найбільш інформаційні детермінанти, які потенційно могли впливати на розвиток негативної події або асоціюватися із високим ризиком розвитку ускладнень (за даними проведеного кореляційного аналізу Тау-В Кендалла).
2. Вірогідність виникнення розвитку ускладнень протягом наступних 14 діб розраховується за формулою: $p = 1 / 1 + e^{-z}$, де $z = -45,48 + 17,54 \times \text{Copeptine} - 0,435 \times \text{Na} + 0,058 \times \text{Bik} + 1,989 \times \text{Бал}$ (шкала Hunt-Hess). Об'єднані тести для

коефіцієнтів моделі (від'ємне значення подвійного логарифма цієї функції $-2 \log(2LL)$), показник χ^2 та параметри Кокса / Снелла і Нейджелкєрка свідчать про високу вірогідність достовірного прогнозу ризику ускладнень при САК.

3. Виявлено патогенетичне значення таких патогенетичних чинників, як порушення метаболізму копептину, гіпонатріємія, ознаки наростаючого васкулярного спазму (тяжкість стану більше III включно за шкалою Hunt-Hess) та похилий вік у визначенні кумулятивного ризику розвитку ускладнень. Додавання менш інформативних показників не змінює точність прогнозу в цілому, однак будь-який з факторів може вплинути на результат в кожному конкретному випадку.
4. Класифікаційна матриця для оцінки відсотка коректної класифікації груп пацієнтів на основі отриманої моделі показала досить високу чутливість методу (91,22%), а подальше проведено клінічне застосування отриманої математичної моделі побудови прогнозу та розрахунку вірогідності ризику розвитку ускладнень / клінічного результату при САК в рамках апробації розраху-

нку персоналізованої вірогідності розвитку негативних подій, що пов'язані із САК, показало досить коректні результати та може використовуватися у клінічній практиці лікаря невролога та нейрохірурга.

5. Впровадження запропонованого прогностичного комплексу у практику неврологічних та судинних відділень дозволить індивідуалізувати лікувальний алгоритм та запобігти розвитку різних за терміном ускладнень на тлі церебрального крововилив у хворих з аневризматичним САК.
6. Розроблений алгоритм та модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ускладнень та ефективності проведеної інтенсивної терапії дозволить своєчасно підібрати патогенетично обумовлену індивідуальну стратегію лікування та здійснити комплекс заходів щодо запобігання розвитку вітальних та неврологічних порушень.

Перспективою подальших досліджень стане визначення динаміки бального показника ймовірного ризику запропонованої моделі у хворих при САК нетравматичній етіології на тлі лікування.

References

1. Chekanova OV, Skryabin VV. Optimizatsiya kliniko-instrumental'noy diagnostiki tserebral'nogo angiospazma pri anevrizmatscheskom subarakhnoidal'nom krovoizliyanii. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 4(2): 71-6. [Russian]
2. Nurpeisov AZ, Nurdinov MA, Kamzina AG. Intensivnaya terapiya subarakhnoidal'nykh krovoizliyanii netravmaticheskogo geneza. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2011; 2(23): 31-7. [Russian]
3. Kozlov SYu, Rodionov SV, Rudnev MA. Opredeleniye pokazaniy k khirurgicheskomu lecheniyu arterial'nykh anevrizm golovnogogo mozga v ostrom periode subarakhnoidal'nogo krovoizliyanii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2013; 2: 171-189. [Russian]
4. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council. *Stroke*. 2009; 40: 994-1025. PMID: 19164800. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.191395
5. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. *Neurocrit Care*. 2010; 13: 416-24. PMID: 20838933. DOI: 10.1007/s12028-010-9433-3
6. Lackner P, Dietmann A, Beer R, Fischer M, Broessner G, Helbok R, et al. Cellular microparticles as a marker for cerebral vasospasm in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010; 41(10): 2353-7. PMID: 20814009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.584995
7. Zhu XD, Chen JS, Zhou F, Liu QC, Chen G, Zhang JM. Detection of copeptin in peripheral blood of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2011; 15(6): R288. PMID: 22126444. PMCID: PMC3388690. DOI: 10.1186/cc10575
8. Helbok R, Kurtz T, Vibbert P, Schmidt M, Fernandez MJ, Lantigua H, et al. Early neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage: risk factors and impact on outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(3): 266-70. PMID: 23012446. PMCID: PMC3582083. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302804
9. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015; 122(2): 414-8. PMID: 25495745. DOI: 10.3171/2014.10.JNS14290
10. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*. 2011; 10(7): 618-25. PMID: 21640651. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70108-9
11. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*. 2012; 43(6): 1463-69. PMID: 22403047. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.648980
12. Jaja BN, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2013; 18(1): 143-53. PMID: 23138544. DOI: 10.1007/s12028-012-9792-z

13. Festic E, Rabinstein AA, Freeman WD, Mauricio EA, Robinson MT, Mandrekar J, et al. Blood transfusion is an important predictor of hospital mortality among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013; 18(2): 209-15. PMID: 22965325. DOI: 10.1007/s12028-012-9777-y
14. Zweifel C, Katan M, Schuetz P, Siegemund M, Morgenthaler NG, Merlo A, et al. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol*. 2010; 10: 34. PMID: 20504314. PMCID: PMC2889932. DOI:10.1186/1471-2377-10-34
15. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Annals of neurology*. 2009; 66(6): 799-808. PMID: 20035506. DOI:10.1002/ana.21783
16. Delgado P, Alvarez Sabin J, Montaner J. Biological markers in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2007; 22(7): 448-55. [Spanish] PMID: 17853963

УДК 616.832.94-005.1:616.13-007.64-036-037

ВОЗМОЖНОСТИ ЛОГИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ПОСТРОЕНИИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПЕРСОНАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Полковникова К. Ю., Полковников А. Ю.

Резюме. Цель данной работы – оценить прогностическую значимость и информативность некоторых клинических показателей с выделением наиболее оптимальных и достоверных потенциальных факторов в рамках разработки математического уравнения расчета персональной вероятности возникновения осложнений у стационарных пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием атравматической этиологии.

Результаты и обсуждение. Показано достоверное значение некоторых регрессоров в априорной оценке риска конечной точки при субарахноидальном кровоизлиянии (вторичная ишемия, гидроцефалия и/или церебральный вазоспазм), что позволяет рассматривать их не только как предикторы неблагоприятного прогноза и потенциальные факторы формирования осложнений, но и как показатели для корректного определения индивидуального кумулятивного риска при субарахноидальном кровоизлиянии. Важно выявления таких патогенетических факторов, как нарушение метаболизма копеptина, гипонатриемия, признаки нарастающего васкулярного спазма (тяжесть состояния более III включительно по шкале Hunt-Hess) и пожилой возраст.

Методом логистической регрессии построено уравнение вероятности наступления события (конечная точка – развитие вторичной ишемии, гидроцефалии и/или церебрального вазоспазма) и исследована зависимость дихотомической переменной (наличие/отсутствие осложнений при субарахноидальном кровоизлиянии) от независимых факторов, в качестве которых рассматривали спектр наиболее информативных детерминант, которые потенциально могли влиять на развитие негативного события или ассоциироваться с высоким риском развития осложнений (по данным проведенного корреляционного анализа Тау-б Кендалла). Внедрение предложенного прогностического комплекса в практику неврологических и сосудистых отделений позволит индивидуализировать лечебный алгоритм и предотвратить развитие различных по сроку осложнений на фоне церебрального кровоизлияния у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

Выводы. Разработанный алгоритм и модель прогностических критериев для количественной оценки риска возникновения осложнений и эффективности проведенной интенсивной терапии позволит своевременно подобрать патогенетически обусловленную индивидуальную стратегию лечения и осуществить комплекс мер по предотвращению развития витальных и неврологических нарушений.

Ключевые слова: атравматичное субарахноидальное кровоизлияние, шкала C.S. Ogilvy, копеptин, SIADH синдром, гипонатриемия, прогноз, логистическая регрессия.

UDC 616.832.94-005.1:616.13-007.64-036-037

Possibilities of Logistic Analysis in the Construction of Prognostic Models of Personal Risk Assessment of Developing Complications as a Result of Subarachnoidal Hemorrhage

Polkovnikova K. Yu., Polkovnikov A. Yu.

Abstract. Subarachnoid hemorrhage is one of the most common forms of intracranial vascular disease. According to various sources its frequency in population is from 5.2 to 19.4 cases per 100,000 population per year. This is 8.7–13.0% of the number of all disorders of the cerebral circulation. In 85% of cases, the cause of spontaneous subarachnoid hemorrhages is the rupture of saccular aneurysms in the basal part of the brain.

The purpose of this work was to evaluate the prognostic significance and informativeness of some clinical indicators, highlighting the most optimal and reliable potential factors in the development of a mathematical equation for calculating the personal probability of complications in patients with subarachnoid hemorrhage of a traumatic etiology.

Material and methods. We examined 87 patients with subarachnoid hemorrhages, among them 38 (43.68%) patients had isolated subarachnoid hemorrhage, 14 (16.09%) patients had subarhynodally parenchymal, 29 (33.33%) patients were with subarhynodally-ventricular, 6 (6.9%) patients were with subarachnoidal-parenchymal-ventricular hemorrhage. The total number of mixed hemorrhages was 56.32%.

The distribution by age is typical for this disease. The majority of patients was from 30 to 60 years old, with predominance of patients aged 40-60, elderly patients (over 60 years old) encompassed 20.7%. The average age was 49.97 years. Our study included 44 men, and 43 women.

Results and discussion. The obtained results showed a significant value of some repressor's in the a priori risk assessment of the endpoint in secondary ischemia, hydrocephalus and / or cerebral vasospasm, which allowed considering them not only as predictors of unfavorable prognosis and potential factors of complications, but also as indicators for the correct determination of individual cumulative risk with subarachnoid hemorrhages. It is important to identify such pathogenetic factors as metabolic metabolism of copeptin, hyponatremia, signs of increasing vascular spasm (the severity of the condition was more than III inclusive on the Hunt-Hess scale) and old age.

Conclusions. The developed algorithm and model of prognostic criteria for the quantitative assessment of the risk of complications and the effectiveness of the intensive care carried out would allow selecting the pathogenetically determined individual treatment strategy and implement a set of measures to prevent the development of vital and neurological disorders.

Keywords: atraumatic subarachnoid hemorrhage, C.S. Ogilvy, copeptin, SIADH syndrome, hyponatremia, prognosis, logistic regression.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.168

УДК 616.12-008.331.1:613.25:616.43

Псарьова В. Г.

ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ОКРЕМИХ КОМПОНЕНТІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ ТА СУПУТНЬОМУ ОЖИРІННІ

Сумський державний університет, Україна

valentinapsareva27@gmail.com

Фізіологічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи характеризується ренін-залежним альдостеронізмом, що розвинувся для підтримки артеріального тиску у наземних ссавців в умовах дефіциту дієтичного споживання натрію. Незважаючи на цю високо розвинуту фізіологію, низькоренінова артеріальна гіпертензія нині є поширеним біохімічним фенотипом, описаним у 30% гіпертоніків, залежно від віку і раси. Низькоренінова артеріальна гіпертензія характеризується фізіологічним пригніченням реніну, часто в контексті збільшення внутрішньосудинного об'єму. Таким чином, дослідження активності таких компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як ренін і альдостерон, а також їх оцінка у гіпертензивних пацієнтів в залежності від наявності та відсутності ожиріння, є актуальною проблемою, що потребує подальшого вивчення. Відомо, що фенотип низькоренінової артеріальної гіпертензії відображає сімейну агрегацію, де описано кілька поліморфізмів і нових генів. В одному дослідженні сімейне носійство пояснювало 35% дисперсії рівня реніну, що значно перевищувало класичні низькочастотні моногенні причини. При цьому екологічні та харчові фактори, такі як ожиріння, діабет і високий рівень споживання натрію, також відіграють важливу роль у розвитку фенотипу низькоренінової артеріальної гіпертензії.

Мета роботи полягала в оцінці вмісту альдостерону, реніну та їх співвідношення при артеріальній гіпертензії і супутньому ожирінні. Проведено обстеження 188 пацієнтів з гіпертонічною хворобою та різною масою тіла. Встановлено, що у гіпертензивних пацієнтів наявність ожиріння асоціюється з меншою частотою випадків низькоренінової артеріальної гіпертензії порівняно з пацієнтами з нормальною і надмірною масою тіла. При низькореніновій і високореніновій артеріальній гіпертензії, за наявності різниць рівнів реніну, альдостерону та альдостерон-ренінового коефіцієнта, не виявлено відмінностей антропометричних показників.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ожиріння, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, низькоренінова гіпертензія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клітинно-молекулярні і нейрогуморальні механізми ремоделювання органів-мішеней, їх взаємозв'язки і корекція у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням», № державної реєстрації 0117U006894.

Вступ. Ренін-ангіотензин-альдостероноава система (РААС) відіграє ключову роль у регуляції артеріального тиску (АТ). Її надмірна активність відповідає за широкий спектр побічних ефектів у серцево-судинній системі, які внаслідок підвищеної концентрації ангіотензину II і альдостерону призводять до збільшення АТ, збільшення об'єму позаклітинної рідини, гіперкоагуляції, активації запального каскаду і прискорення процесів фіброзу в серці та судинах [1, 2]. Таким чином, фізіологічна активація РААС характеризується ренінзалежним альдостеронізмом, що розвинувся для підтримки АТ у наземних ссавців в умовах дефіциту дієтичного споживання натрію. Незважаючи на цю високо розвинуту фізіологію, низькоренінова (НР) артеріальна гіпертензія (АГ) нині є поширеним біохімічним фенотипом, описаним у 30% гіпертоніків, залежно від віку і раси [1, 2]. НРАГ характеризується фізіологічним пригніченням реніну, часто в контексті збільшення внутрішньосудинного об'єму.

НРАГ описана і досліджена майже 50 років [3, 4]. Незабаром після того, як Джером Конн вперше описав первинний гіперальдостеронізм як умову надлишку альдостерону, незалежного від реніну [5], був досліджений фенотип АГ з низькою активністю реніну без явного гіперальдостеронізму [3, 4]. Цей фенотип був відмінним від первинного альдостеронізму і називався НРАГ, а наступні дослідження описували його як стан, більш поширений у осіб

африканського походження та літніх людей, які також схильні до натрій-залежної гіпертензії [6]. У наступні десятиліття було припущено, що НРАГ може представляти собою гетерогенну суміш етіологій, і може включати стани надмірної активації мінералокортикоїдних рецепторів (оскільки спочатку у осіб з НРАГ виявлялося помітне зниження АТ у відповідь на дію антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактону) та інгібітора синтезу стероїдів надниркових залоз (аміноглютетеміда)) [7–11].

Відомо, що фенотип НРАГ відображає сімейну агрегацію, де описано кілька поліморфізмів і нових генів [12]. В одному дослідженні сімейне носійство пояснювало 35% дисперсії рівня реніну, що значно перевищувало класичні низькочастотні моногенні причини [12].

При цьому екологічні та харчові фактори, такі як ожиріння, діабет і високий рівень споживання натрію, також відіграють важливу роль у розвитку фенотипу НРАГ. Передбачувані механізми цих зв'язків включають нові взаємодії мінералокортикоїдних рецепторів, такі як їх ліганд-незалежна активація RAC1 [13] і епігенетичні модифікації НРАГ-залежних генів [14].

Таким чином, дослідження активності таких компонентів РААС, як ренін і альдостерон, а також їх оцінка у гіпертензивних пацієнтів в залежності від наявності та відсутності ожиріння, є актуальною проблемою, що потребує подальшого вивчення.

Мета роботи: оцінка вмісту альдостерону, реніну та їх співвідношення при АГ і супутньому ожирінні.

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. Обстежено 188 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ), які відповідали критеріям включення. 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, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

До першої групи увійшли 107 пацієнтів з ожирінням I–II ступенів, до другої – 40 пацієнтів з надмірною масою тіла, до третьої – 41 пацієнтів з нормальною масою тіла. Всі групи були співставлені за віком, статтю, стадією ГХ, ступенем АГ, функціональним класом (ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН). Контрольна група складалася з 25 практично здорових осіб з нормальною масою тіла,

співставлених за віком і статтю з пацієнтами основної групи.

Критерії включення в дослідження: ГХ II стадії, 2 ступеня; нормальна маса тіла (індекс маси тіла (ІМТ) – 18–24,9), надмірна вага (ІМТ – 25–29,9), ожиріння I ступеню (ІМТ – 30–34,9), ожиріння II ступеню (ІМТ – 35–39,9), абдомінальне ожиріння (за критеріями IDF, 2005): обхват талії > 94 см для чоловіків і > 80 см для жінок; ХСН I–II ФК; збережена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ); нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), нормокреатинінемія, відсутність протеїнурії (допустима лише мікроальбумінурія); вік пацієнтів 45–55 років.

Критерії виключення з дослідження: наявність супутньої патології у пацієнтів з ГХ (гострий коронарний синдром, постінфарктний кардіосклероз, важкі порушення ритму і провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, симптоматична АГ, захворювання щитоподібної залози, гострі запальні процеси); ГХ III стадії, 3 ступеня; ожиріння III ступеню; цукровий діабет 1 і 2 типів; ХСН III–IV ФК; помірно знижена і знижена ФВ ЛШ; знижена ШКФ, наявність протеїнурії; вік пацієнтів менше 45 і більше 55 років; відмова пацієнтів від дослідження.

Фізикальне обстеження пацієнтів включало вимірювання зросту, маси тіла та розрахунку індекса маси тіла (ІМТ). Пацієнтам проводилося вимірювання окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) і розраховувався індекс талія/стегно як співвідношення ОТ до ОС.

Зразки крові для вимірювання концентрації альдостерону і реніну плазми центрифугували при 3000 обертах, відокремлюючи плазму і сироватку, з наступним заморожуванням зразків до –75 °С до проведення лабораторного аналізу. Концентрацію альдостерону в сироватці визначали за допомогою радіоімунного аналізу з використанням набору ALDO-RIACT (чутливість 7 пг/мл і коефіцієнт варіації < 7,5%). Концентрацію реніну визначали з того ж зразка за допомогою радіоімунного аналізу з використанням Ang I RIA KIT (чутливість 0,07 нг/мл і коефіцієнт варіації < 6,0%).

При рівнях реніну < 0,65 нг/мл/год встановлювали НРАГ, а при рівнях реніну ≥ 0,65 нг/мл/год – високоренінову (ВР) АГ.

Альдостерон-реніновий коефіцієнт (АРК) визначали за формулою:

$$\text{АРК} = \text{альдостерон} / \text{ренін}.$$

Результати дослідження та їх обговорення.

Першочерговим етапом дослідження була оцінка зустрічаємості НРАГ при ГХ з різною масою тіла. Було встановлено, що пацієнти з супутнім

ожирінням мали достовірно ($p < 0,05$) нижчу частоту випадків НРАГ, порівняно з гіпертензивними пацієнтами з нормальною і надмірною масою тіла. Це можна пояснити тим, що наявність ожиріння є додатковим фактором, що підвищує активність РААС (табл. 1).

Таблиця 1 – Активність компонентів РААС у групах дослідження

Показники	Група 1 АГ з ожирінням I–II ст. $n = 107$	Група 2 АГ з надмірною масою тіла $n = 40$	Група 3 АГ з нормальною масою тіла $n = 41$	Контрольна група $n = 25$
НРАГ, %	10 (9,4)	7 (17,5) ¹⁻²	8 (19,5) ¹⁻³	–
ВРАГ, %	97 (90,6)	33 (82,5)	33 (80,5)	–
Альдостерон, нг/дл	16,9 ± 1,3 ^{1-K}	16,8 ± 1,4 ^{2-K}	17,4 ± 1,3 ^{3-K}	5,8 ± 0,5
Ренін, нг/мл/год	2,41 ± 0,02 ^{1-K}	2,33 ± 0,02 ^{2-K}	2,23 ± 0,01 ^{3-K}	0,91 ± 0,01
АРК	8,5 ± 0,5	10,1 ± 0,6	10,6 ± 0,9	8,2 ± 0,8

Примітки: ¹⁻² – статистично значущі відмінності між першою і другою групами; ¹⁻³ – статистично значущі відмінності між першою і третьою групами; ^{1-K} – статистично значущі відмінності між першою і контрольною групами; ^{2-K} – статистично значущі відмінності між другою і контрольною групами; ^{3-K} – статистично значущі відмінності між третьою і контрольною групами.

Пацієнти з АГ при різній масі тіла мали достовірно ($p < 0,01$) більш високі рівні альдостерону і реніну, порівняно з контрольною групою (при відсутності відмінностей АРК). При цьому за зазначеними показниками гіпертензивні пацієнти з різною масою тіла достовірно не відрізнялися (табл. 1).

Наступний етап дослідження полягав в оцінці можливих асоціацій антропометричних показників і показників активності РААС з фенотипами гіпертензії (НРАГ і ВРАГ). Було встановлено, що пацієнти з НРАГ і ВРАГ достовірно не відрізнялися за віком, статтю та антропометричними показниками (табл. 2).

При цьому у групі гіпертензивних пацієнтів з низьким рівнем реніну спостерігався достовірно ($p < 0,05$) нижчий рівень сироваткового альдостерону

Таблиця 2 – Антропометричні показники та показники активності РААС при НРАГ і ВРАГ

Показники	НРАГ $n = 27$	ВРАГ $n = 161$
Вік, роки	51,9 ± 0,6	52,1 ± 0,7
Співвідношення чоловіки/жінки, %	12/15 (44,5/55,6)	78/83 (48,4/51,6)
Маса тіла, кг	83,5 ± 2,3	84,6 ± 2,6
ІМТ, кг/м ²	29,8 ± 1,2	30,3 ± 1,4
ОТ, см	94,2 ± 3,9	95,5 ± 4,2
ОС, см	107,5 ± 5,3	106,1 ± 5,8
Індекс талія/стегно	0,78 ± 0,02	0,76 ± 0,01
Альдостерон, нг/дл	12,3 ± 1,2	17,8 ± 1,6*
Ренін, нг/мл/год	0,49 ± 0,01	2,65 ± 0,03*
АРК	27,2 ± 1,5	7,2 ± 0,6*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

при достовірно ($p < 0,001$) більш високому АРК, ніж у групі високим рівнем реніну (таблиця 2). Зазначені особливості можна пояснити тим, що НРАГ демонструє бімодальний розподіл рівнів альдостерону в популяційних дослідженнях, що підтверджує існування двох широких категорій НРАГ: осіб зі зниженим рівнем альдостерону і осіб з нормальним або підвищеним альдостероном [15–19]. Тоді як наявність високого рівня реніну сприяє зростанню рівня ангіотензину II і альдостерону, що є одним з основних механізмів регуляції активності РААС.

Висновки. У гіпертензивних пацієнтів наявність ожиріння асоціюється з меншою частотою випадків низькоренінової артеріальної гіпертензії порівняно з пацієнтами з нормальною і надмірною масою тіла.

При низькоренінової і високоренінової артеріальній гіпертензії, за наявності різниць рівнів реніну, альдостерону та альдостерон-ренінового коефіцієнта, не встановлено відмінностей антропометричних показників.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці метаболічних показників при низькоренінової і високоренінової артеріальній гіпертензії при різній масі тіла пацієнтів.

References

- Mulatero P, Verhovez A, Morello F, Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol*. 2007; 67(3): 324–34. PMID: 17573898. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02898.x
- Sagnella GA. Why is plasma renin activity lower in populations of african origin? *J Hum Hypertens*. 2001; 15(1): 17–25. PMID: 11223998. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001127>
- Jose A, Crout JR, Kaplan NM. Suppressed plasma renin activity in essential hypertension. Roles of plasma volume, blood pressure, and sympathetic nervous system. *Ann Intern Med*. 1970; 72(1): 9–16. PMID: 4312105. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-72-1-9>
- Channick BJ, Adlin EV, Marks AD. Suppressed plasma renin activity in hypertension. *Arch Intern Med*. 1969; 123(2): 131–40. PMID: 4303266. <https://doi.org/10.1001/archinte.1969.00300120019003>

5. Conn JW. Evolution of primary aldosteronism as a highly specific clinical entity. *J Am Med Assoc.* 1960; 172: 1650–3. PMID: 13811532. <https://doi.org/10.1001/jama.1960.63020150008016>
6. Fisher ND, Hurwitz S, Ferri C, Jeunemaitre X, Hollenberg NK, Williams GH. Altered adrenal sensitivity to angiotensin II in low-renin essential hypertension. *Hypertension.* 1999; 34(3): 388–94. PMID: 10489382. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.3.388>
7. Adlin EV, Marks AD, Channick BJ. The salivary sodium/potassium ratio in hypertension: Relation to race and plasma renin activity. *Clin Exp Hypertens.* 1982; 4(9-10): 1869–80. PMID: 6754154
8. Woods JW, Liddle GW, Michelakis AM, Brill AB. Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin. *Arch Intern Med.* 1969; 123(4): 366–70. PMID: 5778117. <https://doi.org/10.1001/archinte.1969.00300140012004>
9. Adlin EV, Marks AD, Channick BJ. Spironolactone and hydrochlorothiazide in essential hypertension. Blood pressure response and plasma renin activity. *Arch Intern Med.* 1972; 130(6): 855–8. PMID: 5082465. <https://doi.org/10.1001/archinte.1972.03650060047008>
10. Pizoń T, Rajzer M, Wojciechowska W, Wach-Pizoń M, Drożdż T, Wróbel K, et al. The relationship between plasma renin activity and serum lipid profiles in patients with primary arterial hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2018 Oct-Dec; 19(4): 1470320318810022. PMID: 30404585. PMCID: PMC6240969. doi: 10.1177/1470320318810022
11. Mazzolai L, Hayoz D. The renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Curr Hypertens Rep.* 2006; 8(1): 47–53. PMID: 16600159. <https://doi.org/10.1007/s11906-006-0040-9>
12. Fisher ND, Hurwitz S, Jeunemaitre X, Hopkins PN, Hollenberg NK, Williams GH. Familial aggregation of low-renin hypertension. *Hypertension.* 2002; 39: 914–8. doi: 10.1161/01.HYP.0000013784.18175.51
13. Kawarazaki W, Fujita T. Aberrant Rac1-mineralocorticoid receptor pathways in salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013; 40(12): 929–36. PMID: 24111570. DOI: 10.1111/1440-1681.12177
14. Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: The challenge of emerging evidence. *Transl Res.* 2015; 165(1): 154–65. PMID: 25035152. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.06.007
15. Adlin EV, Braitman LE, Vasan RS. Bimodal aldosterone distribution in low-renin hypertension. *Am J Hypertens.* 2013; 26(9): 1076–85. PMID: 23757402. PMCID: PMC3741228. DOI: 10.1093/ajh/hpt091
16. Baudrand R, Vaidya A. The Low-Renin Hypertension Phenotype: Genetics and the Role of the Mineralocorticoid Receptor. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2): 1–15. PMID: 29439489. PMCID: PMC5855768. DOI: 10.3390/ijms19020546
17. Funder JW, Reincke M. Aldosterone: A cardiovascular risk factor? *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1802(12): 1188–92. PMID: 20713154. DOI:10.1016/j.bbdis.2010.08.005
18. Pizoń T, Rajzer M, Kameczura T. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in etiology and pathogenesis of arterial hypertension and its systemic complications – what remains from Laragh and Alderman idea? *Arterial Hypertension.* 2011; 15: 371–82.
19. Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N, et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863(5): 1106–14. PMID: 27497523. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.07.019

УДК 616.12-008.331.1:613.25:616.43

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН- АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И СОПУТСТВУЮЩЕМ ОЖИРЕНИИ

Псарёва В. Г.

Резюме. Физиологическая активация ренин-ангиотензин-характеризуется ренинзависимой альдостеронизмом, развившегося для поддержания артериального давления у наземных млекопитающих в условиях дефицита диетического потребления натрия. Несмотря на эту высоко развитую физиологию, низкорениновая артериальная гипертензия сейчас является распространенным биохимическим фенотипом, описанным у 30% гипертоников в зависимости от возраста и расы. Низкорениновая артериальная гипертензия характеризуется физиологическим угнетением ренина, часто в контексте увеличения внутрисосудистого объема. Таким образом, исследование активности таких компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как ренин и альдостерон, а также их оценка у гипертонических пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ожирения, является актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения. Известно, что фенотип низкорениновой артериальной гипертензии отражает семейную агрегацию, где описано несколько полиморфизмов и новых генов. В одном исследовании семейное носительство объясняло 35% дисперсии уровня ренина, что значительно превышало классические низкочастотные моногенные причины. При этом экологические и пищевые факторы, такие как ожирение, диабет и высокий уровень потребления натрия, также играют важную роль в развитии фенотипа низкорениновой артериальной гипертензии.

Цель работы заключалась в оценке содержания альдостерона, ренина и их соотношения при артериальной гипертензии и сопутствующем ожирении. Проведено обследование 188 пациентов с гипертонической болезнью с различной массой тела.

Установлено, что пациенты с сопутствующим ожирением имели значительно более низкую частоту низкорениновой гипертензии по сравнению с гипертензивными пациентами с нормальной и избыточной массой тела. Пациенты с низкорениновой и высокорениновой артериальной гипертензией достоверно не отличались по возрасту, полу и антропометрическим показателям; однако пациенты с низкорениновой гипертензией имели достоверно более низкие уровни альдостерона сыворотки крови и достоверно более высокое альдостерон-рениновое соотношение по сравнению с пациентами с высокорениновой гипертензией.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, низкорениновая гипертензия.

UDC 616.12-008.331.1:613.25:616.43

Features of the Activity of Separate Components of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Arterial Hypertension and Concomitant Obesity

Psarova V. G.

Abstract. Renin-angiotensin-aldosterone system plays a key role in the blood pressure regulation. The study of the activity of such components of the renin-angiotensin-aldosterone system as renin and aldosterone, as well as their ratio in hypertensive patients, depending on the presence and absence of obesity, is an acute problem that requires further study.

The purpose of the study was to evaluate the content of aldosterone, renin and their ratio in arterial hypertension and concomitant obesity.

Material and methods. The study included 188 patients with arterial hypertension. The first group consisted of 107 patients with obesity of I-II degrees, the second group had 40 patients with overweight, the third group included 41 patients with normal body weight. The control group consisted of 25 practically healthy individuals. The concentrations of aldosterone and renin in serum were determined. At the renin levels < 0.65 ng/ml/h, low-renin hypertension was established, and the renin levels $\geq$ 0.65 ng/ml/h, high-renin hypertension was established.

Results and discussion. The patients with concomitant obesity had a significantly lower incidence of low-renin hypertension compared to hypertensive patients with normal body weight and overweight. Hypertensive patients with different body mass had significantly higher aldosterone and renin levels compared to the control group (in the absence of differences in aldosterone-renin ratio). At the same time hypertensive patients with different body mass were not significantly different as to the indicated parameters. Patients with low-renin and high-renin arterial hypertension did not differ significantly in age, sex, and anthropometric indices; however, low-renin hypertensive patients had a significantly lower aldosterone serum and a significantly higher aldosterone-renin ratio in comparison with high-renin hypertensive patients.

Conclusions. In hypertensive patients, obesity is associated with a lower incidence of low-renin hypertension compared to patients with normal body weight and overweight. We found no differences in anthropometric indices in low-renin and high-renin arterial hypertension, in the presence of differences in levels of renin, aldosterone and aldosterone-renin ratio.

Keywords: arterial hypertension, obesity, renin-angiotensin-aldosterone system, low-renin hypertension.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 13.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.173

УДК 616-003.218-008.817-056.7-0.36-053.2

Сенаторова Г. С.¹, Тельнова Л. Г.¹, Черненко Л. Н.¹,
Поляков В. В.², Башкірова Н. В.³, Стрелкова М. І.¹

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ТА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ У ПЕРЕБІГУ МУКОВІСЦИДОЗУ. КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

¹ Харківський національний медичний університет, Україна

² ГЗ «Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Україна

³ КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня», Харків, Україна

m.strelkova.doc@gmail.com

Муковісцидоз – спадкове аутосомно-рецесивне захворювання з ураженням екзокринних залоз, та є найбільш летальним захворюванням у осіб європейської раси. Частота муковісцидозу варіюється від 1:8000 до 1:2000, а тривалість життя від 10 до 40 років у розвинених країнах. Причиною муковісцидозу є багаточисельні мутації гену MB, що обумовлює клінічний перебіг захворювання від атипових субклінічних форм до муковісцидозу з важким перебігом.

На сьогоднішній день описано більше 2000 мутацій та 200 поліморфізмів у гені муковісцидозу, мутації у якому розділяються на 6 класів. Мутації 1–3 класів більш глибоко порушують функцію трансмембранного регулятора муковісцидозу, обумовлюють «важкі» форми муковісцидозу; мутації 4–6 класів відносять до «дрібних» мутацій та обумовлюють більш легкий перебіг захворювання та поліморфізм клінічної симптоматики, включаючи атипові форми муковісцидозу. Різноманітні клінічні прояви муковісцидозу залежать також від генів-модифікаторів, зокрема генів, які модулюють ступінь ураження легень. Модифікації генів обумовлюють ступінь чутливості до колонізації синьогнійною паличкою, активність ферментів, детоксикацію екзогенних речовин, реакції фагоцитозу у майбутньому підвищуючи ризик розвитку важкого ураження легень та інших.

Наведено 2 клінічних спостереження дітей з «важким» та «легким» перебігами муковісцидозу (випадок з ранньою маніфестацією цукрового діабету у 8-річної дитини (за даними літератури, цукровий діабет асоційований з муковісцидозом у хворих до 10 років зустрічається вкрай рідко), та випадок легкого перебігу легеневої форми муковісцидозу на тлі порушення обміну сірковмісних амінокислот, гіпергомоцистеїнемії).

Прогноз для пацієнтів із муковісцидозом поступово покращується протягом багатьох років, в основному завдяки ранній діагностиці (неонатальний

скринінг); дослідженням, які надають більш повне уявлення про молекулярно-біологічний дефект що лежить в основі муковісцидозу, і призводить до нових підходів у лікуванні даного захворювання. Раннє виявлення атипових форм муковісцидозу, запобігання виникненню ускладнень захворювання, та розробка нових методів лікування знаходяться на етапі розвитку.

Ключові слова: муковісцидоз, перебіг, діти, мутації генів.

Вступ. Муковісцидоз (MB) – спадкове аутосомно-рецесивне захворювання з ураженням екзокринних залоз [3, 15, 17], у наслідок чого утворюється секрет підвищеної в'язкості, який викликає обструкцію вивідних протоків у легенях, підшлунковій залозі, кишківнику, печінці, що веде до їх функціональної недостатності та фіброзу [8, 14, 19].

Уперше захворювання було описано у 1936 році швейцарським педіатром Гвідо Фанконні. У 1989 році вчені з Канади та США відкрили ген MB [5, 6, 13]. Частота MB варіюється у різних країнах та залежить від їх соціального статусу: в США та більшості країн Європи 1:2000 новонароджених, країнах СНД – 1:8000 новонароджених [7, 15]. Тривалість життя також залежить від рівня розвитку суспільства, наявності спеціалізованих центрів нагляду за такими пацієнтами [2, 5, 18]. Тривалість життя у США, Великобританії перевищує 40-річну межу, тоді як у країнах Латинської Америки – 10 років [6, 13].

Ген MB розміщується у середині довгого плеча 7-ї хромосоми. Його білковий продукт – трансмембранний регулятор муковісцидозу (MBTP) [6, 9]. Він є мембранним каналом для активної секреції йонів хлору з клітини до просвіту екзокринних залоз [16, 18]. Причиною MB є багаточисельні мутації відповідного гену, що обумовлює клінічний перебіг захворювання від атипових субклінічних форм до муковісцидозу з важким перебігом [11, 19].

На сьогоднішній день описано більше 2000 мутацій та 200 поліморфізмів у гені MB [2, 3, 9]. Мутації у гені MB розділяються на 6 класів:

- 1) блокуючі синтез білку MBTP;
- 2) порушуючі його дозрівання, а також транспортування з ендоплазматичного ретикулуму до мембрани ендотеліальних клітин (мутація DF 508 є найбільш розповсюдженою);
- 3) білок MBTP здатен досягати клітинної мембрани та вбудовуватися до неї, проте процес регуляції його функції за допомогою АТФ повністю порушується;
- 4) зменшується проводимість йонів хлору за нормальної локалізації білку MBTP у мембрані та процесів регуляції;
- 5) знижується рівень синтезу нормального білку MBTP;
- 6) різноманітна здатність трансмембранного регулятора білку MB регулювати інші йонні канали [1, 6, 9].

Мутації 1–3 класів більш глибоко порушують функцію MBTP, обумовлюють «важкі» форми MB; мутації 4–6 класів відносять до «дрібних» мутацій та обумовлюють більш легкий перебіг захворювання та поліморфізм клінічної симптоматики, включаючи атипові форми MB [5, 11]. Різноманітні клінічні прояви MB залежать також від генів-модифікаторів, зокрема генів, які модулюють ступінь ураження легенів:

- гени класу 2 гістосумісності (HLA-class 2);
- гени системи детоксикації ксенобіотиків;
- ген маннозозв'язувального лактину (MBL);
- ген фактору некрозу пухлин (TNF);
- ген синтази оксиду азоту 1-го типу (nitric oxide synthase type 1);
- гени сурфактант-асоційованих білків A та D (surfactant-associated protein A and D);
- ген трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$);
- ген $\alpha 1$ -антитрипсину (AT- $\alpha 1$);
- ген β -дефензину (β -defensing) [1, 6, 9].

Модифікації генів обумовлюють ступінь чутливості до колонізації синьогнійною паличкою, активність ферментів, детоксикацію екзогенних речовин, реакції фагоцитозу у майбутньому підвищуючи ризик розвитку важкого ураження легенів та ін. [10, 12, 18].

Нижче наводимо 2 клінічних спостереження дітей з «важким» та «легким» перебігами MB.

Клінічне спостереження № 1

Дівчинка В., 15 років, перебувала під наглядом в клініці з 5-річного віку з діагнозом «Муковісцидоз (генотип: F508del), легенево-кишковникова форма, важкий перебіг; хронічний дифузний бронхіт; поширені бронхоектази; вторинна легенева гіпертензія,

легенево-серце; серцево-легенева недостатність II ступеня; цукровий діабет, важка форма; хронічна панкреатична недостатність, важкого ступеня; цироз печінки, макронодулярна форма; портальна гіпертензія; гіперспленізм; відставання в фізичному розвитку».

З анамнезу життя та хвороби відомо, що дитина народжена від другої вагітності, що протікала на тлі загрози переривання. перша вагітність була перервана штучним абортom за бажанням матері. Пологи перші в терміні 33 тижнів гестації. Маса тіла дитини при народженні 2400 г. До грудей прикладена на третю добу, проте від грудей відмовлялася. Годувалася зцідженим молоком до двох місяців. З пологового будинку виписана на 21 добу. Мати – 36 років, здорова. Батько – 36 років, страждає на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

Дитина вважається хворою з народження, коли з'явився рясний жирний смердючий багаторазовий стілець. У віці 3 тижнів діагностовано затяжна пневмонія, після якої відзначали постійний нав'язливий сухий кашель.

У віці 8 місяців встановлений діагноз MB. Ферментативна терапія панкреатином виявилася неефективною: відзначали часті бронхолегеневі загострення, дитина відставав у фізичному та психомоторному розвитку. З 3 років переведена на «Креон», отримувала симптоматичне лікування, антибактеріальну терапію. Стан дитини періодично поліпшувався, проте, відзначалася стійка гепатомегалія, дифузні зміни з боку печінки, підвищення трансаміназ. У 8 років діагностовано цироз печінки, портальна гіпертензія. В цей же час з'явилися поліурія, полідипсія, невмотивоване зниження маси тіла на тлі підвищеного апетиту. Діагностовано цукровий діабет (ЦД). Призначена інсулінотерапія у вигляді інсуліну аспарту, доза якого коливалася в залежності від рівня глюкози крові від 10 до 12 Од на добу; інсуліну детеміру – від 6 до 10 Од на добу. Перебіг ЦД характеризувався відсутністю кетоацидозу, ознак мікро- і макроангіопатії, різких коливань рівня глюкози крові. Однак, звертало на себе увагу почастищення загострення хронічного бронхіту після виникнення ЦД.

Бронхоектатичні зміни в легенях прогресували. Наростала легенево-серцева недостатність.

При останньому надходженні в пульмонологічний центр ОДКЛ стан дівчинки важкий, турбує нав'язливий малопродуктивний кашель, задишка. Значне відставання фізичного розвитку нижче 3-го центіля (маса тіла – 37 кг, зріст – 110 см). Відстає в статевому розвитку (AX1, P2, Ma2, M0). Частота дихальних рухів – 28–30 за 1 хв, частота серцевих скорочень – 122–124 за 1 хв. Артеріальний тиск (АТ) – 100/60 мм рт. ст. Сатурація крові киснем –

96%. Шкірні покриви бліді, елементи геморагічної висипки на нижніх кінцівках. Підшкірно-жировий шар розвинений недостатньо, розподілений рівномірно. Звертають увагу ознаки хронічної гіпоксії: пальці у вигляді «барабаних паличок», нігті – «годинникових скелець». Слизова зіву рожева. Носове дихання вільне. Грудна клітка емфізематозно роздута, перкуторно – легеневий звук з коробо-чим відтінком. Аускультативно – дихання рівномірно ослаблене з обох сторін, вислуховуються сухі розсіяні, а також дрібно- та середньопухирцеві хрипи над усією поверхнею легенів. Межі відносної серцевої тупості: права – на 2,0 см назовні правої білястернальної лінії, верхня – II ребро, ліва – на 2,0 см назовні від лівої середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт збільшений в розмірах (окружність – 83 см), печінка виступає до 8,0 см нижче краю підребер'я, селезінка – до 15 см. Стілець оформлений. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовипускання вільні, безболісні. Діурез достатній.

Дані додаткових досліджень.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 128 г/л, еритроцити – $4,3 \times 10^{12}$ /л, ретикулоцити – 14%, тромбоцити – 39×10^9 /л, лейкоцити – $4,5 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 1%, базофіли – 1%, паличкоядерні – 3%, сегментоядерні – 76%, лімфоцити – 16%, моноцити – 3%, ШОЕ – 3 мм/год, час згортання крові подовжений до 6 хв 15 с. Клінічний аналіз сечі без особливостей. Мікроальбумін сечі – 20,17 мкг/мл (норма – 20 мкг/мл).

Бактеріологічний посів мокротиння: виділені *Pseudomas aeruginosa* (5×10^6 /мл), *Staphylococcus haemolyticus* (поодинокі колонії), гриби роду *Candida* (5×10^4 /мл).

Копрограма: м'язові волокна перетравлені – трохи, нейтральний жир – місцями, перетравлювана клітковина – багато.

Результати пілокарпінової проби: 65 мекв/л, 70 мекв/л, 75 мекв/л.

У дитини виявлена мутація гена муковісцидозного трансмембранного регулятора – дельта F508, що характеризується важкими фенотипічними проявами.

Біохімічне дослідження крові: активність аланінамінотрансферази (АЛТ) – 0,11 ммоль/год·л (норма – 0,06 ммоль/год·л), активність аспартатамінотрансферази (АСТ) – 0,11 ммоль/год·л (норма – 0,06 ммоль/год·л), показник вмісту β -ліпопротеїдів – 30 од. оптичної щільності (норма – 35–55 од.); вміст холестерину – 2,7 ммоль/л (норма – 3,15–5,17 ммоль/л); активність лужної фосфатази – 6800 нмоль/с·л (норма – 1200–6300 нмоль/с·л); вміст білка крові – 61,2 г/л (норма – 65–85 г/л), креатинін крові – 61,5 ммоль/л (норма –

44–88 ммоль/л), сечовина крові – 4,2 ммоль/сут (норма – 1,7–8,3 ммоль/добу).

Вміст глюкози крові – 3,0–14 ммоль / л, глікозилюваний гемоглобін – 10,4% (норма – 6,0–8,3%).

Ультразвукове дослідження черевної порожнини: печінка збільшена – на 6,0 см нижче краю реберної дуги, край закруглений, контури горбисті, структура неоднорідна за рахунок формування множинних вузлів підвищеної ехогенності, воротна вена розширена до 13,5 мм, періпортальний фіброз, печінкові вени – 6 мм, малюнок обох венозних систем різко збіднений, деформований; підшлункова залоза потовщена, голівка – 27 мм, тіло – 19 мм, хвіст – метеоризм, контури чіткі, ехогенність підвищена, структура однорідна, селезінкова вена на рівні голівки розширена до 11 мм, визначаються анастомози; селезінка – 198x82 мм, збільшена (на 15 см нижче краю реберної дуги), однорідна, селезінкова вена розширена до 15 мм.

Електрокардіограма: синусова тахікардія, реполяризаційні порушення дизметаболічного характеру за рахунок основного захворювання.

Доплероехокардіографія: вторинна легенева гіпертензія.

Доплерографія артерій нижніх кінцівок: ангіопатії не встановлені.

Рентгенографія органів грудної клітини: легеневи поля підвищеної прозорості. Легеневий малюнок тяжистий, деформований за рахунок фіброзу. Праворуч у ніжньомедіальній ділянці – негомогенне затемнення. Корінь правої легені розширений, досить структурний, лівої – більше за тінню середостіння. Синуси вільні. Серце – в межах норми, контури нечіткі. На тлі хронічного захворювання бронхолегеневої системи ознаки правобічної пневмонії.

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини: множинні порожнини з серпоподібним обідком діаметром 10–30 мм, ділянки фіброзу, переважно в верхніх та нижніх відділах правої легені, нерівномірно виражені ділянки ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла».

Функція зовнішнього дихання: ЖЄЛ – 2,65 л (норма – 4,33 л), ОФВ1 – 1,08 л (норма – 3,61 л), ОФВ1/ФЖЕЛ – 66,2% (норма – 86,6%) .

Консультація окуліста: передні відділи, переломлюючі середовища, очне дно без патології.

Надалі у дитини на тлі різкого зниження кількості тромбоцитів визначена шлунково-кишкова кровотеча, в зв'язку з чим дівчинка переведена в дитяче хірургічне відділення. Проте, при повторній шлунково-кишковій кровотечі врятувати дівчинку не вдалося.

Особливістю даного випадку є рання маніфестація ЦД у 8-річної хворої на муковісцидоз

(за даними літератури, цукровий діабет асоційований з муковісцидозом (МВЦД) у хворих до 10 років зустрічається вкрай рідко). Для ранньої діагностики МВЦД слід проводити регулярне дослідження глікемічного статусу у всіх дітей, хворих на МВ, з моменту встановлення діагнозу.

Клінічне спостереження № 2

Хлопчик Р., 4-х років, перебував на обстеженні в пульмонологічному відділенні багатопрофільного стаціонару. При надходженні мати дитини пред'являла скарги на закладеність носа, тривалий кашель, часті простудні захворювання.

З анамнезу життя і захворювання відомо, що дитина від третьої вагітності шляхом екстракорпорального запліднення, що протікала на тлі загрози переривання в 1 триместрі, тромбофлебиту (лікування фраксипарином). 1 вагітність – штучний аборт за бажанням матері, 2 вагітність – викидень на ранніх термінах. Пологи перші в терміні 39 тижнів гестації, шляхом операції кесаревого розтину. Маса тіла дитини при народженні – 4010 грамів. Закричав відразу. Виписаний додому на 10 добу в задовільному стані. Ріс і розвивався відповідно до віку. Алергологічний анамнез не обтяжений. Мати – 48 років. Батько – 49 років, ліквідатор ЧАЕС. Анамнез обтяжений за мультифакторіальними та онкологічними захворюваннями: тромбофлебіт вен нижніх кінцівок, дисциркуляторна енцефалопатія, дискінезія жовчовивідних шляхів, виразкова хвороба 12-палої кишки, вазомоторний риніт, в анамнезі хронічний бронхіт, рак яєчників, рак передміхурової залози. У прабабусі по материнській лінії – померла дитина в ранньому віці (без уточнення віку і причини).

Мати вважає дитину хворою з 3-х річного віку, коли після початку відвідування дитячого дошкільного закладу відзначалися часті респіраторні захворювання до 8 разів на рік, бронхіти до 4 разів на рік, пневмонія тричі протягом останнього року, фарингіти, риніти, отит, кон'юнктивіт, вітряна віспа. У грудному віці відзначалися запори, епізоди блискучого жирного стільця кашкоподібної консистенції.

При надходженні в спеціалізоване відділення: стан дитини задовільний. Самопочуття не порушено – хлопчик активний, доступний продуктивному контакту. Не лихоманить. Фізичний розвиток середній за масою та зростом, гармонійний. Підшкірно-жирова клітковина розвинена достатньо, розподілена рівномірно. Частота дихання – 24–25 в хвилину. Пульс 100–115 – за хвилину. Сатурація кисню – 96–97%. Тонус м'язів та тургор тканин задовільний. Шкіра бліда, вільна від висипки. Периорбітальні тіні. Слизова зіву рожева, волога, чиста. Пальпуються підщелепні лімфовузли – до 1 см в діаметрі,

передньо- та задньошийні, пахові – до 0,5–0,7 см в діаметрі, рухливі, неспаяні, безболісні. Носове дихання утруднене, слизові виділення. Грудна клітка циліндричної форми. Перкуторно – легеневиий звук з коробочним відтінком. Аускультативно вислуховується жорстке дихання. Межі відносної серцевої тупості в межах вікової норми. Тони серця ритмічні, приглушені. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, доступний пальпації, безболісний. Печінка +1,5 см нижче краю реберної дуги, край еластичний, безболісний. Стілець оформлений, без патологічних домішок (періодично відзначаються епізоди запорів). Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне. Діурез адекватний.

Дані додаткових досліджень.

Клінічний аналіз крові – в межах вікової норми. Клінічний аналіз сечі – без особливостей. Біохімічне дослідження крові: функціональні проби печінки, протеїнограма, гострофазові показники – без змін. Імунологічне дослідження крові: імунна недостатність за клітинним типом. Дослідження на маркери вірусної інфекції методом імуноферментного аналізу: позитивні IgG до капсидного білку вірусу Епштейна-Барра (ВЕБ) ($0,340 \geq K = 0,207$) та IgG до раннього антигену вірусу Епштейна-Барра ($0,340 \geq K = 0,207$). Бактеріологічний посів із зіву та носу – *Staphylococcus haemolyticum*, *Neisseriae* з гемолітичними властивостями, *Staphylococcus aureus*. З носа – *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis*. Копрограма – м'язові волокна трохи перетравлені, нейтральний жир місцями, перетравлювана клітковина – багато. Трипсин калу – активність трипсину в нормі.

Результати пілокарпинової проби натрію поту, проведеної трикратно: 65 мека; 70 мека; 74,6 мека.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка +2,5 см, помірний холестаза. Вени у нормі. Вертикальний косий розмір правої частки – 95 мм, косий вертикальний розмір лівої частки – 36 мм, косий поперековий розмір лівої частки – 24 мм. Жовчний міхур – гіпотонічний, стінка контрастна, зерниста. Підшлункова залоза – зернистість паренхіми, помірна дилатація проток.

Ехокардіографія: Висновок: розміри камер та судин в межах норми. Аномальна хорда лівого шлуночка. Скорочувальна здатність міокарда задовільна.

Електрокардіограма: варіант норми.

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини – виявлено фіброз нижньої частки правої легені з множинними бронхоектазами з обох сторін.

З огляду на дані проведеного обстеження (анамнез, результати пілокарпинової проби), дитина

направлена до спеціалізованого медико-генетичного центру (МГЦ) для підтвердження діагнозу муковісцидоз. При обстеженні в МГЦ: хлориди поту – 65,9 ммоль/л; гомоцистеїн крові – 10,97 ммоль/л (норма до 5 ммоль/л); фолієва кислота – 3 нг/мл (норма 4,6–18,7 нг/мл); гамма-глутамілтранспептидази – 18,84 Од/л (норма < 18 Од/л); сечовина сечі – 241 ммоль/л (норма 133–200 ммоль/л); лактат-дегідрогеназа – 423,32 Од/л (норма 0–345 Од/л).

Тонкошарова хроматографія амінокислот крові та вуглеводів, рівні глюкози, креатинфосфокінази, сечової кислоти, АСТ, АЛТ, білірубину, лужної фосфатази, загального білка, кальцію, магнію – в межах норми.

Отримано результати молекулярно-генетичного дослідження в лабораторії CYSTIC FIBROSIS TEST xTAGR Cystic Fibrosis Assays (США) – виявлена мутація 711 + 1G>A.

Поєднання несприятливих факторів, а саме: часті бронхолегеневі захворювання, обтяжений сімейний анамнез, позитивна пілокарпінова проба, фіброзні зміни трахеобронхіального дерева, виявлена мутація MBTP дозволила встановити остаточний діагноз: муковісцидоз, легенева форма, легкий перебіг. Порушення обміну сірковмісних амінокислот, гіпергомоцистеїнемія. Хронічний аденоїдит. Аденоїдні вегетації 3 ст. Персистуюча ВЕБ-інфекція. Лімфаденопатія. Імунна недостатність за клітинним типом. Аномальна хорда лівого шлунка.

Даний клінічний приклад ілюструє випадок легеневої форми муковісцидозу, що протікає під маскою рецидивуючої респіраторної патології, з не порушеною функцією підшлункової залози.

Заключення. Різноманітні клінічні прояви MB залежать від генів-модифікаторів, зокрема генів, які модулюють ступінь ураження легенів (гени класу 2 гістосумісності (HLA-class 2); гени системи детоксикації ксенобіотиків; ген маннозозв'язувального лактину (MBL); ген фактору некрозу пухлин (TNF); ген синтази оксиду азоту 1-го типу (nitric oxide synthase type 1); гени сурфактант-асоційованих білків А та D (surfactant-associated protein A and D); ген трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$); ген $\alpha 1$ -антитрипсину (AT- $\alpha 1$); ген β -дефензинів (β -defensing)).

Найбільш важкий перебіг MB, зазвичай, відзначається за наявності генотипу F508del. Цей гено-

тип обумовлює важку легенево-кишкову форму MB, що клінічно може проявлятися наявністю хронічного дифузного бронхіту, поширеними бронхоектазами, вторинною легеневою гіпертензією та легневим серцем, серцево-легеневою недостатністю, панкреатичною недостатністю важкого ступеня, важкою формою цукрового діабету, цирозом печінки, портальною гіпертензією, гіперспленізмом та відставанням у фізичному розвитку. За наявності даного генотипу підвищується ризик летальності від шлунково-кишкових кровотеч та печінкової недостатності внаслідок цирозу.

Легкий, атипичний чи стертий перебіг MB обумовлений наявністю «м'яких» мутацій (3272-26A>G, 3849+10кбC>T, IVS8-5T, 2789+5G>A, R117H, R 374P, T3381, G551S), то більш ймовірна пізня діагностика захворювання, функція легенів зберігається в більшою мірою, нижче частота колонізації *Pseudomonas aeruginosa* та підшлункова залоза функціонує нормально. Клінічно маніфестація захворювання може провалятися рецидивуючими синуситами та/або отитами, наявністю поліпів у порожнині носа, зниженням апетиту, диспепсичним синдромом (наявність періодично виникаючих послаблень стільця, метеоризм), відставання у фізичному розвитку від однолітків.

Особливу увагу при виявленні MB слід приділяти дітям з рекурентною бронхолегеневою патологією (повторні та рецидивні пневмонії; бронхіальна астма, рефрактерна до традиційної терапії; рецидивні бронхіти та бронхіоліти).

У рішенні проблеми муковісцидозу визначальними моментами є рання діагностика захворювання, адекватне лікування та реабілітація, що забезпечує більш високий терапевтичний ефект, покращують якість життя та збільшують його тривалість.

Перспективи подальших досліджень. Прогноз для пацієнтів із MB поступово покращується протягом багатьох років, в основному в результаті ранньої діагностики (неонатальний скринінг), головним чином завдяки дослідженням, які надають більш повне уявлення про молекулярно-біологічний дефект та лежить в основі муковісцидозу, що призводить до нових підходів у лікуванні.

Раннє виявлення атипичних форм муковісцидозу, запобігання виникненню ускладнень захворювання, та розробка нових методів лікування знаходяться на етапі розвитку.

References

1. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018 March; 17(2): 153–78. PMID: 29506920. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
2. de Groot, H, Mulder WM. Clinical practice: drug desensitization in children. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(11): 1305–9. PMID: 20571825. PMCID: PMC2943581. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1236-1>

3. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society. European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2016; 47(2): 420–8. PMID: 26453627. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00592-2015>
4. Farrell PM, White TB, Ren SL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *Journal of Pediatrics*. 2017; 181: 4–15. PMID: 28129811. DOI: [10.1016/j.jpeds.2016.09.064](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064)
5. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis: executive summary. *Thorax*. 2016; 71(Suppl 1): 88–90. PMID: 26666259. PMCID: PMC4717371. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360>
6. Montgomery GS, Howenstine M. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review*. 2009 Aug; 30(8): 302–11. PMID: 19648261. DOI: [10.1542/pir.30-8-302](https://doi.org/10.1542/pir.30-8-302)
7. Hofer M, Schmid C, Benden C, Speich R, Inci I, Weder W, et al. Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2012; 11: 131–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.10.005>
8. Madge S, Bell SC, Burgel P, De Rijcke K, Blasi F, Elborn JS. Limitations to providing adult cystic fibrosis care in Europe: results of a care centre survey. *J Cyst Fibros*. 2017; 16: 85–8. PMID: 27469604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.001>
9. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros*. 2012; 11(5): 355–62. PMID: 22658665. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.001>
10. Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(2): 164–74. PMID: 24429097. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70025-0)
11. Sadler MD, Crotty P, Fatovich L, Wilson S, Rabin HR, Myers RP. Non-invasive methods, including transient elastography, for the detection of liver disease in adults with cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 29(3): 139–44. PMID: 25855877. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/138530>
12. Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(Suppl 2): S37–44. PMID: 21658640. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60007-6](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60007-6)
13. Smith BA, Georgiopoulos AM, Quittner AL. Maintaining mental health and function for the long run in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51: S71–S78. PMID: 27662107. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23522>
14. Senatorova AS, Chernenko LN, Muratov GR, Bashkurova NV, Yanovskaya AA. Tipichnyye i atipichnyye formy mukovistsidoza u detey. *Dityachiy likar*. 2014; 2(31): 10–8. [Russian]
15. Kapranov NI, Kashirskaya NYu. *Mukovistsidoz*. M: Medpraktika; 2014. 67 p. [Russian]
16. Kondyurina EG, Zelenskaya VV, Bryleva KM, Imegenov AV. Sochetanie mukovistsidoza i sakharnogo diabeta 1 tipa u rebenka rannego vozrasta. *Vestnik molodogo uchenogo*. 2014; 1-2: 47–50. [Russian]
17. Natsionalnyy konsensus «Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya». Koordinatory: EI Kondratyeva, IYu Kashirskaya, NI Kapranov. M; 2016. p. 148–55. [Russian]
18. Senatorova AS, Chernenko LN, Shipko AF, Omelchenko EV, Telnova LG, Uryvaeva MK, et al. Mukovistsidoz u detey – problemy diagnostiki. *Zhurnal im NA Dzhavakhishvili «Eksperimentalnaya i klinicheskaya meditsina»*. 2017; 2: 12–7. [Russian]
19. Senatorova AS. *Slozhnyy patsient v pediatrii*. Kniga 2. Monografiya. Pod redaktsiey prof AS Senatorovoy. Kharkov; 2016. p. 52–70. [Russian]

УДК 616-003.218-008.817-056.7-0.36-053.2

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ТЕЧЕНИИ МУКОВИСЦИДОЗА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Сенаторова А. С., Тельнова Л. Г., Черненко Л. Н.,
Поляков В. В., Башкирова Н. В., Стрелкова М. И.

Резюме. Муковисцидоз – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание с поражением экзокринных желез, наиболее летальное заболевание у лиц европеоидной расы. Частота муковисцидоза варьирует от 1: 8000 до 1: 2000, а продолжительность жизни от 10 до 40 лет в развитых странах. Причиной заболевания служат многочисленные мутации гена МВ, что обуславливает клиническое течение заболевания от атипичных субклинических форм до муковисцидоза с тяжелым течением.

На сегодняшний день описано более 2000 мутаций и 200 полиморфизмов в гене МВ, мутации в котором разделяются на 6 классов. Мутации 1–3 классов более глубоко нарушают функцию трансмембранного регулятора муковисцидоза, обуславливают «тяжелые» формы муковисцидоза; мутации 4–6 классов относят к «мелким» мутациям, которые обуславливают более легкое течение заболевания и полиморфизм клинической симптоматики, включая атипичные формы муковисцидоза. Различные клинические

проявления муковисцидоза зависят также от генов-модификаторов, в частности генов, которые модулируют степень поражения легких. Модификации генов обуславливают степень чувствительности к колонизации синегнойной палочкой, активность ферментов, детоксикацию экзогенных веществ, реакции фагоцитоза, в будущем повышая риск развития тяжелого поражения легких и др.

Приведено 2 клинических наблюдения детей с «тяжелым» и «легким» течением муковисцидоза (случай заболевания с ранней манифестацией сахарного диабета у 8-летнего ребенка (по данным литературы, сахарный диабет, ассоциированный с муковисцидозом, у больных до 10 лет встречается крайне редко) и случай легкого течения легочной формы муковисцидоза на фоне нарушения обмена серосодержащих аминокислот, гипергомоцистеинемии).

Прогноз для пациентов с муковисцидозом постепенно улучшается в течение многих лет, в основном в результате ранней диагностики (неонатальный скрининг), главным образом благодаря исследованиям, которые дают более полное представление о молекулярно-биологическом дефекте и сущности муковисцидоза, что создает новые подходы в лечении данного заболевания. Раннее выявление атипичных форм муковисцидоза, предотвращение возникновения осложнений заболевания, и разработка новых методов лечения находятся на этапе развития.

Ключевые слова: муковисцидоз, течение, дети, мутации генов.

UDC 616-003.218-008.817-056.7-0.36-053.2

The Role of Genetic and Medical-social Factors

in the Course of Cystic Fibrosis. Clinical Cases

Senatorova G. S., Tel'nova L. G., Chernenko L. N.,

Polyakov V. V., Bashkirova N. V., Strelkova M. I.

Abstract. Cystic fibrosis is a life-shortening, multisystem genetic disease (the most common lethal genetic disease in white population). Cystic fibrosis is a hereditary autosomal recessive disease with lesions of the exocrine glands. Its frequency ranges from 1: 8000 to 1: 2000, and life expectancy is from 10 to 40 years in developed countries. The reason for cystic fibrosis is the numerous mutations in the cystic fibrosis gene, which causes the clinical course of the disease from atypical subclinical forms to severe cystic fibrosis.

Since the 1930s, the development and use of an arsenal of symptomatic treatments and extensive prophylactic daily treatment regimens have extended the cystic fibrosis median predicted survival from just a few months following diagnosis to 38 years of age.

The discovery of the mutated cystic fibrosis gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) in 1989, and the function of wild-type cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein in 1992 established the underlying pathophysiology present in cystic fibrosis epithelial tissues, including that of the sweat gland, the pancreas, the airway, and the intestine. It is now recognized that interventions targeting the underlying cystic fibrosis transmembrane conductance regulator defect across body systems have the potential to improve outcomes throughout life for persons with cystic fibrosis.

The reason for cystic fibrosis is the numerous mutations in the cystic fibrosis gene, which causes the clinical course of the disease from atypical subclinical forms to severe cystic fibrosis.

Results and discussion. More than 2000 mutations and 200 polymorphisms in the cystic fibrosis gene were described; its mutations were divided into 6 classes. Class I mutations result in no functional cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein being produced because of absent or defective protein biosynthesis. Class II mutations result in protein variants, which are improperly processed or transported to the apical cell membrane. For example, the most common and best characterized cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation, F508del, is a class II mutation. One copy of F508del is present in 70% of the affected population, and 2 copies are present in approximately 50%. Class III mutations affect cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activation and hinder chloride movement through channels at the cell surface. For example, G551D is a class III gating mutation targeted by the medication ivacaftor, which improves chloride conductance in individuals with Cystic fibrosis with at least one copy of this mutation. Class IV mutations result in defects that produce a normal or diminished amount of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator with decreased function at the apical epithelial cell membrane. Class V mutations result from decreased amounts of fully active cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Class VI mutation is characterized by diminished stability of a fully processed and functional cystic fibrosis transmembrane conductance regulator at the cell surface and often results in the truncation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator toward the carboxyl terminus.

The disease results from 2 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. However, they need not be from the same class. The amount of functional cystic fibrosis transmembrane conductance regulator present at the cell surface, which is determined by genotype, partially accounts for the wide spectrum of cystic fibrosis phenotypes and, to some extent, correlates with the degree of organ involvement and disease severity. Class I, II, and III mutations are typically associated with early involvement of respiratory and digestive manifestations (chronic cough, recurrent sinopulmonary infections, and exocrine pancreatic insufficiency). Class IV and V mutations are generally associated with milder or later-onset lung disease and exocrine pancreatic sufficiency.

Conclusion. Observations of two clinical observations of children with "severe" and "mild" cystic fibrosis events (cystic fibrosis case with an early manifestation of diabetes mellitus in an 8-year-old child (according to literature, diabetes mellitus in patients under 10 years of age is extremely rare), and case of mild pulmonary cystic fibrosis on the background of a violation of the exchange metabolism of sulfur-containing amino acids, hyperhomocysteinemia).

Keywords: cystic fibrosis, current, children, gene mutations.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 30.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.181

УДК 616.126.422-089.163-06:612.13:616.12-073.43-074/076

Тодуров Б. М.^{1, 2}, Харенко Ю. А.^{1, 2},
Хартанович М. В.¹, Демянчук В. Б.^{1, 2}

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

¹ГУ «Институт сердца МОЗ Украины», Киев, Украина²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика,
Киев, Украина

yura.harenko1989@gmail.com

Для выполнения кардиохирургических операций у пациентов с митральной недостаточностью необходимо создание оптимальных условий сохранения стабильности кровообращения, к которым, в частности относится поддержание инотропной способности миокарда. Целью нашей работы было изучение исходного состояния внутрисердечной и центральной гемодинамики у пациентов с недостаточностью митрального клапана, поступивших для хирургической коррекции. Нами было обследовано 85 пациентов с недостаточностью митрального клапана в возрасте $56,2 \pm 4,5$ года. Мы фиксировали конечный систолический, конечный диастолический и ударный индексы левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка, сердечный индекс, систолическое давление в лёгочной артерии и глобальную продольную деформацию миокарда. В результате проведенных исследований было установлено, что недостаточность митрального клапана у пациентов, поступивших для её хирургической коррекции, вызывает ряд существенных сдвигов внутрисердечной гемодинамики, выраженность которых может быть оценена по степени снижения модуля глобальной продольной деформации миокарда. В наибольшей степени снижение модуля глобальной продольной деформации миокарда сказывается на снижении фракции выброса левого желудочка и повышении систолического давления в легочной артерии. Нарушения внутрисердечной гемодинамики при недостаточности митрального клапана компенсируются, прежде всего, за счёт повышения частоты сердечных сокращений, благодаря чему центральная гемодинамика остаётся компенсированной. В дальнейшем планируется исследовать маркеры повреждения миокарда и показатели кислородного бюджета у пациентов с митральной недостаточностью перед операцией, во время и после нее с использованием различных методов кардиопротекции.

Ключевые слова: внутрисердечная и центральная гемодинамика, недостаточность митрального клапана, глобальная продольная деформация миокарда.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Статья является фрагментом научно-исследовательской работы, выполняемой на кафедре кардиохирургии, рентгенэндоваскулярных и экстракорпоральных технологий Национальной медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика МОЗ Украины «Малотравматичні реконструктивні операції на серці», № гос. регистрации 0117U002469, 2017–2019 рр.

Введение. По оценкам МЗ Украины, около 60% смертей обусловлены патологией системы кровообращения [1]. Ежегодно на Украине от нарушений в этой системе погибает 160 000 человек, что больше, чем количество смертей от других причин, в том числе от онкологической патологии, туберкулёза и СПИДа [2].

Приобретённые пороки сердца, по разным данным, составляют 20-25% всех органических заболеваний сердца у взрослого населения [3], среди них преобладает недостаточность митрального клапана. Оперативные вмешательства на митральном клапане по частоте достигают 71,5% операций, предпринятых по поводу приобретённых пороков сердца [4].

Для выполнения кардиохирургических операций у пациентов данной категории необходимо создание оптимальных условий сохранения стабильности кровообращения, к которым, в частности относится поддержание инотропной способности миокарда (ИСМ). Несмотря на постоянное усовершенствование методов анестезии и интенсивной терапии, обеспечивших низкие показатели госпитальной летальности (0,4%–2,4%), осложнения во

время кардиохирургических операций у пациентов с митральными пороками сердца (МПС) остаются. Наибольшее влияние на последний показатель имеют интраоперационные методы защиты миокарда [5] и интраоперационные методы визуализации сократительной способности миокарда.

В последнее время с целью количественной оценки глобальной и сегментарной сократимости миокарда все чаще используется спекл-трекинг эхокардиография [6]. Деформация миокарда – ключевой количественный показатель спекл-трекинг эхокардиографии. Его измеряют в процентах как изменение длины сегмента в систолу по сравнению с исходным состоянием в конце диастолы [7].

Оценка миокардиальной деформации с помощью технологии двух- и трехмерной спекл-трекинг точная и более распространена, чем определение фракции выброса левого желудочка (ФВ) и показателей диастолической функции, поскольку не является углом-зависимым методом, позволяя одновременно осуществить обработку и анализ нескольких сегментов [6, 8]. Кроме того, динамика продольной деформации в категорий пациентов со сниженной или сохраненной ФВ может чувствительнее отображать улучшения сократительной функции миокарда ЛЖ, чем ФВ и показатели диастолической функции [9].

Большинство современных методик интраоперационной кардиопротекции, включая кровяную кардиоплегию, обеспечивают надёжную и эффективную защиту миокарда во время различных оперативных вмешательств с искусственным кровообращением (ИК). Однако все методики, базирующиеся на кардиоплегической остановке сердца, подвергают миокард так называемой «мандаторной ишемии», вызванной прекращением коронарного кровотока, а это обуславливает реперфузионные осложнения после его возобновления [10].

Среди некардиоплегических методов защиты миокарда, используемых во многих клиниках мира [11, 12], особое внимание обращают на себя искусственная электрическая фибрилляция желудочков и гипотермическое перемагничивающее пережатие аорты, но эффективность этих методов на сегодняшний день до конца ещё не изучена [13, 14]. Именно с этим и была связана цель нашего исследования, в начале которого мы изучили исходное состояние внутрисердечной и центральной гемодинамики у пациентов с недостаточностью митрального клапана.

Цель работы – изучение исходного состояния внутрисердечной и центральной гемодинамики у пациентов с недостаточностью митрального клапа-

на, поступивших для хирургической коррекции порока путем выполнения операции протезирования митрального клапана в условиях искусственного кровообращения с использованием различных методов кардиопротекции.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 85 пациентов с недостаточностью митрального клапана в возрасте $56,2 \pm 4,5$ года, поступивших в ГУ «Институт сердца МОЗ Украины» для хирургической коррекции порока. Все больные в момент поступления были разделены с помощью простой фиксированной рандомизации на 2 группы. Всем больным была проведена операция протезирования митрального клапана (ПМК) и анестезиологическое обеспечение согласно традиционной методики, принятой в ГУ «Институт сердца МОЗ Украины», разница заключалась только в методе кардиопротекции.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования.

Больным 1-ой группы ($n = 40$) проводилась терапия и оперативное вмешательство (ПМК) в соответствии с локальным протоколом интраоперационной кардиопротекции, больным 2-ой группы ($n = 45$) – терапия и оперативное вмешательство (ПМК), которым локальный протокол защиты миокарда был осуществлен путем применения электрической фибрилляции сердца и интермиттирующей пережатия аорты.

При поступлении пациентов фиксировали конечные систолический, диастолический и ударный индексы левого желудочка (КДИ, КСИ, УИ), фракцию выброса левого желудочка (ФВ), сердечный индекс (СИ), систолическое давление в лёгочной артерии (ДЛА_с) и глобальную продольную деформацию миокарда (ГПД). Данные показатели были получены с помощью аппарата «Aplio XG SSA-770A» («Toshiba», Япония) секторальными датчиками с частотой излучения 2,5-5,0 МГц. и аппарата «Vivid iq» («GE», США). Из статистических методов исследования использовали расчет критерия достоверности – t ("критерий Стьюдента") и корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты исследования. При поступлении пациентов с недостаточностью митрального клапана для его протезирования зафиксированы

следующие уровни показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики ($M \pm m$).

Конечный диастолический индекс (КДИ) колебался от 58,6 до 91,4 и в среднем составлял $77,7 \pm 1,2$ мл/м² в группе 1, в группе 2 КДИ находился в пределах от 61,7 до 96,6, составляя в среднем $79,3 \pm 1,4$ мл/м² ($p > 0,4$). Конечный систолический индекс (КСИ) в группе 1 колебался от 26,8 до 45,1 мл/м², в группе 2 – соответственно от 27,8 до 52,2 мл/м², составляя в среднем $36,6 \pm 0,6$ мл/м² в

группе 1 и $37,6 \pm 0,9$ мл/м² в группе 2 ($p > 0,4$, **рис. 1**).

Ударный индекс (УИ) при этом находился на уровне $41,1 \pm 1,1$ мл/м² в группе 1 (от 29,2 до 54,2 мл/м²) и $41,8 \pm 0,9$ мл/м² в группе 2 (от 32,3 до 55,4 мл/м², $p > 0,6$). Фракция выброса левого желудочка (ФВ), как и предыдущие показатели, в обеих группах значимо не различалась и в группе 1 находилась на уровне $52,7 \pm 0,8\%$ (40-58%), а в группе 2 – $52,6 \pm 0,7\%$ (39–59%, **рис. 2**).

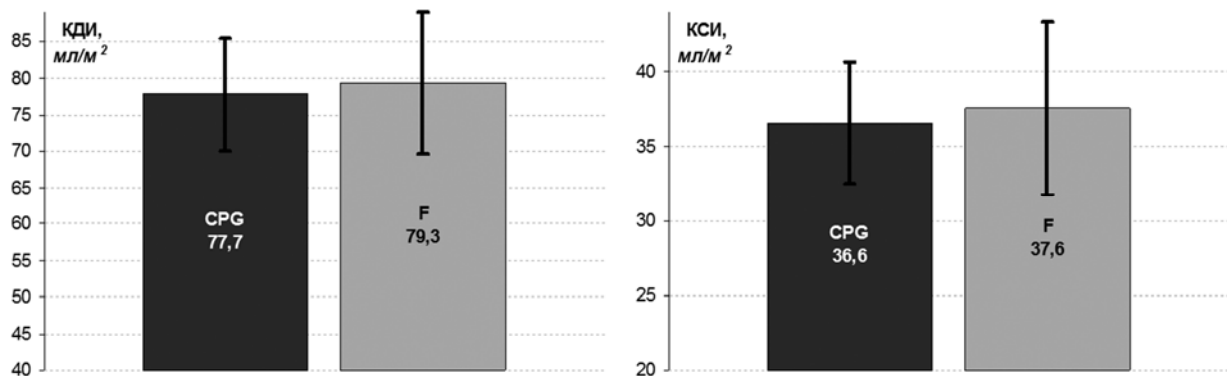


Рис. 1. Конечные диастолический и систолический индексы у больных с митральной недостаточностью при поступлении

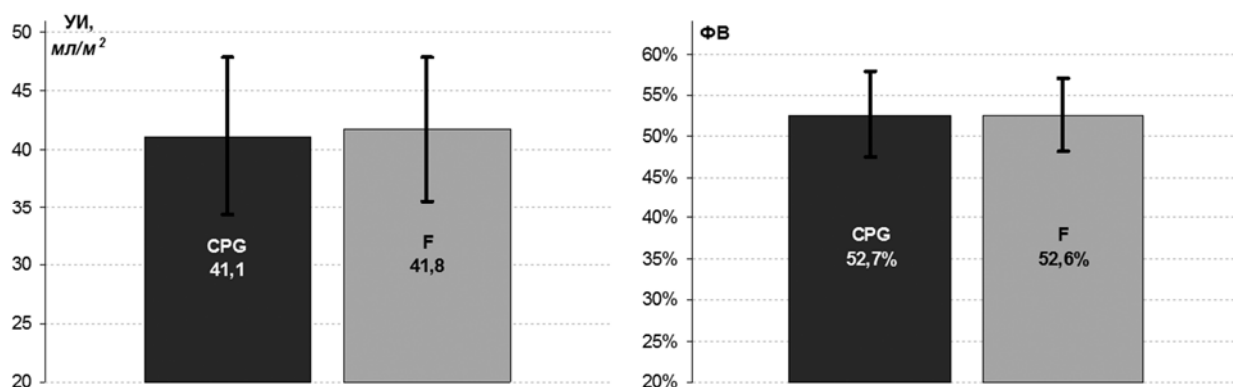


Рис. 2. Ударный индекс и фракция выброса левого желудочка у больных с митральной недостаточностью при поступлении

Не было статистически значимых различий и в уровнях сердечного индекса (СИ). В группе 1 он находился в пределах от 2,40 до 3,99 л/мин·м² ($3,20 \pm 0,08$ л/мин·м²), а в группе 2 – от 2,45 до 3,99 л/мин·м² ($3,16 \pm 0,06$ л/мин·м², $p > 0,7$, **рис. 3**).

Глобальная продольная деформация (ГПД) была снижена по модулю в равной степени у больных обследованных групп. В группе 1 она находилась на уровне $-8,4 \pm 0,1\%$, в группе 2 $-8,5 \pm 0,1\%$ ($p > 0,5$, **рис. 3.4**). Систолическое давление в лёгочной артерии (ДЛС_с) при этом в группе 1 составляло $47,0 \pm 0,9$ мм рт. ст., в группе 2 $47,6 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p > 0,6$, **рис. 4**).

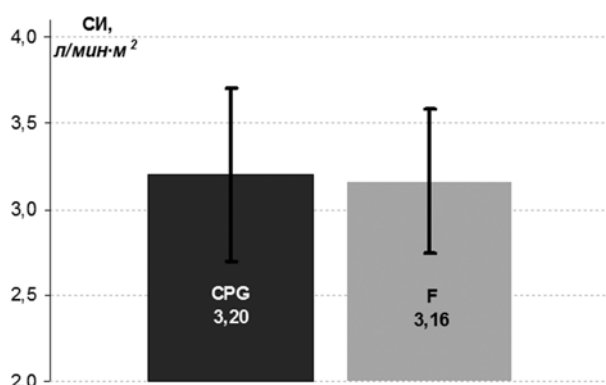


Рис. 3. Сердечный индекс у больных с митральной недостаточностью при поступлении

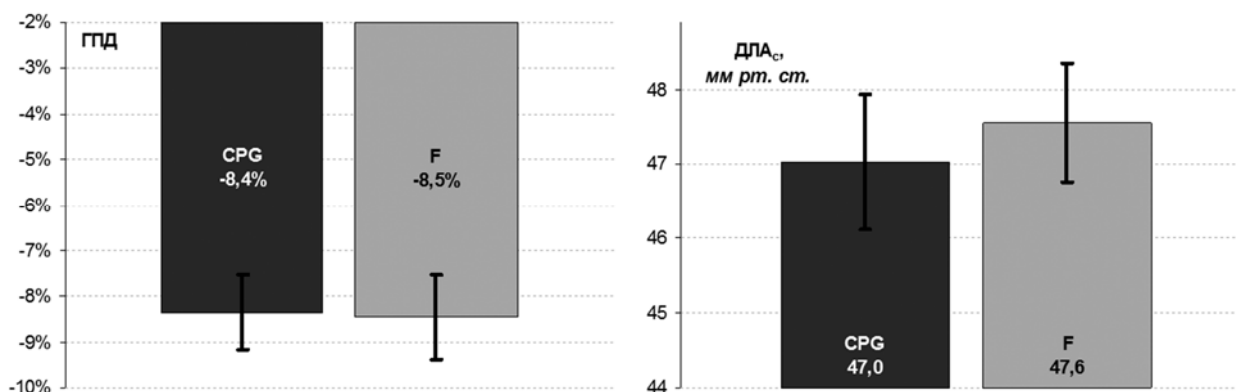


Рис. 4. Глобальная продольная деформация и систолическое давление в лёгочной артерии у больных с митральной недостаточностью при поступлении

При изучении связи ГПД с другими показателями внутрисердечной и центральной гемодинамики выявлена следующая картина. Из **таблицы 1** видно, что в наибольшей степени исходная ГПД была связана с исходной ФВ ($r_1 = -0,46 \pm 0,13$, $r_2 = -0,49 \pm 0,11$), несколько в меньшей степени – с исходным УИ ($r_1 = -0,35 \pm 0,14$, $r_2 = -0,30 \pm 0,13$) и исходным СИ ($r_1 = -0,35 \pm 0,14$, $r_2 = -0,32 \pm 0,13$).

Таблица 1 – Связь глобальной продольной деформации с показателями внутрисердечной и центральной гемодинамики ($r \pm m$)

Показатель	Группа	Корреляция
КДИ	1	$-0,15 \pm 0,15$
	2	$-0,02 \pm 0,15$
ФВ	1	$-0,46 \pm 0,13$
	2	$-0,49 \pm 0,11$
УИ	1	$0,35 \pm 0,14$
	2	$-0,30 \pm 0,13$
КСИ	1	$0,31 \pm 0,14$
	2	$0,30 \pm 0,14$
СИ	1	$-0,35 \pm 0,14$
	2	$-0,32 \pm 0,13$
ДЛА _с	1	$0,38 \pm 0,14$
	2	$0,41 \pm 0,12$

Обсуждение результатов. Полученные результаты объясняются наличием у обследованных пациентов недостаточности митрального клапана и влиянием этой патологии на внутрисердечную гемодинамику. ГПД у всех обследованных пациентов по модулю была значительно ниже нормальных значений. У 26 ($65,0 \pm 7,5\%$) больных группы 1 и у 30 ($66,7 \pm 7,5\%$) группы 2 КДИ превышал 75 мл/м^2 , хотя связи этого показателя с ГПД и не обнаружено. КСИ $> 35 \text{ мл/м}^2$ наблюдался у

25 ($62,5 \pm 7,7\%$) пациентов группы 1 и у 26 ($57,8 \pm 7,8\%$) пациентов группы 2, причём этот показатель находился в связи слабой степени с ГПД. 17 ($42,5 \pm 7,8\%$) больных группы 1 и 23 ($51,1 \pm 7,5\%$) больных группы 2 имели УИ $< 40 \text{ мл/м}^2$, а ФВ $< 50\%$ наблюдалась у 13 ($32,5 \pm 7,4\%$) больных группы 1 и у 12 ($26,7 \pm 6,6\%$) группы 2, причём этот показатель имел связь с ГПД средней силы. СИ был у всех пациентов не ниже $2,5 \text{ л/мин} \cdot \text{м}^2$ за счёт компенсации с помощью ЧСС, степень его связи с ГПД была слабой. ДЛА_с у всех пациентов превышало 30 мм рт. ст. и тесно коррелировало с ФВ ($r_1 = -0,86 \pm 0,04$, $r_2 = -0,85 \pm 0,04$), в меньшей степени – с ГПД ($r_1 = 0,38 \pm 0,14$, $r_2 = 0,41 \pm 0,12$).

Таким образом, состояние внутрисердечной и центральной гемодинамики обследованных пациентов было обусловлено основной патологией – недостаточностью митрального клапана. В наибольшей степени данная патология отразилась на таких показателях гемодинамики, как ГПД, ДЛА_с, ФВ и УИ, в то время, как уровень СИ оставался компенсированным за счёт увеличения ЧСС.

Выводы

1. Недостаточность митрального клапана у пациентов, поступивших для её хирургической коррекции, вызывает ряд существенных сдвигов внутрисердечной гемодинамики, выраженность которых может быть оценена по степени снижения модуля глобальной продольной деформации миокарда.
2. В наибольшей степени снижение модуля глобальной продольной деформации миокарда сказывается на снижении фракции выброса левого желудочка и повышении систолического давления в лёгочной артерии.
3. Нарушения внутрисердечной гемодинамики при недостаточности митрального клапана компенсируются, прежде всего, за счёт повышения ЧСС, благодаря чему центральная гемодинамика остаётся компенсированной.

Перспективи дальніших досліджень. В наступному плануються дослідити маркери пошкодження міокарда і показники кислогового балансу у пацієнтів з мітральною недостатністю перед операцією, в часі і після неї з використанням різних методів кардіопротекції.

References

1. Aktualni problemy zdorov'ya ta minimizatsiya yikh v umovakh zbroynoho konfliktu v Ukraini. Ed by VM Kovalenko, VM Kornatskiy. K; 2018. 214 p. [Ukrainian]
2. Radysh YaF, Pozhyvilova OV, Darchyn BS. Derzhavne upravlinnya systemoyu kardiologichnoi dopomohy v Ukraini (za materialamy literaturnykh dzherel). Derzhavne upravlinnya: udoskonalennya ta rozvytok. 2011; 5: Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Duur_2011_5_4 [Ukrainian]
3. Dzemeshevich SL, Stivenson LU. *Bolezni mitralnogo klapana: funktsii, diagnostika, lechenie*. M: GEOTAR-Med; 2000. 352 p. [Russian]
4. Standards and concepts in valve surgery. *Car Europaem*. 2000; 8: 174-82.
5. *Prakticheskaya kardiologiya*. 5-e izd. Ed by FA Khensli Jr, DE Martin, GP Grevli. Per s angl pod red AA Bunyatyan; Per EA Khomenko, AA Nikitin, SA Tsiklinskiy, AN Dyachkov; Nauch red YuA Shneyder, ML Gordeev, AE Bautin. M: OOO «Izdatelstvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2017. 1084 p. [Russian]
6. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24(3): 277–313. PMID: 1338865. DOI: 10.1016/j.echo.2011.01.015
7. Kovalenko VM, Nesukay OH, Polenova NS, et al. Spekl-trekinh ekhokardiografiya: normatyvni znachennya i rol metodu u vyvchenni systolichnoi ta diastolichnoi funktsiyi livoho shlunochka sertsya. *Ukr kardiolog zhurn*. 2012; 6: 103–9. [Ukrainian]
8. Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007; 5: 27. PMID: 17760964. PMCID: PMC2000459. DOI: 10.1186/1476-7120-5-27
9. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(4): 789–93. PMID: 16487846. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.040
10. Jahania SM, Sengstock D, Vaitkevicius P, Andres A, Ito BR, Gottlieb RA, et al. Activation of the Homeostatic Intracellular Repair Response during Cardiac Surgery. *J Am Coll Surg*. 2013; 216(4): 719–29. PMID: 23415552. PMCID: PMC3724756. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.034
11. Antunes PE, Oliveira J, Prieto D, et al. Coronary artery bypass surgery without cardioplegia: early results in 8515 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2015; 5: 133-6.
12. Hausenloy DJ, Boston-Griffiths E, Yellon DM. Cardioprotection during cardiac surgery. *Cardiovascular Research*. 2012; 94(2): 253–65. PMID: 22440888. PMCID: PMC3331616. DOI: 10.1093/cvr/cvs131
13. Fujii M, Chambers DJ. Myocardial protection with intermittent cross-clamp fibrillation: does preconditioning play a role? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005; 28(6): 821–31. PMID: 16242951. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.06.048
14. Loskutov OA. Rezultaty ispolzovaniya iskusstvennoy elektricheskoy fibrillyatsii serdtsa pri operatsiyakh aortokoronarnogo shuntirovaniya. *ScienceRise*. 2015; 8/3(13): 36-40. [Russian]

УДК 616.126.422-089.163-06:612.13:616.12-073.43-074/.076

СТАН ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦІЄНТІВ З НЕДОСТАТНІСТЮ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Тодуров Б. М., Харенко Ю. О, Хартанович М. В., Дем'янчук В. Б.

Резюме. Для виконання кардіохірургічних операцій у пацієнтів з мітральною недостатністю необхідне створення оптимальних умов збереження стабільності кровообігу, до яких, зокрема відноситься підтримка іотропної здатності міокарда. Метою нашої роботи було вивчення вихідного стану внутрішньосерцевої та центральної гемодинаміки у пацієнтів з недостатністю мітрального клапана, що надійшли для хірургічної корекції. Нами було обстежено 85 пацієнтів з недостатністю мітрального клапана у віці $56,2 \pm 4,5$ роки. Фіксували кінцевий систолічний, кінцевий діастолічний і ударний індекси лівого шлуночка, фракцію викиду лівого шлуночка, серцевий індекс, систолічний тиск в легеневій артерії і глобальну позовжню деформацію міокарда. В результаті проведених досліджень нами було встановлено, що недостатність мітрального клапана у пацієнтів, що поступили для її хірургічної корекції, викликає ряд суттєвих порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, вираженість яких може бути оцінена за ступенем зниження модуля глобальної позовжньої деформації міокарда. Найбільшою мірою зниження модуля глобальної позовжньої деформації міокарда позначається на зниженні фракції викиду лівого шлуночка і підвищенні

систолического тиску в легеневій артерії. Порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки при недостатності мітрального клапана компенсуються, перш за все, за рахунок підвищення частоти серцевих скорочень, завдяки чому центральна гемодинаміка залишається компенсованою. Надалі планується досліджувати маркери пошкодження міокарда і показники кисневого бюджету у пацієнтів з мітральною недостатністю перед операцією, під час і після неї з використанням різних методів кардіопротекції.

Ключові слова: внутрішньосерцева і центральна гемодинаміка, недостатність мітрального клапана, глобальна поперечна деформація міокарда.

UDC 616.126.422-089.163-06:612.13:616.12-073.43-074/.076

State of Intracardiac and Central Hemodynamics in Patients with Mitral Valve Insufficiency

Todurov B. M., Kharenko Yu. A., Khartanovich M. V., Demyanchuk V. B.

Abstract. To perform cardiac surgery in patients with mitral valve insufficiency, it is necessary to create optimal conditions for maintaining the stability of blood circulation, which, in particular, includes the maintenance of myocardial contractility. Despite the constant improvement of anesthesia and intensive care methods, which ensured low hospital mortality rates (0.4%–2.4%), the incidence of complications during cardiac surgery in patients with mitral heart disease remains significant. Intraoperative methods of myocardial protection and intraoperative methods of visualization of myocardial contractility have the greatest influence on the latter indicator.

The purpose of our work was to study the initial state of intracardiac and central hemodynamics in patients with mitral valve insufficiency admitted for surgical correction.

Material and methods. We examined 85 patients with mitral valve insufficiency at the age of 56.2 ± 4.5 , who were admitted to the Heart Institute for surgical correction of the defect. All patients at the time of admission were divided using simple fixed randomization into 2 groups. All patients underwent an operation of mitral valve prosthetics and anesthetic management according to the traditional method, the difference was only in the cardioprotection method. Patients of the 1st group ($n = 40$) received therapy and surgery (mitral valve prosthetics) in accordance with the local intraoperative cardioprotection protocol, patients of the 2nd group ($n = 45$) received therapy and surgery (mitral valve prosthetics), where the local protocol of myocardial protection was implemented by applying electrical cardiac fibrillation and intermittent aortic clamping. We recorded the end-systolic, end-diastolic and stroke indices of the left ventricle, left ventricular ejection fraction, cardiac index, systolic pressure in the pulmonary artery and global longitudinal myocardial strain.

Results and discussion. The results are explained by the presence of mitral valve insufficiency in the examined patients and the effect of this pathology on intracardiac hemodynamics. Global longitudinal myocardial strain in all examined patients was significantly lower in modulus than normal values. In 26 ($65.0 \pm 7.5\%$) patients of group 1 and in 30 ($66.7 \pm 7.5\%$) patients of group 2 the end-diastolic index exceeded $75 \text{ ml} / \text{m}^2$, although there was no association of this indicator with global longitudinal myocardial strain. The end-systolic index $> 35 \text{ ml} / \text{m}^2$ was observed in 25 ($62.5 \pm 7.7\%$) patients in group 1 and in 26 ($57.8 \pm 7.8\%$) patients in group 2. This can be explained by a weak degree with global longitudinal myocardial strain. 17 ($42.5 \pm 7.8\%$) patients in group 1 and 23 ($51.1 \pm 7.5\%$) patients in group 2 had a stroke index $< 40 \text{ ml} / \text{m}^2$; and ejection fraction $< 50\%$ was observed in 13 ($32.5 \pm 7.4\%$) patients of group 1 and in 12 ($26.7 \pm 6.6\%$) of group 2. This indicator was associated with moderate-strength global longitudinal myocardial strain. All patients had cardiac index not less than $2.5 \text{ l} / \text{min} \cdot \text{m}^2$ due to compensation with the help of heart rate, the degree of its connection with global longitudinal myocardial strain was weak. Systolic pressure in the pulmonary artery in all patients exceeded 30 mm Hg Art and closely correlated with ejection fraction, to a lesser extent it was with global longitudinal myocardial strain. Thus, the state of the intracardiac and central hemodynamics of the examined patients was due to the main pathology – mitral valve insufficiency. To the greatest extent, this pathology was reflected in such hemodynamic parameters as global longitudinal myocardial strain, systolic pressure in the pulmonary artery, ejection fraction, and stroke index, while the cardiac index level was compensated by the heart rate increase.

Conclusions. The study showed that the insufficiency of the mitral valve in patients admitted for its surgical correction caused a number of significant shifts in intracardiac hemodynamics, the severity of which could be assessed by the degree of decrease in the modulus of global myocardial longitudinal strain. The greatest decrease in the modulus of global longitudinal myocardial strain affects the decrease in the left ventricular ejection fraction and the increase in systolic pressure in the pulmonary artery. Violations of intracardiac hemodynamics with mitral valve insufficiency are compensated primarily by increasing the heart rate, so that the central hemodynamics remains compensated.

Keywords: intracardiac and central hemodynamics, mitral valve insufficiency, global longitudinal myocardial strain.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.187

УДК 616.36-003.826:616.61-002.3]-036-008.9:577.124:[616.379-008.61:613.25

Хухліна О. С., Антонів А. А., Воєвідка О. С.,
Коцюбійчук З. Я., Гайдичук В. С., Андрусак В. С.

ІНТЕНСИВНІСТЬ МЕХАНІЗМІВ ВЗАЄМООБТЯЖЕННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

ВДЗН України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

antonivalona@ukr.net

Мета дослідження – з'ясувати інтенсивності механізмів взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння залежно від її форми за наявності коморбідної хронічної хвороби нирок.

Обстежено 384 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з яких 84 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на неалкогольний стеатоз та 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит; 270 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із коморбідним ожирінням I ступеня та хронічною хворобою нирок I–III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на неалкогольний стеатоз та 160 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Групу контролю склали 90 хворих на хронічну хворобу нирок I–III стадії із нормальною масою тіла (3 група).

Дослідження показало, що найбільш суттєвими метаболічними передумовами розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок є вірогідна постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія та зростання ступеня глікозилювання гемоглобіну. Причиною прогресування метаболічного синдрому на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок є ліпідний дистрес-синдром із зростанням у крові проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності, дефіцитом антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності. Провідну роль у розвитку та прогресуванні неалкогольного стеатогепатиту та розладів печінкового кровообігу справляє зростання в крові тригліцеридів.

Таким чином, розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та ожирінням супроводжується суттєвою дис- та гіперліпідемією із максимальним серед груп порівняння зростанням вмісту в крові холестеролу та проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності, вірогідним зниженням протиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності та зростанням індексу ате-

рогенності. Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку стане розробка способів профілактики та корекції встановлених змін у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з коморбідним ожирінням та хронічною хворобою нирок.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, ожиріння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування», № держ. реєстрації 0111U006303.

Вступ. Важливою проблемою внутрішньої медицини є проблема коморбідності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) з ожирінням, хронічною хворобою нирок (ХХН), яка має істотне загальномедичне та соціальне значення [1, 2]. Спектр захворювань, які входять у поняття НАЖХП, передбачає неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), стеатогепатит (НАСГ), який може супроводжуватись фіброзом печінки (ФП) та трансформуватись у цироз печінки (ЦП). Поширеність НАЖХП у популяції становить 10–33%. Поширеність НАСГ у світі становить 10% (600 млн людей) [4, 5, 8]. За останні 5 років в Україні захворюваність на стеатогепатит зросла на 76,6%. У 12–40% хворих на стеатоз печінки упродовж 8–13 років розвивається НАСГ з раннім ФП. У 25% з них розвиваються ЦП, печінковоклітинна недостатність (ПКН) (15%) чи прециротичні зміни (10%). У 7% хворих з компенсованим ЦП упродовж 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома, а 50% з них потребують трансплантації печінки, або помирають внаслідок ПКН.

Провідним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування НАЖХП на тлі ожиріння є порушення процесів утилізації глюкози з системного кровообігу інсулін чутливими органами (печінкою та

посмугованими м'язами) і, вуглеводного обміну в цілому [5, 6]. Незважаючи на те, що серед різних патологічних процесів у внутрішніх органах, які виникають на тлі ожиріння – НАЖХП є найбільш поширеним захворюванням, водночас, вірогідні критерії прогресування за коморбідної хронічної хвороби нирок, яка є визначною проблемою сьогодення, вивчені недостатньо.

Метою дослідження було з'ясування інтенсивності механізмів взаємобтяження неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння залежно від її форми за наявності коморбідної хронічної хвороби нирок та її стадії.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 384 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з яких 84 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на неалкогольний стеатоз (НАСП) та 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ); 270 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із коморбідним ожирінням I ступеня та хронічною хворобою нирок I–III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на неалкогольний стеатоз та 160 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Групу контролю склали 90 хворих на хронічну хворобу нирок I–III стадії із нормальною масою тіла (3 група).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 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 і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз НАЖХП встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного ґенезу, як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціями клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012). У дослідження були включені хворі на ХХН I–III стадії без нефротичного синдрому із хронічним ускладненням пієлонефритом із латентним перебігом. Усім хворим проводили антропометрію з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та їх співвідношення: індексу талія/стегна (ІТС = ОТ/ОС). За ожиріння вважали ІМТ більше 30 кг/м². Ступінь компенсації

вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через дві години після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест) глюкозооксидазним методом, умістом у крові інсуліну натще (DRG System) – методом ІФА, умістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою стандартних наборів реактивів «Danush Ltd» (м. Львів). Ступінь інсулінорезистентності (ІР) установлювали за величиною ІМТ: маса тіла (кг) / зріст² (м), співвідношенням: обвід талії/обвід стегон; індексами ІР: співвідношення глюкози (ммоль/л) до інсуліну (мкОД/мл); індексом HOMA-IR (D. R. Matthews), який обчислювали із використанням програми HOMA Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального ХС, ТГ, ЛПНЩ та ЛПВЩ за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми «Danush Ltd» (м. Львів). Рівень ЛПДНЩ у крові обчислювали через застосування математичної формули: вміст ТГ/2,2. Розраховували також індекс атерогенності (ІА) за співвідношенням вмісту загального ХС/ЛПВЩ.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (М) ± стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квартилів (Q25) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій χ^2 максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП χ^2), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію

Фішера (mid-p). Для прогнозування перебігу НАСГ та ХХН, визначення діагностичної значущості показників використовували ROC-аналіз з обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення.

Дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів з НАСП показало ряд подібних змін (табл. 1), однак які відрізнялися за ступенем вірогідності залежно від наявності супровідної ХХН.

Так, за показниками концентрації у крові загальних ліпідів у пацієнтів на НАСП та ожиріння встановлено істотне перевищення норми загальних ліпідів та загального ХС крові – у 1,3 рази ($p < 0,05$), а у групі хворих на НАСП із ХХН – відповідно у 1,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Вміст у крові ТГ вказує також на їх вірогідне зростання у хворих на НАСП – у 1,5 рази, у хворих на НАСП із ХХН – істотніше (у 2,0 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. Тобто, вміст у крові ТГ за коморбідного перебігу НАСП із ХХН був вірогідно вищий, ніж у хворих на НАСП без ХХН.

Дослідження концентрації в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на ряд вірогідних змін: концентрація ЛПНЩ у пацієнтів з НАСП була вірогідно вищою від показника у контролі в 1,3 рази ($p < 0,05$), а у пацієнтів з НАСП із ХХН встановлено вірогідне зростання ЛПНЩ у 1,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Концентрація у крові ХС антиатерогенних ліпопротеїнів – ХС ЛПВЩ у пацієнтів обох

груп спостереження була вірогідно нижчою у порівнянні з контролем (табл. 1): у хворих на НАСП – у 1,4 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 1,5 рази ($p < 0,05$).

Як видно з отриманих результатів дослідження, максимальне пригнічення синтезу ХС ЛПВЩ спостерігалось у пацієнтів з НАСП та ХХН, що свідчить про мінімальний рівень захисту ендотелію судин від агресії вільними радикалами та атерогенними фракціями ліпопротеїнів крові. Наслідком зазначених змін стало істотне зростання індексу атерогенності у хворих обох груп спостереження: відповідно у 2,1 рази та 2,6 рази ($p < 0,05$) (табл. 1) із максимальними змінами показника у хворих на НАСП, ХХН та ожиріння, що вказує на наявність істотних факторів ризику прогресування атеросклерозу на тлі зазначеної гіпер- та дисліпідемії при ХХН на тлі ожиріння, а з іншого – на сприятливу патогенетичну ситуацію щодо прогресування НАСП. По суті, при НАСП нами встановлений ліпідний дистрес-синдром, який істотно прогресує за коморбідності з ХХН.

Аналіз показників ліпідного спектру крові у пацієнтів з НАСГ (табл. 1) вказують на вищу інтенсивність ліпідного дистрес-синдрому у порівнянні з попередніми групами хворих, особливо за наявності супровідної ХХН. Так, вміст у крові загальних ліпідів у пацієнтів з НАСГ та ожиріння та загального ХС крові перевищив референтні значення у 1,4 рази ($p < 0,05$), а у групі хворих на НАСГ із ХХН – відповідно у 1,5 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Вміст у крові загального ХС та ТГ вказує також на їх вірогідне зростання у хворих на НАСГ – відповідно у 1,4 та 1,9 рази, у хворих на НАСГ із ХХН –

Таблиця 1 – Показники ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, ожиріння залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок та за ізолюваного перебігу ХХН ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, $n = 30$	Групи обстежених хворих				
		НАСП	НАСП, ХХН	НАСГ	НАСГ, ХХН	ХХН
Заг. ліпіди, ммоль/л	$5,85 \pm 0,11$	$7,45 \pm 0,14 *$	$8,13 \pm 0,12 */**$	$7,97 \pm 0,11 */**$	$8,89 \pm 0,10 */***/\#$	$6,59 \pm 0,20 */***/\#\#$
Заг. ХС, ммоль/л	$4,72 \pm 0,10$	$6,08 \pm 0,11 *$	$6,61 \pm 0,09 */**$	$6,37 \pm 0,11 */**$	$6,93 \pm 0,14 */***/\#$	$5,48 \pm 0,12 */***/\#\#$
ТГ, ммоль/л	$1,47 \pm 0,03$	$2,27 \pm 0,01 *$	$2,94 \pm 0,01 */**$	$2,73 \pm 0,03 */**$	$3,19 \pm 0,02 */***/\#$	$1,96 \pm 0,03 */***/\#\#$
ЛПНЩ, ммоль/л	$2,59 \pm 0,02$	$3,35 \pm 0,03 *$	$4,29 \pm 0,02 */**$	$3,68 \pm 0,05 */**$	$4,57 \pm 0,02 */***/\#$	$2,97 \pm 0,03 */***/\#\#$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,29 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,01 *$	$0,85 \pm 0,01 */**$	$0,79 \pm 0,01 */**$	$0,72 \pm 0,01 */***/\#$	$1,03 \pm 0,02 */***/\#\#$
ІА	$2,65 \pm 0,02$	$5,54 \pm 0,03*$	$6,78 \pm 0,04 */**$	$7,06 \pm 0,05 */**$	$8,63 \pm 0,03 */***/\#$	$4,32 \pm 0,03 */***/\#\#$

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ($p < 0,05$); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП з ХХН ($p < 0,05$); ## – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХХН ($p < 0,05$).

істотніше (у 1,5 та 2,2 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. Тобто, вміст у крові ХС та ТГ за коморбідного перебігу НАСГ із ХХН був вірогідно вищий, ніж у хворих на НАСГ без ХХН.

Дослідження вмісту в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на зростання вмісту фракції ХС ЛПНЩ у пацієнтів з НАСГ у 1,4 рази ($p < 0,05$), а у пацієнтів з НАСГ із ХХН у 1,8 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Концентрація у крові ХС ЛПВЩ у пацієнтів обох груп спостереження була вірогідно нижчою у порівнянні з контролем (табл. 1): у хворих на НАСГ – у 1,6 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСГ із ХХН – у 1,8 рази ($p < 0,05$), тобто максимально. Унаслідок цього було зареєстровано істотне зростання індексу атерогенності у хворих обох груп спостереження: відповідно у 2,7 рази та 3,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 1) із максимальним зростанням показника у хворих на НАСГ, ХХН та ожиріння. При прогресуванні НАСП у НАСГ нами встановлено зростання інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому, який істотно прогресує за ХХН.

Оцінюючи вклад ожиріння в патогенез гіпер- та дисліпідемії при НАСП здається логічним визначити також вклад коморбідної ХХН у формування ліпідного дистрес-синдрому. Дійсно, у хворих з ізольованим перебігом ХХН вміст у крові загальних ліпідів, загального ХС, ХС ЛПНЩ вірогідно перевищував показник у ПЗО у 1,2 рази ($p < 0,05$), вміст ТГ – у 1,3 рази ($p < 0,05$), вміст ХС ЛПВЩ знижувався за ізольованої ХХН у 1,3 рази, таким чином ІА перевищив показник у ПЗО у 1,6 рази ($p < 0,05$)

(табл. 1). Тому ми дійшли висновку, що коморбідна ХХН є додатковим, вірогідним, потужним чинником ризику та індукуючим фактором щодо розвитку не лише атеросклеротичного процесу в організмі, а і потенціювання ліпідного дистрес-синдрому та НАЖХП.

Дослідження гомеостазу глюкози у пацієнтів з НАСП обох груп показало тенденцію змін (табл. 2), однак які відрізнялися за ступенем вірогідності залежно від наявності супровідної ХХН. Так, за показниками концентрації у крові глюкози натще та через 2 години після навантаження глюкозою у пацієнтів на НАСП та ожиріння встановлено істотне перевищення норми відповідно на 7,5% та у 1,2 рази ($p < 0,05$), а у групі хворих на НАСП із ХХН – відповідно на 10,8 та у 1,3 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами лише при проведенні ГТТ ($p < 0,05$). Вміст у крові інсуліну вказує також на його вірогідне зростання у хворих на НАСП – у 2,2 рази, у хворих на НАСП із ХХН – істотніше (у 2,4 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. Тобто, вміст у крові інсуліну за коморбідного перебігу НАСП із ХХН був вірогідно вищий, ніж у хворих на НАСП без ХХН.

Дослідження концентрації в крові індексів ІР вказує на низку вірогідних змін: індекс Каро (глюкоза/інсулін) у пацієнтів з НАСП істотно знизився (у 2,0 рази, $p < 0,05$), а у пацієнтів з НАСП із ХХН встановлено вірогідне зниження індексу Каро у 2,3 рази ($p < 0,05$) без вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Індекс НОМА ІР у пацієнтів обох груп спостереження був вірогідно вищим у порівнянні з контролем (табл. 2): у хворих

Таблиця 2 – Показники гомеостазу глюкози, вмісту інсуліну та індексів ІР у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, ожиріння залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок та за ізольованого перебігу ХХН ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, $n = 30$	Групи обстежених хворих				
		НАСП, $n = 32$	НАСП, ХХН, $n = 110$	НАСГ, $n = 52$	НАСГ, ХХН, $n = 160$	ХХН, $n = 90$
Глюкоза натще, ммоль/л	$5,11 \pm 0,12$	$5,48 \pm 0,06^*$	$5,54 \pm 0,09^*$	$5,52 \pm 0,10^{**}$	$5,89 \pm 0,08^{**}/\#$	$5,19 \pm 0,05^{**}/\#$
Глюкоза ч-з 2 год., ммоль/л	$7,25 \pm 0,11$	$9,03 \pm 0,15^*$	$9,61 \pm 0,09^{**}$	$9,77 \pm 0,11^{**}$	$10,83 \pm 0,12^{**}/\#$	$7,58 \pm 0,12^{**}/\#$
Інсулін, мкОД/мл	$9,90 \pm 2,32$	$21,35 \pm 1,61^*$	$23,87 \pm 1,33^*$	$25,54 \pm 1,31^{**}$	$26,42 \pm 1,28^*$	$10,52 \pm 2,15^{**}/\#$
НОМА ІР	$1,29 \pm 0,13$	$2,77 \pm 0,10^*$	$3,09 \pm 0,07^{**}$	$3,29 \pm 0,11^{**}$	$3,45 \pm 0,09^{**}/\#$	$1,37 \pm 0,05^{**}/\#$
Глюкоза/інсулін	$0,52 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01^*$	$0,23 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,49 \pm 0,01^{**}/\#$
Hb A _{1C} , %	$5,07 \pm 0,05$	$5,34 \pm 0,06^*$	$5,42 \pm 0,05^*$	$5,69 \pm 0,10^{**}$	$5,73 \pm 0,07^{**}/\#$	$5,22 \pm 0,04^{**}/\#$

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ($p < 0,05$); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП з ХХН ($p < 0,05$); ## – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХХН ($p < 0,05$).

на НАСП – у 2,1 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 2,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю статистично значимої різниці між групами ($p < 0,05$).

У відповідь на наявність синдрому ІР та зростання його ступеня із приєднанням до НАСП ХХН, істотно знизився показник чутливості периферичних тканин до інсуліну – S : відповідно у 2,2 та 2,4 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$) із наявністю статистично значимої різниці між групами ($p < 0,05$). Наслідком латентної хронічної постпрандіальної гіперглікемії стало зростання вмісту в крові глікозильованого гемоглобіну у цих групах спостереження ($p < 0,05$) (**табл. 1**). Отримані дані вказують на наявність істотних факторів ризику прогресування дисметаболических змін у гепатоцитах (виснаження депо глікогену, накопичення ТГ внаслідок підвищеного катаболізму жиру у вісцеральних жирових депо) на тлі встановленої постпрандіальної гіперглікемії, гіперінсулінемії внаслідок наростаючого ступеня ІР у хворих на НАСП і прогресування зазначених розладів за приєднання ХХН на тлі ожиріння, і також на сприятливу патогенетичну ситуацію щодо прогресування НАСП. По суті, у хворих на ожиріння та НАСП нами встановлений істотний рівень ІР, який прогресує за коморбідності з ХХН.

Результати показників глікемії, інсулінемії та індексів ІР у хворих на НАСП з ізольованим та коморбідним перебігом з ХХН та ожирінням наведені у **таблиці 1**. Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих на НАСП та НАСП із ХХН встановлено незначне вірогідне підвищення рівня натще серцевої глікемії відповідно на 10,4% та 17,8% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю, у той час, як у хворих на ізольовану ХХН зміни показни-

ків глікемії були невірогідні (**табл. 1**). Аналіз показників постпрандіальної глікемії, отриманої при проведенні ГТТ, у хворих зазначених груп показав також зростання вмісту глюкози через 120 хв після навантаження – відповідно у 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками у групі ПЗО, у той час як у групі хворих на ХХН зміни були невірогідні ($p > 0,05$). Дослідження вмісту інсуліну в крові натщесерце виявило вірогідну гіперінсулінемію, яка у хворих на НАСП перевищувала показник у групі ПЗО в 2,6 рази, у хворих на НАСП із ХХН вміст інсуліну натще перевищував норму в 2,7 ($p < 0,05$) рази (**табл. 2**).

У хворих на НАСП на тлі ожиріння та ХХН був встановлений максимально маніфестований синдром ІР (зростання показника НОМА ІР у 2,7 рази), який, ймовірно, є первинним (спадкова схильність), а можливо формується вторинно у зв'язку із ураженням печінки на тлі стеатозу та ХХН. Аналіз результатів дослідження ступеня глікозильованого гемоглобіну, як маркера тривалості епізодів гіперглікемії, показав вірогідне збільшення відносного вмісту глікозильованого гемоглобіну у цих групах спостереження (зростання відповідно на 13,8% та 14,6%, $p < 0,05$) (**табл. 2**), що вказує на наявність епізодів латентної гіперглікемії у даного контингенту пацієнтів. Аналіз вмісту в крові глюкози натще та при проведенні ГТТ, вмісту в крові інсуліну та рівня ІР у хворих на НАСП залежно від стадії ХХН показав вірогідне зростання вмісту в крові постпрандіальної глюкози при прогресуванні ХХН від I до II та III стадії ($p < 0,05$) (**табл. 3**), зростання показника НОМА ІР при прогресуванні ХХН від II до III стадії ХХН ($p < 0,05$) із відсутністю вірогідних змін при прогресуванні від I до II стадії ХХН

Таблиця 3 – Показники гомеостазу глюкози, інсуліну та ІР у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, ожиріння, хронічну хворобу нирок залежно від стадії ХХН ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО ($n = 30$)	Групи обстежених хворих					
		Хворі на НАСП, ХХН ($n = 110$)			Хворі на НАСП, ХХН ($n = 160$)		
		ХХН I ст. ($n = 45$)	ХХН II ст. ($n = 36$)	ХХН III ст. ($n = 29$)	ХХН I ст. ($n = 63$)	ХХН II ст. ($n = 52$)	ХХН III ст. ($n = 45$)
Глюкоза натще, ммоль/л	$5,11 \pm 0,12$	$5,50 \pm 0,06^*$	$5,54 \pm 0,07^*$	$5,58 \pm 0,06^*$	$5,85 \pm 0,06^*$	$5,89 \pm 0,03^*$	$5,93 \pm 0,06^*$
Глюкоза ч-з 2 год., ммоль/л	$7,25 \pm 0,11$	$9,43 \pm 0,05^*$	$9,66 \pm 0,06^{**}$	$9,73 \pm 0,08^{**}$	$10,73 \pm 0,09^*$	$10,82 \pm 0,11^*$	$10,91 \pm 0,05^*$
Інсулін, мкОД/мл	$9,90 \pm 2,32$	$22,95 \pm 1,42^*$	$23,65 \pm 1,30^*$	$23,94 \pm 1,22^*$	$26,15 \pm 1,28^*$	$26,42 \pm 2,15^*$	$26,63 \pm 1,48^*$
НОМА ІР	$1,29 \pm 0,13$	$2,97 \pm 0,03^*$	$3,06 \pm 0,07^*$	$3,14 \pm 0,05^{**}$	$3,41 \pm 0,05^*$	$3,45 \pm 0,06^*$	$3,48 \pm 0,05^*$
Глюкоза/інсулін	$0,52 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,01^*$	$0,23 \pm 0,01^*$	$0,23 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01^*$

Примітки: * – зміни вірогідні у порівнянні із показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** – зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів I стадії ХХН ($p < 0,05$); *** – зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів II стадії ХХН ($p < 0,05$).

($p > 0,05$). Аналіз решти показників гомеостазу глюкози у хворих на НАСП та ХХН залежно від стадії ХХН вірогідних змін не виявив ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таким чином, гомеостаз глюкози у хворих на НАСП із ХХН залежить лише від впливу коморбідного ожиріння і не залежить від стадії коморбідної ХХН.

Отримані результати свідчать про те, що у хворих на НАСП, ожиріння із ХХН із зростанням стадії ХХН ступінь ІР вірогідно зростає, що не прослідковується у хворих на НАСП.

Аналіз показників гомеостазу глюкози та інсуліну у взаємозв'язку із показниками морфофункціонального стану печінки та нирок, ліпідного гомеостазу у хворих на НАСП із ХХН (табл. 4) вказує на те, що постпрандіальна гіперглікемія та інсулінемія, а також ступінь ІР у взаємозв'язку середньої сили зростають із зростанням інтенсивності холестерину, є чинниками взаємообтяження НАСП та ожиріння в силу потенціювання цитолізу гепатоцитів та мезенхімального запалення (слабкий позитивний кореляційний зв'язок), маркерами ПКН (слабкий негативний зв'язок), сприяють розвитку стеатозу печінки (сильний кореляційний зв'язок із показниками стеато-тесту та індексу ГРІ), дисфункції нирок (слабкий-середньої сили з вмістом креатиніну крові та ШКФ), гіпер-, дисліпідемією та ІА (взаємозв'язок середньої сили), гіперлептинемією та зниженням вмісту в крові адипонектину (зв'язок середньої сили) ($p < 0,05$) (табл. 4).

Аналіз показників гомеостазу глюкози та інсуліну у взаємозалежності з показниками морфофункціонального стану та пошкодження печінки, нирок, гомеостазу ліпідів та адипокінів у хворих на НАСП із ХХН (табл. 5) вказує на те, що постпрандіальна гіперглікемія та інсулінемія, а також ступінь ІР у взаємозв'язку середньої сили зростають із зростанням інтенсивності холестерину, є чинниками взаємообтяження НАСП та ожиріння в силу встановленого взаємозв'язку з маркерами цитолізу гепатоцитів та мезенхімального запалення (середньої сили позитивний кореляційний зв'язок) [5, 9], маркерами ПКН (вміст в крові альбумінів, фібриногену) (негативний зв'язок середньої сили), сприяють розвитку стеатозу печінки (сильний кореляційний зв'язок із показниками стеато-тесту та індексу ГРІ), дисфункції нирок (середньої сили з вмістом креатиніну крові та ШКФ), гіпер-, дисліпідемією та ІА (сильний кореляційний взаємозв'язок), гіперлептинемією та зниженням вмісту в крові адипонектину (зв'язок середньої сили) ($p < 0,05$) (табл. 5).

Водночас, нами встановлено сильний прямий взаємозв'язок між зростанням вмісту ХС, ТГ, ІА та вмісту лептину із гіперінсулінемією, індексами ІР (НОМА ІР, Каро) ($p < 0,05$), що доводить роль гіперглікемії та ІР у розвитку ліпідного дистрес-синдрому та їх спільне потенціювання периферичної тканинної ІР у патогенезі НАСП на тлі ожиріння. Слід зазначити, що ступінь встановлених кореляційних зв'язків у хворих на НАСП із ожирінням та

Таблиця 4 – Матриця кореляційних зв'язків морфо-функціональних показників печінки, нирок, вмісту в крові ліпідів, адипокінів із показниками гомеостазу глюкози та вмістом у крові інсуліну у хворих на НАСП та ХХН, ожиріння (r , p)

Показник	Глюкоза натще	Глюк. п.п.	Інсулін	Індекс Каро	НОМА ІР	HbA _{1C}
Білірубін	0,31*	0,35*	0,28	-0,29	0,35*	0,30*
АлАТ	0,34*	0,38*	0,35*	-0,32*	0,43*	0,33*
АсАТ	0,32*	0,35*	0,31*	-0,30*	0,42*	0,29
ГГТ	0,42*	0,45*	0,43*	-0,31*	0,53*	0,33*
ЛФ	0,40*	0,42*	0,41*	-0,35*	0,59*	0,32*
Тимол. проба	0,34*	0,39*	0,37*	-0,31	0,45*	0,35*
Фібриноген	-0,37*	-0,39*	-0,30*	0,32	-0,44*	-0,33*
Альбуміни	-0,35*	-0,38*	-0,33*	0,32*	-0,45*	-0,36*
Креатинін крові	0,43*	0,45*	0,35*	-0,32*	0,43*	0,27*
ШКФ	-0,32*	-0,37*	-0,32*	0,34*	-0,41*	-0,27
Steato-test	0,73*	0,78*	0,75*	-0,69*	0,78*	0,31*
ГРІ	0,72*	0,75*	0,69*	-0,65*	0,74*	0,33*
ХС	0,53*	0,58*	0,59*	-0,52*	0,65*	0,56*
ТГ	0,58*	0,64*	0,75*	-0,61*	0,78*	0,58*
ІА	0,54*	0,58*	0,55*	-0,53*	0,63*	0,55*
Лептин	0,57*	0,61*	0,72*	-0,60*	0,75*	0,56*
Адипонектин	-0,45*	-0,49*	-0,54*	0,52*	-0,67*	-0,46

Таблиця 5 – Матриця кореляційних зв'язків морфо-функціональних показників печінки, нирок, вмісту в крові ліпідів, адипокінів із показниками гомеостазу глюкози у хворих на НАСГ та ХХН, ожиріння (r, p)

Показник	Глюкоза натще	Глюк. п.п.	Інсулін	Індекс Каро	HOMA IR	HbA _{1c}
Білірубін	0,39*	0,43*	0,36*	-0,31*	0,42*	0,36*
АлАТ	0,45*	0,49*	0,47*	-0,36*	0,53*	0,43*
АсАТ	0,43*	0,46*	0,42*	-0,33*	0,50*	0,39*
ГГТ	0,46*	0,48*	0,48*	-0,37*	0,57*	0,37*
ЛФ	0,44*	0,45*	0,43*	-0,35*	0,54*	0,36*
Тимол. проба	0,47*	0,49*	0,47*	-0,41	0,61*	0,38*
Фібриноген	-0,42*	-0,45*	-0,51*	0,46	-0,59*	-0,43*
Альбуміни	-0,58*	-0,63*	-0,59*	0,52*	-0,65*	-0,51*
Креатинін крові	0,46*	0,47*	0,35*	-0,32*	0,53*	0,37*
ШКФ	-0,45*	-0,47*	-0,36*	0,35*	-0,55*	-0,39
Steato-test	0,76*	0,79*	0,77*	-0,70*	0,79*	0,56*
ТГ	0,78*	0,80*	0,76*	-0,65*	0,83*	0,64*
ІА	0,71*	0,75*	0,66*	-0,60*	0,72*	0,53*
Лептин	0,67*	0,69*	0,73*	-0,70*	0,77*	0,62*
Адип-н	-0,56*	-0,58*	-0,58*	0,53*	-0,71*	-0,49

Примітка: * – статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).

ХХН на порядок вищий від таких, що зареєстровані нами у хворих на НАСГ із ХХН [6, 7, 10].

Висновки. Найбільш суттєвими метаболічними передумовами розвитку НАЖХП на тлі ожиріння та ХХН є вірогідна постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання ступеня глікозилювання гемоглобіну, первинна тканинна ІР. Причиною прогресування метаболічного синдрому на тлі

НАЖХП та ХХН, є ліпідний дистрес-синдром із зростанням у крові загального ХС, проатерогенних ЛПНГ, дефіцитом антиатерогенних ЛПВЩ.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку стане розробка способів профілактики та корекції встановлених змін у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з коморбідним ожирінням та ХХН.

References

1. Babak OYa, Kolesnikova EV, Sytnik KA. Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabolevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease?]. *Suchasna gastroenterol.* 2013; 3(71): 103-9. [Russian]
2. Kolesnyk MO, Gholubchikov MV, Sajdakova NO. ta in. *Klasyfikacija khvorob sechovoji systemy ta vedennja rehion-aljnykh ta nacionaljnogho rejestriv khvorykh z khronichnoju khvorobuju nyrok: Metod rekomendacii MOZ Ukrainy, AMN Ukrainy, Ukr Centr naukovoji med informacii i patentno-licenzijnoji roboty.* K; 2006. 24 s. [Ukrainian]
3. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 330-44. PMID: 23507799. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
4. Baumgarten M, Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. *American Family Physician.* 2011; 84(10): 1138-48.
5. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, et al. NASH Clinical Research Network (CRN) Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011; 53(3): 810-20. PMID: 21319198. PMCID: PMC3079483. DOI: 10.1002/hep.24127
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 811–26. PMID: 22488764. DOI: 10.1002/hep.25762
7. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10 (11): 666–75. PMID: 24061203. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.175
8. Cohen E, Nardi Y, Krause I, Goldberg E, Milo G, Garty M, Krause I. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol.* 2014; 27(6): 635–41. PMID: 24643437. DOI: 10.1007/s40620-014-0077-9
9. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011; 43: 617-49. PMID: 21039302, DOI: 10.3109/07853890.2010.518623
10. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratzliff V, Loria P, Lonardo A. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol.* 2013; 59(4): 859-71. PMID: 23751754. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.044

УДК 616.36-003.826:616.61-002.3]-036-008.9:577.124:[616.379-008.61:613.25

ИНТЕНСИВНОСТЬ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМООТЯГОЩЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

**Хухлина А. С., Антонив А. А., Коцюбийчук З. Я.,
Воевидка О. С., Гайдичук В. С., Андрусак О. В.**

Резюме. Цель исследования – выяснить интенсивность механизмов взаимоотношения неалкогольной жировой болезни печени на фоне ожирения в зависимости от ее формы при наличии коморбидной хронической болезни почек и ее стадии. Обследовано 384 больных с неалкогольной жировой болезнью печени из которых 84 пациента с неалкогольной жировой болезнью печени с ожирением I степени (1 группа), которая содержала 2 подгруппы: 32 больных неалкогольным стеатозом, и 52 больных неалкогольным стеатогепатитом; 270 больных с неалкогольной жировой болезнью печени с коморбидным ожирением I степени и хронической болезнью почек I-III стадии (2 группа), в том числе 110 больных неалкогольным стеатозом, и 160 больных неалкогольным стеатогепатитом. Группу контроля составили 90 больных хронической болезнью почек I-III стадии с нормальной массой тела (3 группа). Исследование показало, что наиболее существенными метаболическими предпосылками развития неалкогольной жировой болезни печени на фоне ожирения и хронической болезни почек является вероятно постпрандиальная гипергликемия, гиперинсулинемия и рост степени гликозилирования гемоглобина. Причиной прогрессирования метаболического синдрома на фоне неалкогольной жировой болезни печени и хронической болезни почек является липидный дистресс-синдром с ростом в крови проатерогенных липопротеинов низкой плотности, дефицитом антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Ведущую роль в развитии и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита и расстройств печеночного кровообращения оказывает рост в крови триглицеридов. Таким образом, развитие неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с хронической болезнью почек и ожирением сопровождается существенной дис- и гиперлипидемией с максимальным среди групп сравнения ростом содержания в крови проатерогенных липопротеинов низкой плотности, вероятным снижением протиатерогенных липопротеинов высокой плотности и ростом индекса атерогенности. Перспективой дальнейших исследований в этом направлении станет разработка способов профилактики и коррекции установленных изменений у больных неалкогольной жировой болезнью печени с коморбидным ожирением и хронической болезнью почек.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, ожирение.

UDC 616.36-003.826:616.61-002.3]-036-008.9:577.124:[616.379-008.61:613.25

The Intensity in Pathogenesis of Mutual Burden of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease with Obesity

**Khukhlina O. S., Antoniv A. A., Voevidka O. S.,
Kotsyubiychuk Z. Ya., Gaidichuk V. S., Andrusyak O. V.**

Abstract. The purpose of the study was to find out the possible intensity in the pathogenesis of the mutual burden of non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity, depending on its type and the presence of a comorbid chronic kidney disease.

Material and methods. 384 patients with non-alcoholic fatty liver disease were examined: 84 of them with non-alcoholic fatty liver disease with obesity of the 1st degree (group 1), which contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic steatosis and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis; 270 patients with non-alcoholic fatty liver disease with comorbid obesity of the 1st degree and chronic kidney disease I-III stage (group 2), including 110 patients with non-alcoholic steatosis and 160 patients with non-alcoholic steatohepatitis. The control group consisted of 90 patients with chronic kidney disease of the I-III stage with normal body weight (group 3).

Results and discussion. The study showed that the most significant metabolic changes for the development of non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity and chronic kidney disease are likely postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, increased glycated hemoglobin, and primary tissue insulin resistance. The reason for the metabolic syndrome progression on the background of non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease is lipid distress syndrome with an increase in proatherogenic lipoproteins, anti-atherogenic high-density lipoproteins. The leading role in the development and progression of steatohepatitis is the disorders of the hepatic circulation that results in an increase in blood TG.

Conclusions. The development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic kidney disease and obesity is accompanied by a significant disorder of hyperlipidemia with the highest among the groups compared with the increase in the content of low density proatherogenic lipoproteins, the probable decrease in anti-atherogenic high-density lipoproteins and the increase in the atherogenicity index.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, obesity.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 16.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.26693/jmbs04.02.195

УДК 614.1 – 057.875(477.54 – 25)

Литвин О. І.¹, Адамович І. В.¹, Ніколенко Є. Я.¹, Бакуменко М. Г.²

ХВОРОБИ СТУДЕНТІВ З ПОЗИЦІЇ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

²Харківська міська студентська лікарня, Україна

i.adamovich@karazin.ua

o.lytvyn@karazin.ua

Наукові дослідження стверджують, що на сучасному етапі стан здоров'я української молоді – майбутнього покоління України – викликає занепокоєння, тож збереження здоров'я студентської молоді є одним із пріоритетних завдань системи охорони здоров'я.

Важливим питанням є визначення рівня захворюваності та розповсюдженості прогностично несприятливих хвороб серед осіб молодого віку загалом, та студентів як найбільшої частки молоді з метою вдосконалення профілактичної та медичної допомоги даному контингенту, і подальшої розробки і проведення заходів, спрямованих на протидію факторам ризику цих захворювань серед студентів.

Публікація присвячена дослідженню теми сприйнятливості студентської популяції до захворювань, які входять в десятку основних причин смерті населення за даними ВООЗ. У цій статті проаналізована захворюваність і поширеність хвороб, що є прогностично несприятливими серед студентів, які навчаються у вищих навчальних закладах м. Харкова за даними Харківської міської студентської лікарні за 2016–2017 рр. за показниками, рекомендованими Міністерством охорони здоров'я України для статистики в області охорони здоров'я. Проведений аналіз захворюваності та поширеності тієї ж категорії хвороб серед населення України за 2016–17 рр. Зроблений порівняльний аналіз показників захворюваності студентів м. Харкова за 2016–2017 рр. хворобами, які викликають найбільшу кількість смертей в світі за даними ВООЗ, з аналогічними показниками захворюваності в Україні в цілому за той же звітний період, а також з

показниками звернення за медичною допомогою під час занять фізичною культурою в Івано-Франківському національному медичному університеті.

Визначено особливості, притаманні студентській когорті населення, запропоновані відповідні профілактичні заходи. Особлива увага була приділена необхідності впровадження профілактичних заходів в практичній діяльності для боротьби з негативними тенденціями поширення цієї категорії захворювань у студентів.

Ключові слова: захворюваність студентів, хвороби системи кровообігу, новоутворення, травми, отруєння.

Вступ. Згідно робочої навчальної програми «Організаційні основи сімейної медицини» для студентів 6 курсу медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації за спеціальністю 7.110101 «Лікувальна справа» для сприяння профілактичному напрямку діяльності майбутніх лікарів був проведений аналіз динаміки захворюваності студентів вузів м. Харкова за 2016–2017 рр.

Постановка проблеми. Аналіз останніх досліджень і публікацій. У «Щорічній доповіді про стан здоров'я населення, 2016» [1] стан здоров'я населення України на сьогодні оцінюється як незадовільний, що пов'язано з високим рівнем загальної смертності населення України (13,9 на 1000 населення), що постійно зростає.

За даними Європейської бази даних «Здоров'я для всіх» [2], вищі ніж в Україні, стандартизовані

коефіцієнти смертності реєструються тільки в Росії, Казахстані та Молдові.

З огляду на це доцільним виглядає піклування про здоров'я молоді як значимої репродуктивної частки населення.

За даними соціологічного дослідження «Молодь України 2017» здоров'я є однією із важливих життєвих цінностей української молоді, бо основними пріоритетами в житті більшість молодих людей визначили сімейне щастя (63,6%), здоров'я (53,6%) та кар'єру (39,3%) [3]. Наукові дослідження стверджують, що на сучасному етапі стан здоров'я української молоді – майбутнього покоління України – викликає занепокоєння, тож збереження здоров'я студентської молоді є одним із пріоритетних завдань системи охорони здоров'я.

За даними ВООЗ, викладеними в Інформаційному бюлетені [4], доступними для загалу, в 2016 р. 54% смертей населення у світі були спричинені 10 причинами, а саме (по спадаючій кількості випадків): ішемічна хвороба серця – 8,76 млн чоловік, інсульт – 6,24 млн чоловік, інфекції нижніх дихальних шляхів – 3,19 млн, хронічна обструктивна хвороба легень – 3,17 млн, рак легень, трахеї та бронхів – 1,69 млн, діабет – 1,59 млн, деменція (хвороба Альцгеймера) – 1,54 млн, діарея – 1,39 млн, туберкульоз – 1,37 млн чоловік, ДТП – 1,34 млн чоловік. Саме до цих показників була звернута найбільша увага в нашому дослідженні.

Таким чином, важливим є визначення рівня захворюваності та розповсюдженості прогностично несприятливих хвороб серед осіб молодого віку загалом та студентів як найбільшої частки молоді [5, 6, 7] з метою вдосконалення профілактичної та медичної допомоги даному контингенту і подальшої розробки і проведення заходів, спрямованих на протидію факторам ризику цих захворювань серед студентів.

Для аналізу захворюваності студентства були використані показники, що рекомендовані Міністерством охорони здоров'я України, 2016 р. та опубліковані у відповідному довіднику Міністерства охорони здоров'я України ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». При складанні довідника були використані дані державних і галузевих статистичних звітів медичних закладів Міністерства охорони здоров'я України та дані Держстату України.

Мета дослідження. Виявити розповсюдженість хвороб, що викликають, найбільшу кількість летальних випадків у світі за даними ВООЗ, 2016, серед студентів м. Харкова у 2016–2017 рр., та порівняти з аналогічними показниками інших Вищих навчальних закладів України та населення України в цілому.

Завдання дослідження

1. Виявити розповсюдженість хвороб, що викликають, за даними ВООЗ, найбільшу кількість летальних випадків у світі серед студентів м. Харкова у 2016 – 2017 рр.

2. Провести порівняння з аналогічними показниками серед студентів інших українських вузів та населення України в цілому.

Матеріал та методи дослідження. Був проаналізований звіт Харківської міської студентської лікарні за 2016–2017 рр. До лікарні у 2016 р. звернулося 819510 студентів, у 2017 р. – 813548 студентів. Студенти мали середній вік у межах 18–23 років. Отримані результати вказані в **таблиці 1**.

За отриманими даними за розповсюдженістю (кількість випадків на 100000 студентів) прогностично небезпечні хвороби серед студентської молоді м. Харкова у 2016/2017 рр. розподіляються наступним чином:

1. Хвороби системи кровообігу (7042/6845).
2. Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин (843/954).
3. Бронхіальна астма (598/573).
4. Новоутворення (391/441).
5. Туберкульоз (183/164).
6. Цукровий діабет (54/53).
7. Інфекції нижніх дихальних шляхів, хронічна обструктивна хвороба легень (бронхіт хронічний – 21/17, бронхоектатична хвороба – 3,7/2,4, хронічний обструктивний бронхіт – 1,2).

При порівнянні розповсюдженості небезпечних хвороб у студентів Харкова з такими у населення всієї України, спираючись на дані статистичного збірника Державної служби статистики України 2017 р. виявлено, що у 2017 р. серед студентів, як і серед населення України, перше місце за захворюваністю посіли хвороби кровообігу, потіснивши хвороби дихання (**табл. 2**).

Отримані дані частково збігаються з даними інших дослідників. Так, Бекас О., Бричко М. (2018) [8] виявили, що переважна більшість захворювань у студентів Вінницького державного педагогічного університету представлена патологією серцево – судинної системи – 47,9%, як і в нашому випадку.

Але далі спостерігаються відмінності: друге місце посідають захворювання, порушення і травми органів рухового апарату, третє – порушення зору, четверте – захворювання сечостатевої системи, п'яте – захворювання дихальної системи, шосте – патологія ендокринної системи, сьоме – хвороби нервової системи.

Зінченко Н. М. (2017) [9], проаналізував кількість звернень до медпункту студентів Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ) під час занять фізичним вихованням

Таблиця 1 – Захворюваність, поширеність та питома вага прогностично небезпечних хвороб серед студентів м. Харків за 2016 – 17 рр. згідно даних Харківської міської студентської лікарні

Найменування окремих хвороб	Шифр за МКХ - 10 перегляду	Розповсюдженість				Захворюваність				Питома вага					
		Всього випадків		На 100000 студентів		Всього		На 100000 студентів		Всього		Вперше виявлено			
		2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017		
Ішемічна хвороба серця															
Інсульт															
Хвороби системи кровообігу	I00 – I99	7042	6845	8623.9835	8265,0117	951	1056	1164,6419	1275,0697	13.8279	14.0531	4.3330	5.6894		
Туберкульоз легень	A16.0 – A16.9 A18.0 – A18.9	149	136	182.4728	164.2135	24	24	29.3916	28.9789	0.2926	0.2792	0.1094	0.1293		
Рак легень, трахеї та бронхів															
Не вказано															
Новоутворення	C00 – D48	319	350	390.6633	422.6083	77	84	94.2980	101.4260	0.6264	0.7186	0.3508	0.4526		
Злоякісні новоутворення	C00.0 – C96.9 D00.0 – D09.9	105	129	128.5882	155.7614	7	2	8.5726	2.4149	0.2062	0.2648	0.0319	0.0108		
Цукровий діабет	E10 – E14	44	44	53.8846	53.1279	4	3	4.8986	3.6224	0.0864	0.0903	0.0182	0.0162		
Бронхіт хронічний	J40 – J42	17	14	20.8191	16.9043	1	0	1.2247	0.0000	0.0334	0.0287	0.0046	0.0000		
Інші хронічні обструктивні хвороби легень	J44	1	2	1.2247	2.4149	0	0	0.0000	0.0000	0.0020	0.0041	0.0000	0.0000		
Бронхіальна астма	J45 – J46	488	474	597.6291	572.3324	23	13	28.1669	15.6969	0.9583	0.9732	0.1048	0.0700		
Бронхоектатична хвороба	J47	3	2	3.6740	2.4149	0	0	0.0000	0.0000	0.0059	0.0041	0.0000	0.0000		
Хронічний обструктивний бронхіт	J44.8	1	1	1.2247	1.2075	0	0	0.0000	0.0000	0.0020	0.0021	0.0000	0.0000		
Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин	S00 – T98	688	790	842.5590	953.8874	648	753	793.5730	909.2117	1.3510	1.6219	2.9524	4.0569		

Примітка: Не вказано: Деменція (хвороба Альцгеймера), Діарея.

Таблиця 2 – Порівняння захворюваності студентів м. Харкова у 2016 – 2017рр. із захворюваністю населення України в цілому у 2016–2017 рр.

Хвороби, що викликають, за даними ВООЗ, найбільшу кількість летальних випадків у світі	Студенти Харкова				Населення України			
	2016	2017	місце за рейтингом		2016*	2017*	місце за рейтингом	
			2016	2017			2016	2017
Хвороби системи кровообігу	7042	6845	2	1	5 050	1 781	2	2
Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин	843	954	4	3	1 705	1 697	3	3
Новоутворення	391	441	5	5	980	865	4	4
Хвороби органів дихання	10 890	8 125	1	2	12 582	12 037	1	1
Хвороби ендокринної системи, розладу харчування, порушення обміну речовин	4 333	793	3	4	797	928	5	5
Туберкульоз	182	164	6	6	54,7	63,9		
Цукровий діабет	5	4	8	8	– **	– **		
Хронічна обструктивна хвороба легень	29,9	19,3	7	7	– **	– **		

Примітки: • – за даними [5, 6, 7], ** – дані не вказано.

за період з 01.01.2016 р. по 31.05.2016 р., та визначив найбільш часті види захворювань. Результати вказані у **таблиці 3**.

Таблиця 3 – Звернення студентів до медпункту Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ) під час занять фізичною культурою (з 01.01.2016 по 31.05.2016 р.)

Захворювання	Кількість випадків	Місце за рейтингом
Серцево – судинні захворювання	18	1
Органи травлення	4	3
Гінекологічні захворювання	8	2
Застудні захворювання	2	5
Травми	3	4

При порівнянні отриманих даних з даними Зінченко Н. М. виявлені збіги в значному превалюванні серцево – судинних захворювань в обох випадках. Також захворюваність як у студентів м. Харкова у 2016 р. на травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин, так і у студентів Івано – Франківського національного медичного університету посідає 4 місце за рейтингом.

Але відмічаються розбіжності у захворюваності на інші патології. Так, серед студентів міста Харко-

ва у 2016 р. на першому місці відзначалися хвороби органів дихання, в той же рік у студентів Івано-Франківського національного медичного університету захворювання органів дихання окремо не визначені, а застудні захворювання посідають 5 місце. Не вказано захворюваність на новоутворення.

Висновки

1. Як для більшості населення в цілому, так і для студентської молоді найбільшою загрозою для життя залишаються захворювання системи кровообігу.
2. Друге – третє місце в рейтингу захворюваності студентства посідають травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин та захворювання дихальної системи.
3. На четвертому місці знаходяться новоутворення, що залишаються загрозою як для населення в цілому, так і для студентства окремо.
4. При плануванні профілактичних досліджень студентів рекомендується звертати цілеспрямовану увагу на діагностику вказаних захворювань та проводити їх профілактику, використовуючи новітні світові методики.

Перспективи подальших досліджень. Майбутні дослідження планується присвятити новітнім світовим методикам профілактики прогностично небезпечних хвороб як серед студентської молоді, так і населення в цілому.

References

1. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Zaklady okhorony zdorovia ta zakhvoriuvanist naselennia Ukrainy u 2016 rotsi. Statystychnyi biulleten [State Statistics Service of Ukraine. Healthcare facilities and the incidence of the Ukrainian population in 2016. The statistical bulletin] [digital resource]. Kyiv, 2017. Available from: https://ukrstat.org/uk/druk/publicat/Arhiv_u/15/Arch_zozd_bl.htm [Ukrainian]
2. European Health Information Gateway. Health for All explorer [digital resource]. Available from: <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/>

3. Andriuchenko T, Vakulenko O, Volkov V, Dziuba N, Koliada V, Komarova N, I. Piesha, et al. *Formuvannia zdorovoho sposobu zhyttia. Navchalno – metodychni rekomendatsii* [Formation of a healthy lifestyle. Educational and methodical recommendations]. Kyiv; 2018. 100 p. [Ukrainian]
4. The top 10 causes of death. World Health Organization. Fact sheets, 2018 [digital resource]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
5. Balamutova NM. Monitoryng stanu zdorovia studentiv kharkivskykh vyshchykh navchalnykh zakladiv [Monitoring of the health of students of Kharkiv higher educational institutions]. *Slobozhan nauk – sport Visn.* 2013; 1; 56 – 9. [Ukrainian]
6. Matchyn HA. Zabolevaemost studentov kak pokazatel ykh zdorovia [Incidence rate of the students as an indicator of their health]. *Nauka vchera, sehodnia, zavtra.* 2013; 6; 89–95. [Russian]
7. Khrystovaia TE. Sovremennoe sostoianye zdorovia studentov i puty ego sovershenstvovaniya [Modern state of health of the students and ways of its improving]. *Slobozhan nauk – sport Visn.* 2013; 1; 74 – 8. [Russian]
8. Bekas O, Brychko M. Analiz struktury khronichnykh zakhvoriuvan studentiv pedahohichnoho universytetu [Analysis of the structure of chronic diseases among students of pedagogical university]. *Aktualni problemy fizychnoho vykhovannia ta metodyky sportyvnoho trenuvannia.* 2017; 1: 10 – 7. [Ukrainian]
9. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. DU «Ukrainskyi instytut stratehichnykh doslidzhen MOZ Ukrainy». Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naselennia, sanitarno – epidemiolohichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy [Ministry of Health of Ukraine. GI «Ukrainian Institute for Strategic Studies of Ukraine» Annual report on the state of public health, the sanitary – epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine] [digital resource]. 2016. Available from: <http://www.uiph.kiev.ua/download/Vidavnictvo/Shchorichna%20dopovid/Copichna%20dopovid%202017.pdf> [Ukrainian]
10. Statystychnyi zbirnyk. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy [Statistical compilation. State Statistics Service of Ukraine] [digital resource]. 2018. Available from: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2018/zb/06/zb_zoz_17.pdf [Ukrainian]
11. Poshyrenist khvorob ta zakhvoriuvanist naselennia starshykh vikovykh hrupp 1, za klasamy khvorob u 2017 rotsi (systema Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy). DZ «Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukrainy» [Prevalence of illnesses and morbidity of the population of the senior age groups 1, by classes of diseases in 2017 (system of the Ministry of Health of Ukraine). State Insitution "Center of medical statistics of the Ministry of Health of Ukraine"] [digital resource]. Available from: <https://phc.org.ua/pages/diseases/tuberculosis/surveillance/statistical-information> [Ukrainian]

УДК 614.1 – 057.875(477.54 – 25)

БОЛЕЗНИ СТУДЕНТОВ С ПОЗИЦИИ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Литвин Е. И, Адамович И. В., Николенко Е. Я., Бакуменко М. Г.

Резюме. Научные исследования утверждают, что на современном этапе состояние здоровья украинской молодежи – будущего поколения Украины – вызывает беспокойство, поэтому сохранение здоровья студенческой молодежи является одной из приоритетных задач системы здравоохранения.

Важным вопросом является определение уровня заболеваемости и распространения прогностически неблагоприятных заболеваний среди лиц молодого возраста в целом, и студентов как наибольшей доли молодежи в целях совершенствования профилактической и медицинской помощи данному контингенту, и последующей разработки и проведения мероприятий, направленных на противодействие факторам риска этих заболеваний среди студентов.

В публикации затрагивается тема восприимчивости студенческой популяции к заболеваниям, которые входят в десятку основных причин смерти населения по данным ВООЗ. В данной статье проанализирована заболеваемость и распространенность болезней, которые являются прогностически неблагоприятными, среди студентов, обучающихся в вузах г. Харькова по данным Харьковской городской студенческой больницы за 2016–2017 гг. по показателям, рекомендованным Министерством здравоохранения Украины для статистики в области здравоохранения. Проведен анализ заболеваемости и распространенности болезней среди населения страны на 100 тыс. населения в 2016–17 гг., среднего количества смертей на 100 тыс. населения в Украине в 2016–17 гг. Произведен сравнительный анализ показателей заболеваемости студентов г. Харькова за 2016–2017 гг. болезнями, которые вызывают наибольшее количество смертей в мире по данным ВООЗ с аналогичными показателями заболеваемости в Украине в целом за тот же отчетный период, а также с показателями обращения за медицинской помощью во время занятий физической культурой в Ивано-Франковском национальном медицинском университете. Определены особенности, присущие студенческой когорте населения, предложены соответствующие профилактические меры.

Ключевые слова: заболеваемость студентов, болезни системы кровообращения, новообразования, травмы, отравления.

UDC 614.1 – 057.875(477.54 – 25)

Diseases of Students from the View Point of Family Doctor

Lytvyn O. I., Adamovych I. V., Nikolenko E. Ya., Bakumenko M. G.

Abstract. The publication outlines the problem of preserving the health of the younger generation of Ukraine due to that fact that the health of the young population is the highest value of the social and socio – economic development of each country. The article addresses the issue of susceptibility of the student population to diseases that are among the ten leading causes of death of the population according to WHO reports.

Material and methods. The publication analyzes the current state of health of the students. It also analyzes the incidence and prevalence of the diseases that are prognostically unfavorable among students studying at universities of Kharkiv using the data of Kharkiv City Student Hospital for 2016–2017, according to the indicators recommended by the Ministry of Health of Ukraine for health statistics. The analysis of the incidence and prevalence of the diseases among the population of the country per 100 thousand people in 2016–17 and the average number of deaths per 100 thousand people in Ukraine in 2016–17 were conducted.

Results and discussion. We conducted a comparative analysis of the incidence rate of the diseases causing the greatest number of deaths in the world according to WHO data in students studying in Kharkiv universities for 2016–2017 with similar incidence rates in Ukraine on the whole during the same reporting period, as well as with indicators of seeking medical help during physical education at the Ivano – Frankivsk National Medical University.

Conclusions. The obtained results showed that the majority of population as well as students had the diseases of the circulatory system which remain the greatest threat to life. When planning preventive studies, students are recommended to focus on the diagnosis of these diseases and carry out their prophylaxis using the latest world – wide techniques. The features inherent in the student cohort of the population are identified, appropriate preventive measures are proposed.

The article outlines the problem of preserving the health of the younger generation of Ukraine, analyzes the current state of health of students, and gives recommendations on the prevention of the most dangerous diseases in terms of mortality among young students.

Keywords: students incidence rate, circulatory system diseases, neoplasms, traumas, poisoning.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 18.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.201

УДК 615.065

Оглобліна М. В.^{1,2}, Михайлова Т. М.², Черненко О. І.³

АНАЛІЗ МОНІТОРИНГУ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2017 РІК

¹ДП «Державний експертний центр МОЗ України», Миколаїв, Україна²Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна³Обласне управління охорони здоров'я, Миколаїв, Україна

omv.15@ukr.net

Ускладнення фармакотерапії привертають увагу лікарів усього світу. ВООЗ координує і підтримує діяльність національних центрів з контролю за безпекою лікарських засобів більш ніж в 60 країнах світу, які беруть участь у міжнародній програмі з моніторингу побічної дії препаратів.

У той же час, значне підвищення частоти виникнення побічних реакцій у госпіталізованих хворих, збільшення термінів госпіталізації та економічних витрат внаслідок побічної дії препаратів викликає настороженість у споживачів, що вимагає гарантій безпеки при використанні лікарських засобів.

Метою роботи було дослідження, аналіз та узагальнення інформації про побічну дію лікарських засобів за підсумками моніторингу в м. Миколаїв та області у 2017 році.

Проведено первинний аналіз повідомлень про випадки побічної дії лікарських препаратів різних фармакологічних груп, які надійшли за формою № 137/о медичної статистичної звітності Міністерства охорони здоров'я України від лікарів лікувально-профілактичних закладів міста Миколаїв та області у 2017 рік. Порядок здійснення фармаконагляду в регіоні проводився у відповідності до наказом МОЗ України від 27 грудня 2006 року № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26 вересня 2016 року № 996).

Безпека фармакотерапії, важливою складовою якої є профілактика та корекція побічних реакцій лікарських засобів – одне з актуальних завдань сучасної медицини та фармації.

На сьогодні в арсеналі лікарів є величезна кількість лікарських препаратів, що дозволяють успішно лікувати більшість відомих захворювань. При цьому актуальною проблемою будь-якої фармакотерапії, що проводиться, є обирання не лише найбільш ефективного, але і найбільш безпечного лікарського засобу. Особливо гостро це питання стоїть відносно груп препаратів, які найчастіше і широко застосовуються в клінічній практиці і повсякденному житті.

Результати представленого аналізу підкреслюють гостроту проблеми ускладнень фармакотерапії, що вимагає більше обґрунтованого і зваженого вибору лікарського засобу з урахуванням усіх критеріїв безпеки його застосування.

Ключові слова: побічні реакції, побічна дія, лікарський засіб.

Вступ. В останні десятиліття на світовому фармацевтичному ринку проводиться активна робота, спрямована на забезпечення якості, безпеки та ефективності сучасної фармакотерапії [1, 2, 3]. Особливо гостро це питання стоїть відносно груп препаратів, які найчастіше і широко застосовуються в клінічній практиці та повсякденному житті. Враховуючи широкий асортимент лікарських засобів (ЛЗ), зареєстрованих в Україні, їх безпечне застосування та управління процесом удосконалення сучасної системи фармаконагляду є актуальним завданням системи охорони здоров'я [4, 5].

Ускладнення фармакотерапії привертають увагу лікарів усього світу. ВООЗ координує і підтримує діяльність національних центрів з контролю за безпекою лікарських засобів більш ніж в 60 країнах світу, які беруть участь у міжнародній програмі з моніторингу побічної дії препаратів [6].

У той же час, значне підвищення частоти виникнення побічних реакцій (ПР) у госпіталізованих хворих, збільшення термінів госпіталізації та економічних витрат внаслідок побічної дії препаратів викликає настороженість у споживачів, що вимагає гарантій безпеки при використанні ЛЗ [7, 8, 9].

Мета дослідження. Дослідження, аналіз та узагальнення інформації про побічну дію лікарських засобів за підсумками моніторингу в м. Миколаїв та області у 2017 році.

Матеріал та методи досліджень. Проведено первинний аналіз повідомлень про випадки побічної дії лікарських препаратів різних фармакологічних груп, які надійшли за формою № 137/о медичної статистичної звітності Міністерства охорони

здоров'я України від лікарів лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) міста Миколаїв та області у 2017 рік. Порядок здійснення фармаконагляду в регіоні проводився у відповідності до наказом МОЗ України від 27 грудня 2006 року № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26 вересня 2016 року № 996) [10].

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз моніторингу побічних реакцій та несприятливих подій після імунізації (ПР/НППІ) в області показав, що за період з січня по грудень 2017 року в ЛПЗ області було зареєстровано 811 випадків ПР. Первинний контроль виявив, що 4% цих документів потребували уточнення. Так, не завжди вказувався номер амбулаторної карти, не були зазначені виробники ЛЗ, а також серії та схеми застосування препаратів; не завжди надавалася повна інформація про наявність супутніх захворювань та інше.

Цікавим є факт, що інформація з ЛПЗ міста і області надходила досить нерівномірно. Безумовно, в області є «лідери» за кількістю виявлених випадків побічної дії ЛЗ. Як показав аналіз 30% карт-повідомлень форма 137/о надав Миколаївський обласний протитуберкульозний диспансер, є і ЛПЗ, де протягом року були зареєстровані поодинокі випадки ПР (Психіатрична лікарня №1, Миколаївський обласний наркологічний диспансер, Врадіївська та Новоодеська ЦРЛ та ін).

Насиченість фармацевтичного ринку України як препаратами вітчизняного, так і імпортного виробництва, ставить завдання порівняльного аналізу частоти випадків виникнення ПР/НППІ на препарати різних виробників. Так, майже 27% повідомлень про побічну дію ліків в регіоні приходить на препарати вітчизняного виробників і 73% – іноземного виробництва з яких 67% складають ЛЗ індійського виробництва.

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що така динаміка значною мірою обумовлена попитом саме на препарати індійських виробників, що є більш дешевими, і в першу чергу через економічну доступність останніх для основного контингенту населення України.

Ураховуючи наявність великого асортименту ЛЗ, зареєстрованих в Україні та пропонованих для лікування захворювань різної етіології, можливість для лікаря проводити індивідуальний підбір препаратів відповідно до особливостей захворювання і наявності супутньої патології, значний інтерес представляло питання виявлення груп ЛЗ, найбільш потенційно небезпечних, в плані виникнення ПР/ПННІ (рис. 1).

Як показав аналіз переважна більшість виявлених випадків ПР ЛЗ зареєстровано на протимікробні засоби для системного застосування, друге місце посіли засоби, що діють на нервову систему, далі засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз, а також засоби, що впливають на серцево-судинну систему.

Аналіз груп ЛЗ за класифікацією АТХ показав, що основні випадки ПР у м. Миколаїв та Миколаївській області припадають на ЛЗ таких груп: J04 – ЛЗ, що діють на мікобактерії; J01 – антибактеріальні засоби для системного застосування; J05 – протівірусні засоби для системного застосування; B05 – кровозамінники та перфузійні розчини; L01 – антинеопластичні засоби; M01 – протизапальні та протиревматичні засоби; N02 – анальгетики; N06 – психоаналептики; B01 – антитромбатици препарати; C05 – ангіопротектори та C09 – засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інші фармакотерапевтичні групи викликають поодинокі випадки ускладнень (рис. 2).

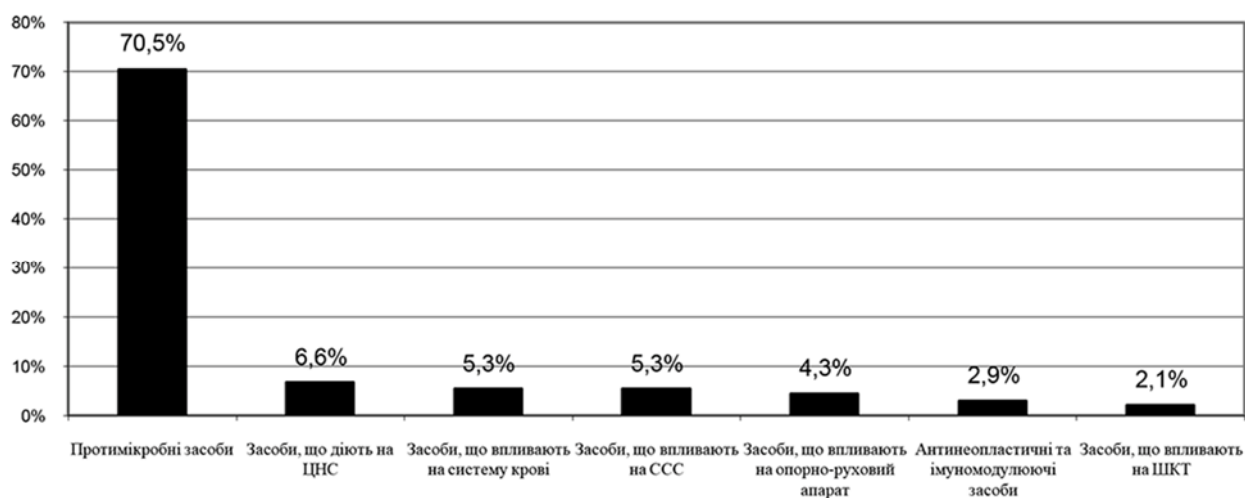


Рис. 1. Фармакотерапевтичні групи ЛЗ, найбільш потенційно «небезпечних» в плані виникнення ПР/НППІ

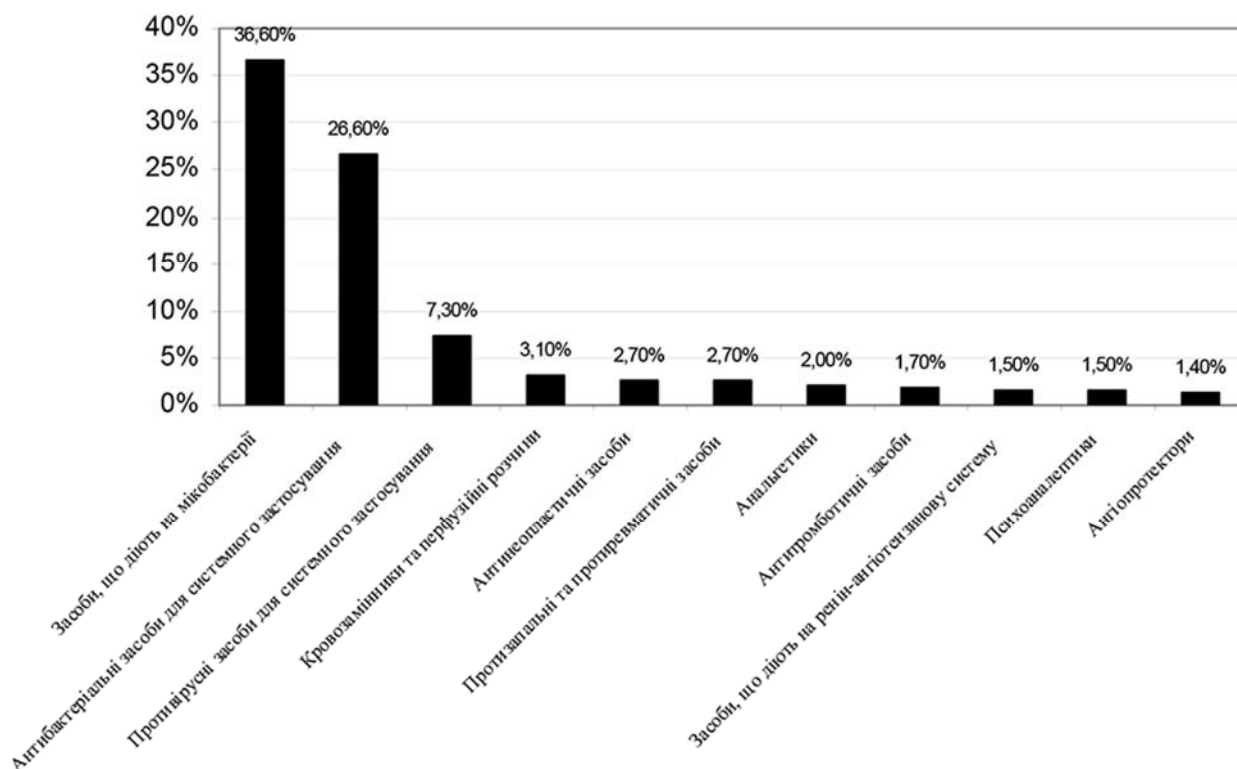


Рис. 2. Фармакотерапевтичні групи ЛЗ за другим рівнем АТХ, найбільш потенційно «небезпечних» в плані виникнення ПР/НППІ

Виходячи з того, що майже 50% всіх повідомлень про ПР ЛЗ надійшли від спеціалізованих протитуберкульозних закладів міста та області очікуваними є данні щодо значного сегменту ускладнень фармакотерапії протитуберкульозними засобами (ПТП) – 48,7%.

Проведений аналіз показав, що значний сегмент в структурі ПР ПТП (групи J01 та J04) займають препарати другої лінії, викликаючи ПР в 64,9% випадків. Це в першу чергу такі ЛЗ, як протіонамід, етіонамід, левофлоксацин, канаміцин, циклосерін та капреоміцин. Слід підкреслити, що серед препаратів зазначеної групи найбільш потенційно небезпечними є похідні тіоаміду ізоникотинової кислоти, а саме: протіонамід та етіонамід, ПР на які склали 44,4% випадків, 28,9% – засіб з групи фторхінолонів (левофлоксацин). Однак слід зазначити, що в переважній більшості випадків це були очікувані побічні реакції.

Препарати першої лінії, що належать до більш активних, в плані дії на мікобактерії туберкульозу та менш токсичні, викликали ПР в 35,5% випадків. При цьому аналіз розподілів ПР на ЛЗ всередині групи показав, що в 83% всіх випадків ПР викликав піразинамід в різних лікарських препаратах (Пайзінап, Макрозид) і тільки 2,6% – Етамбутол, 11,8% Рифампіцин та 2,6% ізоніазид.

Подальший аналіз показав, що значну питому вагу в структурі ПР/НППІ ЛЗ займають противірусні засоби для системного призначення (7,3%), в основному це препарати з групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (комбінація зидовудина та ламівудина). Така картина, найімовірніше має чітку пряму кореляцію з частотою призначення цієї групи ЛЗ, оскільки саме ЛЗ з вказаним механізмом дії на сьогодні є базовими в лікуванні ВІЛ/СНІДу.

Кількість випадків ПР на кровозамінники та перфузійні розчини склала 3,1% (електроліти у поєднанні з іншими препаратами). Подібна картина (2,7%) спостерігається при аналізі антінеопластичних засобів (переважно капецитабін, доцетоксел, вінорелбін), а також протизапальних та протиревматичних засобів (головним чином диклофенак натрію). Препарати інших фармакотерапевтичних груп викликали ПР/НППІ менше ніж у 2% випадків.

Таким чином, проведений аналіз груп ЛЗ, що найчастіше викликають ПР/НППІ, показав, що найбільш потенційно небезпечними в плані появи різного роду ПР і ускладнень фармакотерапії є ПТП, антибіотики, противірусні препарати. Проте частота випадків виникнення ПР має чітку пряму кореляцію, що зумовлено в першу чергу нерівномірністю поданих повідомлень від ЛПЗ.

Як відомо, в теперішній час, розрізняють так звані очікувані і непередбачені (серйозні) побічні реакції. До числа очікуваних реакцій ми відносимо реакції організму, відомі та вказані в інструкції по застосуванню препарату. До числа ж непередбачених ПР слід відносити будь-які побічні ефекти, характер або міра виразності яких не відповідає наявній інформації про ЛЗ в листку-вкладиші і/або інструкції для медичного застосування ЛЗ. Необхідно відмітити, що переважна більшість зареєстрованих в Миколаївській області випадків ПР складають несерйозні ПР. Їх питома вага складає 88,3% і 11,7% – серйозні реакції. Такий результат дозволяє говорити про досить високу прогнозованість ПР/НППІ.

Безперечно, одним з найбільш важливих питань моніторингу побічної дії ЛЗ є структура небажаних ефектів. Аналіз показав, що значна питома вага в структурі всіх ПР/НППІ ЛЗ, що були зареєстровані, становлять ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – 27,2%. Найчастіше ці ПР виявлялися нудотою, блювотою, проносом, слабкістю та ін. Ускладнення з боку шкіри та її дериватів склали 19,3%, що спостерігалось у вигляді висипу на шкірі тулуба, гострої кропив'янки, свербіжу. Побічні реакції з боку опорно-рухового апарату зустрічалися майже у 10% пацієнтів, у вигляді болю в суглобах різного ступеня важкості. При цьому також слід згадати, що в 6,8% випадків застосування ЛЗ супроводжувалось ускладненнями з боку центральної нервової системи (плаксивість, роздратування, безсоння, зниження пам'яті та ін.), психічні розлади (3%), специфічне ураження слухового нерву – 6,8% випадків. Ускладнення з боку інших системи не перевищувала 3%.

Безперечний інтерес представляють також результати аналізу частоти випадків ПР ЛЗ залежно від тривалості фармакотерапії до виникнення різного роду побічних реакцій. Було встановлено, що в переважній більшості випадків ПР/НППІ вини-

кають або при тривалому прийомі препарату в межах від одного місяця до року (36,3%), або – впродовж однієї доби (25,9%), що узгоджується з аналізованими вище даними відносно типів ПД ЛЗ, реєстрованих в зазначені терміни.

Таким чином, проведений аналіз показав, що більшість зареєстрованих випадків ПР/НППІ ЛЗ складають так звані очікувані побічні реакції. При цьому в структурі побічних ефектів ЛЗ переважна більшість приходить на ускладнення з боку ШКТ, що виникали при тривалій фармакотерапії та прояви з боку шкіри – протягом доби.

Надалі цікавим представлявся аналіз частоти виникнення ПР в залежності від статі та віку хворого. Було показано, що ПР/НППІ виникали у осіб чоловічої та жіночої статі приблизно рівномірно 50,7% проти 48,6% відповідно, у 0,7% статі не було вказано. При аналізі випадків ПР/НППІ в різних вікових групах, було встановлено, що найбільша кількість випадків реєструється в осіб у віці 31–45 років (33,6%), у пацієнтів від 46 до 60 років цей показник становить 26,3%, а у осіб молодшого віку (18–30 років) лише 13,3% (рис. 3).

Відомо, що кількість ЛЗ, що вивільняється при прийомі певної дози, залежить від його лікарської форми (у формі пігулок він має різну біологічну доступність, що залежить від розміру часток препарату і самої пігулки, його розчинності, наповнювачів, технічних особливостей таблетованих пристроїв, зокрема від тиску при пресуванні пігулок залежить їх руйнування і розчинність). Відомо також, що саме від шляху введення ЛЗ певною мірою залежить тип ПР, гострота цієї реакції та наслідки для хворого. Аналіз отриманих за 2017 рік даних показав, що в 71,6% зареєстрованих випадків ПР/НППІ виникали при пероральному прийомі ЛЗ, в 12,3% – при внутрішньом'язовому введенні та в 11,3% – при внутрішньовенному шляху введення препаратів. Зареєстровані одиничні випадки побічної дії ЛЗ при вагінальному, ректальному, нашкірному та ін. шляхах введення.

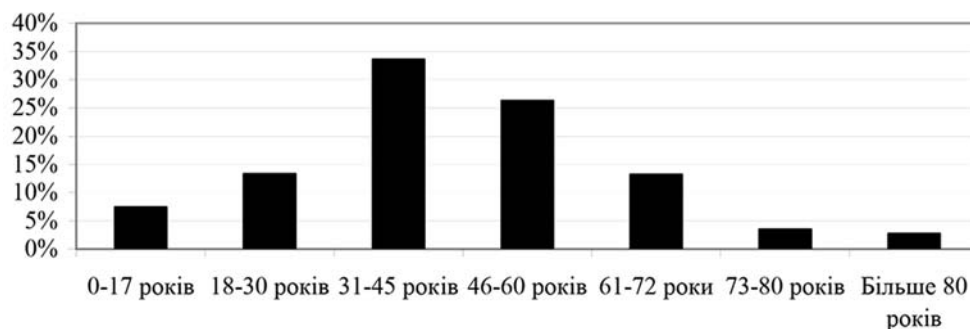


Рис. 3. Розподіл випадків ПР/НППІ ЛЗ в різних вікових групах

Висновки. Таким чином, проведений аналіз моніторингу ПР/НППІ у м. Николаїв та Николаївській області показав, що переважна більшість випадків ускладнень на ЛЗ, зареєстровані в регіоні складають передбачені реакції при пероральному застосування у вигляді порушення функції ШКТ та ускладнень з боку шкіри та її дериватів, що виникають у хворих обох статей у віці від 30 до 45 років. Показано, що найбільш потенційно небезпечними в плані появи різного роду ПР і ускладнень фарма-

котерапії є ПТП, антибіотики та протівірусні препарати.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати підкреслюють гостроту проблеми безпеки фармакотерапії та потребують проведення подальшого більш детального аналізу виявлених «небезпечних» групи ЛЗ з метою деталізації виявлених ускладнень та проведення кореляції отриманих даних.

References

1. Viktorov OP, Matvyeyeva OV, Voytenko AG, Logvina IO, Ponyatovska NP, Yaychenya VP. Kontrol za bezpekoyu likarskykh zasobiv: 10 rokiv farmakonaglyadu Ukrayiny [digital resource]. 2007. Available from: <https://rpht.com.ua/ua-issue-article-16> [Ukrainian]
2. Prykhodmo O. Ob'yektivno pro farmakonaglyad v Ukrayini [digital resource]. 2014. Available from: <https://www.apteka.ua/article/314135> [Ukrainian]
3. Oliynyk OE, Yevtushenko OM. Analiz system monitoryngu pobichnykh reaktsiy v riznykh krayinakh svitu. *Materialy III Mizhnarodnoyi nauk-prakt Internet-konferentsiyi «Menedzhment ta marketyng u skladi suchasnoyi ekonomiky, nauky, osvity, praktyky»*, 2015 berezen, 26-27: 124. [Ukrainian]
4. Ovtretvayt Dzh, Klyatsynga T. *Rukovodstvo po razrabotke strategiy bezopasnosti s pozitsii system zdravookhraneniya. Evropeyskoe regionalnoe byuro VOZ. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya*; 2008. 86 p. [Russian]
5. Datsko AY, Datsko OI. Teoretyko-metodologichni zasady formuvannya farmatsevtichnoyi bezpeky Ukrayiny [digital resource]. 2014. Available from: <http://socpharm.nuph.edu.ua/files/2014/03/Дацко-А.Й.-Дацко-О.І.pdf> [Ukrainian]
6. Bilay IM, Krasko MP, Demchenko VO, Ostapenko AO. Klinichni aspekty kontrolyu pobichnykh efektyv likarskykh zasobiv. *Zhurnal naukovy ogyad*. 2016. [digital resource]. Available from: <http://oaji.net/articles/2016/797-1482941124.pdf> [Ukrainian]
7. Matveeva EV. Farmakonaglyad v Ukrayini: pobichni reaktsiyi likarskykh zasobiv [digital resource]. 2015. Available from: <http://fp.com.ua/articles/farmakonaglyad-v-ukrayini-pobichni-reaktsiyi-likarskih-zasobiv/> [Ukrainian]
8. Drogovoz SM, Matveeva EV, Lukyyanchuk YuO, Rakeev PV. Faktory, sposobstvuyushchye pobochnym efektam off label preparatov. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*. 2018; 2(58): 92-6. [Russian]
9. Cherenko SO, Lyepshyna SM, Matvyeyeva OV, Yaychenya VP, Logvina IO. Pobichni reaktsiyi protytuberkuloznykh preparativ pry otsintsi likuvannya tuberkulozu. *Novyny medytsyny ta farmatsiyi*. 2014; 13-14: 16-21. [Ukrainian]
10. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny № 898 vid 26.12.2006r. 898 (u redaktsiyi nakazu MOZ Ukrayiny vid 26 veresnya 2016 roku № 996) «Pro zatverdzhennya Poryadku zdiysnennya farmakonaglyadu» [digital resource]. 2017. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07> [Ukrainian]

УДК 615.065

АНАЛИЗ МОНИТОРИНГА ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В НИКОЛАЕВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2017 ГОД

Оглоблина М. В., Михайлова Т. М., Черненко О. И.

Резюме. Осложнения фармакотерапии привлекают внимание врачей всего мира. ВОЗ координирует и поддерживает деятельность национальных центров по контролю за безопасностью лекарственных средств более чем в 60 странах мира, участвующих в международной программе по мониторингу побочного действия препаратов.

В то же время, значительное повышение частоты возникновения побочных реакций у госпитализированных больных, увеличение сроков госпитализации и экономических затрат вследствие побочного действия препаратов вызывает настороженность у потребителей, требует гарантий безопасности при использовании лекарственных средств.

Целью работы явились исследование, анализ и обобщение информации о побочном действии лекарственных средств по итогам мониторинга в г. Николаев и области в 2017 году.

Проведен первичный анализ сообщений о случаях побочных эффектов лекарственных препаратов различных фармакологических групп, поступивших по форме № 137/о медицинской статистической отчетности Министерства здравоохранения Украины от врачей лечебно-профилактических учреждений города Николаев и области в 2017 год. Порядок осуществления фармаконадзора в регионе проводился в соответствии с приказом МЗ Украины от 27 декабря 2006 года № 898 (в редакции приказа МЗ Украины от 26 сентября 2016 № 996).

Безопасность фармакотерапии, важной составляющей которой является профилактика и коррекция побочных реакций лекарственных средств, – одно из актуальных заданий современной медицины и фармации.

На сегодняшний день в арсенале врачей имеется огромное количество лекарственных препаратов, позволяющих успешно лечить большинство известных заболеваний. При этом актуальной проблемой любой проводимой фармакотерапии является выбор не только наиболее эффективного, но и наиболее безопасного лекарственного средства. Особенно остро этот вопрос стоит в отношении групп препаратов, которые наиболее часто и широко применяются в клинической практике и повседневной жизни.

Результаты представленного анализа подчеркивают остроту проблемы осложнений фармакотерапии, которая требует более обоснованного и взвешенного выбора лекарственного средства с учетом критериев безопасности его применения.

Ключевые слова: побочные реакции, побочное действие, лекарственное средство.

UDC 615.065

Analysis of Monitoring Drugs Side Effect in Mykolaiv Region during 2017

Ogloblina M. V., Mikhailova T. M., Chernenko O. I.

Abstract. The safety of pharmacotherapy as an important component of prevention and correction of drugs side effects is one of the crucial tasks of modern medicine and pharmacy.

Today, the doctors use a lot of drugs that can successfully treat the most known diseases. In this case, the important problem of any ongoing pharmacotherapy is the choice of not only the most effective, but also the safest drug. This question is especially acute in relation to groups of drugs that are more often and widely used in clinical practice and everyday life.

The purpose of the study was the research, analysis and generalization of information about drugs side effects on the basis of monitoring in Mykolaiv and the region in 2017.

Material and methods. We analyzed the information on cases of side effects of drugs of various pharmacological groups in the form 137/r of medical statistical reporting of the Ministry of Health of Ukraine from doctors of the medical-preventive establishments of Mykolaiv and the region in 2017.

Results and discussion. The analysis of the monitoring of drugs side effects and adverse effect after immunization in the region showed that in the period from January to December 2017 there were 811 cases of side effects registered in the medical-preventive establishments.

The vast majority of complications registered in the region were the predicted reactions to orally administered drugs for the digestive tract disorders (27%), the skin and its derivatives (19%), musculoskeletal system (10%), complications from the central nervous system (6.8%). At the same time anti-TB drugs (36.6%), antibiotics (26.5%), antiviral drugs (7.3%) are the most potentially dangerous in terms of various types of side effects and complications of pharmacotherapy. However, the frequency of side effects occurrence has a clear direct correlation, which is primarily due to the unevenness of the reports submitted by the medical-preventive establishments.

We found out that side effects were manifested predominantly in adult patients of both sexes aged 31-45 (33.6%) and had predominantly delayed onset (from 30 days to 1 year).

Drugs-"leaders" in terms of the side effects emergence are pyrazinamide (14.2%), levofloxacin (9.2%) and etionamide (7.9%).

Conclusions. The analysis results emphasize the urgency of the problem of complications in pharmacotherapy, which requires a more reasonable and well-balanced choice of the drug taking into account all the safety criteria for its usage.

Keywords: side effects, drug safety, drugs.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 20.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПРЕДИКТОРИ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ПОРУШЕННЯМ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ

Харківський національний медичний університет, Україна

kliuchka91@gmail.com

Протягом останніх років поряд з відомими концепціями патогенезу запальних і запально-дистрофічних захворювань пародонта значна увага приділяється активації вільнорадикального окиснення ліпідів, зміни імунного статусу, цитокінового дисбалансу і, як наслідок, стану захисних ферментативних систем пародонта. Однак дослідження зазначених процесів в умовах запальних захворювань пародонта не носять системного характеру і не створюють цілісного уявлення, отже, вимагають подальшої розробки та уточнення.

Мета даного дослідження полягала у розробці предикторів тяжкості запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції, що визначалися за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна. Проведені дослідження показали, що всі види показників виявили закономірну цінність, що дозволило сформулювати узагальнений прогностичний алгоритм. Прогнозування за допомогою розробленого алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного підсумовування прогностичних критеріїв до моменту досягнення прогностичного порогу, який для 95% рівня надійності становить $\geq 13,0$.

Виявлено, що найбільш високою прогностичною інформативністю по відношенню до визначення тяжкості запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції мають дані відносно ступеню коморбідності у підлітка, праматерів і прабатьків, наявності поєднаних аномалій розвитку зубощелепної системи, щільності кісткових відділів пародонту, ступеню дисбіозу ротової порожнини і інтенсивності карієсу. Встановлені критерії прогнозу тяжкості запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з пору-

шенням менструальної функції дозволяють з надійністю $\geq 95\%$ прогнозувати тяжкість перебігу даної патології і, таким чином, індивідуалізувати призначення профілактичних заходів.

Ключові слова: предиктори, запальні захворювання пародонта, порушення менструальної функції, дівчата-підлітки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у рамках НДР кафедри стоматології Харківського національного медичного університету «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики патології щелепно-лицевої ділянки у дітей та дорослих», № державної реєстрації 0115U000230; та «Удосконалення та розробка нових індивідуалізованих методів діагностики та лікування стоматологічних захворювань у дітей та дорослих», № державної реєстрації 0112U002382.

Вступ. Однією з актуальних проблем стоматології є запальні захворювання пародонта (ЗЗП), в тому числі в підлітковому віці [1]. Медичний термін "хвороби пародонта" об'єднує широкий спектр патологічних змін. Найчастіше ці захворювання протікають у формі гінгівіту або пародонтиту, які відносяться до найбільш поширених інфекцій людини [2]. Тяжкість і тривалість захворювань пародонта залежить від чинників, що впливають на взаємовідносини бактерій і макроорганізму, наприклад, ендокринних змін в період статевого дозрівання, застосування лікарських засобів, виснаження [3]. Важливим напрямком в цій проблемі є розробка диференційованих методів профілактики та лікування ЗЗП [4]. Останнє неможливо без розробки предикторів ЗЗП, зокрема їх тяжкості. Наявність

таких предикторів надасть можливість клініцисту індивідуалізувати профілактичні заходи і, таким чином, підвищити їх ефективність [5].

Найбільш ваговими прогностичними критеріями у дівчат-підлітків з ПМФ, що мають значення для розробки предикторів тяжкості перебігу запальних захворювань пародонта, є поєднані аномалії розвитку зубощелепної системи, кількість хронічних захворювань ротової порожнини у підлітка та його родичів, ступінь дисбіозу порожнини рота, ступінь ендокринних порушень, тощо [6].

Хронічний пародонтит - найчастіша форма запального захворювання тканин пародонта [7]. Найчастіше їм хворіють дорослі, хоча він може виникати і у дітей в підлітковому віці на тлі змін гормонального фону у період статевого дозрівання, або порушенні менструальної функції у дівчаток [8]. Характерною діагностичною ознакою цієї форми є відповідність тяжкості захворювання і вираженості місцевих факторів, пов'язаних з утворенням бляшок або зубного каменю на поверхні зуба або коренів. Для нього також характерно помірно прогресуючий перебіг з короткими періодами прискорення [9].

Протягом останніх років поряд з відомими концепціями патогенезу запальних і запально-дистрофічних захворювань пародонта значна увага приділяється активації вільнорадикального окиснення ліпідів, зміни імунного статусу, цитокінового дисбалансу і, як наслідок, стану захисних ферментативних систем пародонта [10]. Однак дослідження зазначених процесів в умовах запальних захворювань пародонта не носять системного характеру і не створюють цілісного уявлення, отже, вимагають подальшої розробки та уточнення [11].

Мета даного дослідження полягала у розробці предикторів тяжкості ЗЗП у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції (ПМФ).

Матеріал і методи дослідження. Предиктори тяжкості ЗЗП у досліджуваного контингенту хворих визначалися за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна [12]. Було обстежено дівчат-підлітків з ПМФ та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеню ($n = 24$), хронічним катаральним гінгівітом середньої тяжкості ($n = 29$), з гіпертрофічним гінгівітом і хронічним пародонтитом ($n = 26$).

Всього було вивчено 110 клініко-параклінічних показників, значення яких було розподілено на градації з наступним вираховуванням прогностичних коефіцієнтів (ПК) і інформативності ознаки (І).

Обстеження хворих включало дослідження анамнезу хвороби, життя, акушерського анамнезу матері, генеалогічного анамнезу батьків і прабатьків, способу життя підлітків, об'єктивного стоматологічного статусу і додаткових методів дослідження.

При клінічному дослідженні тканин пародонта оцінювали стан гігієни порожнини рота за допомогою індексів гігієни Федорова-Володкіної (1971) і спрощеного індексу Green-Vermilion (1960), папілярно-маргінально-альвеолярного індексу РМА в модифікації Mühlemann-Saxer (1975) [13].

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, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Мінеральну щільність кісткової тканини пародонта вивчали за допомогою денситометрії з використанням цифрового ортопантомографа фірми Trophy Radiology (Kodak Dental Systems, Франція). Для виявлення дисбіотичних порушень в порожнині рота використовували ферментний метод за Левицьким А. П. [14]. Стан локального імунітету оцінювався за вмістом в слині IgA методом радіальної імунодифузії за Н. Mancini (1965), а неспецифічної резистентності організму – за допомогою параметрів цитобіофізичного потенціалу ядер букального епітелію за методом В. Г. Шахбазова [15].

Результати дослідження та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що всі види показників хворих виявили прогностичну цінність, що дозволило сформувати узагальнений прогностичний алгоритм (табл. 1). В алгоритм включено показники з високою і помірною прогностичною інформативністю.

Як витікає з таблиці 1, найвища прогностична інформативність ($I \geq 1,0$) встановлена по відношенню до кількості хронічних захворювань у підлітка ($I = 6,39$). Високий ступінь прогностичної інформативності був притаманний кількості хронічних захворювань у праматерів ($I = 3,84$) і прабатьків ($I = 3,70$), наявності поєднаних аномалій розвитку зубо-щелепної системи ($I = 3,46$) у підлітка, серцево-судинних захворювань у праматерів ($I = 1,20$), дієтичного режиму у підлітка ($I = 1,16$), алергії у матері ($I = 1,04$), перенесених дитячих інфекцій ($I = 1,02$), вмісту в слині лізоциму ($I = 2,48$) і уреаз ($I = 1,13$), тривалості грудного вигодовування ($I = 2,45$), кількості каріозних зубів у батька ($I = 1,20$), а також спрощеного індексу ($I = 1,09$) і індексу маси тіла ($I = 1,09$).

Помірна прогностична значимість була характерна для: наявності ендокринної патології ($I = 0,96$) й гіпоплазії матки ($I = 0,96$) у підлітка,

Таблиця 1 – Критерії прогнозу тяжкості ЗЗП у дівчат-підлітків з ПМФ

№	Показники	Градациї показників	Прогностичний коефіцієнт (ПК)	Інформативність (І)
1	2	3	4	5
1	Кількість хронічних захворювань у підлітка	≤ 2 ≥ 3	+11,8 -7,0	6,39
2	Кількість хронічних захворювань у праматерів	≤ 2 3–4 ≥ 5	+ 11,5 +3,6 -6,2	3,84
3	Кількість хронічних захворювань у прабатьків	≤ 2 3–4 ≥ 5	+7,2 +5,5 -6,4	3,70
4	Поєднані аномалії розвитку зубо-щелепної системи	наявні відсутні	-3,8 +8,8	3,46
5	Лізоцим в слині, од/л	≤ 40 ≥ 41	-2,6 +8,1	2,48
6	Тривалість грудного вигодовування, міс	≤ 6,0 6,1–9,0 ≥ 9,1	-5,6 0 +7,8	2,45
7	Оптична щільність кісткових відділів пародонта, Д	≤ 125 126–130 ≥ 131	-4,0 -1,0 +10,0	2,44
8	Ступінь дисбіозу порожнини рота, ум.од.	≤ 3,0 3,1–4,0 ≥ 4,1	+5,0 -1,0 -8,8	2,34
9	КПВ, ум.од.	≤ 4,4 4,5–6,5 ≥ 6,6	+4,6 -2,8 -5,1	2,03
10	slgA в слині, мг/л	≤ 0,20 0,21–0,30 0,31–0,40 ≥ 0,41	-3,6 -2,3 +6,0 +7,1	1,95
11	Прояви алергії у праматерів	наявні відсутні	-7,5 +2,3	1,85
12	Кількість каріозних зубів у матері	≤ 10 11–20 ≥ 21	+4,2 +2,6 -5,3	1,72
13	Прояви алергії в дитячому віці	наявні відсутні	-4,2 +3,2	1,48
14	Електрофоретично рухомі ядра букального епітелію, %	≤ 40 41–50 ≥ 51	-3,0 0 +6,6	1,31
15	Кількість каріозних зубів у батька	≤ 10 11–20 ≥ 21	+6,1 0 -3,0	1,25
16	Індекс Федорова-Володкіної, ум.од.	≤ 2,0 2,1–2,5 ≥ 2,6	+5,6 0 -4,3	1,24
17	Аномалії розвитку зубощелепної системи	наявні відсутні	-3,8 +8,8	1,23
18	Пародонтит у матері	наявний відсутній	-2,6 +4,5	1,20

Продовж. табл. 1

1	2	3	4	5
19	Кількість каріозних зубів у батька	≤ 10 11–20 ≥ 21	+6,1 0 –3,0	1,20
20	Серцево-судинні захворювання у праматерів	наявні відсутні	–2,6 +4,0	1,16
21	Дієтичний режим	наявний відсутній	–2,6 +4,0	1,16
22	Кількість хронічних захворювань у матері	≤ 1 2 ≥ 3	+5,1 0 –4,3	1,13
23	Уреаза в слині, мккат/л	≤ 0,10 0,11–0,13 ≥ 0,14	+6,0 0 –2,6	1,12
24	Спрощений індекс гігієни порожнини рота, ум.од.	≤ 1,6 ≥ 1,7	+4,9 –2,0	1,09
25	ІМТ, ум.од.	≤ 18,0 18,1–25,0 ≥ 25,0	–2,3 +2,0 +4,5	1,09
26	Алергія у матері	наявна відсутня	–5,1 +1,8	1,04
27	Перенесені дитячі інфекції	наявні відсутні	–3,6 +2,6	1,02
28	Ендокринна патологія у підлітка	наявна відсутня	–3,5 +2,4	0,96
29	Гіпоплазія матки	наявна відсутня	–2,0 +4,2	0,96
30	Зловживання солодощами, фаст-фудом	наявне відсутнє	–2,0 +4,2	0,96
31	Алергія у батька	наявна відсутня	–4,8 +1,5	0,82
32	Підвищене учбове навантаження	наявне відсутнє	–3,6 +2,0	0,81
33	Фізичні перевантаження	наявні відсутні	–3,6 +2,0	0,81
34	Маса тіла при народженні, г	≤ 2500 2501–4000 ≥ 4001	–3,6 +2,6 –2,0	0,80
35	Малорухомий спосіб життя	наявний відсутній	–3,4 +2,0	0,78
36	Алергія у підлітка	наявна відсутня	–4,0 +1,8	0,75
37	Кількість хронічних захворювань у батька	≤ 2 ≥ 3	+1,0 –7,4	0,75
38	Тривалість перебування на свіжому повітрі, год	≤ 2 2–3 ≥ 3,1	–3,0 0 +4,0	0,74
39	Тютюнопаління	наявне відсутнє	–2,3 +2,6	0,64
40	Кальцій в слині, ммоль/л	≤ 0,70 0,71–0,90 ≥ 0,90	–2,0 +1,8 +3,0	0,58

Примітки: Знак (+) свідчить на користь легкого ступеня гінгівіту, а знак (–) – на користь більш тяжкого перебігу

алергії у батька ($I = 0,82$) й підлітка ($I = 0,75$), зловживання підлітком солодощами і фаст-фудом ($I = 0,96$), підвищеного учбового навантаження ($I = 0,81$), фізичних перевантажень ($I = 0,81$), малорухомого способу життя ($I = 0,78$), маси тіла при народженні ($I = 0,80$), кількості хронічних захворювань у батька ($I = 0,75$), наявності тютюнопаління, тривалості перебування ($I = 0,74$) на свіжому повітрі і рівню кальцію в слині ($I = 0,58$).

Дані **табл. 1** свідчать, що на користь розвитку більш тяжких форм ЗЗП свідчать: кількість хронічних захворювань у підлітка ≥ 3 , у праматерів і прабабків ≥ 5 , наявність у підлітка поєднаних аномалій розвитку зубо-щелепної системи, проявів алергії в дитячому віці, перенесених дитячих інфекцій, ендокринної патології, гіпоплазії матки, підвищеного учбового навантаження, фізичних перевантажень, малорухомого способу життя, тютюнопаління, дієтичного режиму, зловживання підлітком солодощами і фаст-фудом; кількість каріозних зубів у матері і батька ≥ 21 , наявність пародонтиту у матері; маса тіла при народженні ≤ 2500 або ≥ 4001 г; значення індексу Федорова-Володкіної $\geq 2,6$ ум.од., спрощеного індексу $\geq 1,7$ ум.од., індексу маси тіла $\leq 18,0$ ум.од.; КРВ $\geq 4,5$ ум.од., тривалість грудного вигодовування $\leq 6,0$ міс., ступінь дисбіозу порожнини рота $\geq 3,1$ ум.од., оптична щільність кісткових відділів ≤ 126 Д, електрофоретично рухомі ядра букального епітелію $\leq 40\%$, вміст в слині $\text{slgA} \leq 0,30$ мг/л, уреаз $\geq 0,14$ мккат/л і лізоциму ≤ 40 од/л.

Прогнозування за допомогою розробленого алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного підсумовування прогностичних критеріїв (ПК) до моменту досягнення прогностичного порогу, який для 95% рівня надійності становить $\geq 13,0$. Якщо біля суми ПК знак (+), то прогноують більш легкі форми ЗЗП, а якщо знак (–), більш тяжкі форми ЗЗП. Якщо після підсумовування ПК всіх показників алгоритму прогностичного порогу не досягнуто, то прогноз невизначений.

Апробація прогностичного алгоритму на групі навчання ($n = 50$) показала, що правильні прогнози склали 90%, невизначені – 8%, а помилкові – 2%. Апробація спрощеного варіанту алгоритму, з якого було виключено параклінічні показники, показала, що правильні прогнози склали 86%, невизначені – 10%, а помилкові – 4%. Отже, апробація алгоритмів підтверджує високу їх надійність, так як помил-

кові прогнози не перевищили 5% рівень (надійність $\geq 95\%$; $p < 0,05$), що дозволяє рекомендувати їх до практичного використання.

Як показали результати проведеного дослідження, в патогенезі пародонтиту у дівчат-підлітків значну роль відіграють порушення регуляції менструального циклу і пов'язаних з ним процесів забезпечення етапності прогресування запального процесу в порожнині рота. У літературі є дані, що запальний гомеостаз забезпечується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів і зниженням активності ферментів антиоксидантного захисту як в сироватці крові, так і в гомогенатах тканин пародонта [16].

Розробка прогностичних критеріїв розвитку запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з ПМФ має велике значення для визначення тяжкості перебігу у них запальних захворювань порожнини рота, аномалій подальшого розвитку зубощелепної системи, кількості рецидивів хронічних захворювань, дисбіозу ротової порожнини та ступеню ендокринних порушень [17]. Предиктори прогноують системний розвиток місцевого процесу і захисно-приспосувальні механізми всього організму.

Таким чином, отримані результати свідчать про доцільність застосування розроблених нами предикторів тяжкості перебігу запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції в стоматологічній практиці.

Висновки

1. Найбільш високою прогностичною інформативністю по відношенню до прогнозу тяжкості ЗЗП у дівчат-підлітків з ПМФ володіють дані відносно ступеню коморбідності у підлітка, праматерів і прабабків, наявності поєднаних аномалій розвитку зубо-щелепної системи, щільності кісткових відділів пародонту, ступеню дисбіозу ротової порожнини і інтенсивності карієсу.
2. Розроблений прогностичний алгоритм володіє високою надійністю ($\geq 95\%$), що дозволяє клініцисту здійснити прогнозування тяжкості ЗЗП у дівчат-підлітків з ПМФ і, таким чином, індивідуалізувати проведення профілактичних заходів.

Перспективи подальших досліджень полягають у підвищенні ефективності профілактики та лікування запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків на підставі індивідуального визначення предикторів тяжкості перебігу запальних захворювань ротової порожнини і порушень менструальної функції.

References

1. Usmanova IN, Kabirova MF, Usmanov IR, Bakhtiyarova FT. Kriterii diagnostiki khronicheskogo vospaleniya v tkan-yakh parodonta u lits molodogo vozrasta po sostoyaniyu rezistentnosti rotovoy zhidkosti. *Zdorove, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2015; 3: 30–1. [Russian]
2. Sycheva YuA, Gorbacheva IA, Orekhova LYu. Primenenie metabolicheskoy terapii u polimorbidnykh bolnykh s vospalitelnymi zabolevaniyami parodonta na fone gipertonicheskoy bolezni. *Parodontologiya*. 2016; 2: 39–42. [Russian]

3. Revazova ZE, Vagner VD. Ispolzovanie vrachami– stomatologami khirurgicheskikh metodov lecheniya zabolevaniy parodonta. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2013; 4: 50–2. [Russian]
4. Sazhina OS. Kompleksnyy podkhod k diagnostike i lecheniyu generalizovannogo parodontita s ispolzovaniem giperbaricheskoy oksigenatsii. *Sovremennaya stomatologiya*. 2013; 2: 34. [Russian]
5. Nagina EN, Rysmendieva AD. VECTOR – terapiya v lechenii zabolevaniy parodonta. *Vestnik Almatinskogo Gosudarstvennogo Instituta usovershenstvovaniya vrachev*. 2011; 3: 55. [Russian]
6. Lukinykh LM, Kruglova NV. Kompleksnyy podkhod k lecheniyu khronicheskogo parodontita legkoy stepeni tyazh estsi. *Meditinskiy almanakh*. 2011; 2: 180–1. [Russian]
7. Lunev MA, Konoplya AI, Loktionov AL. Vospalitelnye zabolevaniya parodonta i mestnyy immunitet. *Uchenye zapiski Orlovskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki*. 2014; 7: 68–9. [Russian]
8. Kiseleva EA. Kompleksnoe lechenie khronicheskogo parodontita v zavisimosti ot stepeni immunnykh narusheniy. *Institut stomatologii*. 2011; 1: 68–73. [Russian]
9. Karimov SM. Tipovaya kharakteristika individualnogo raznoobraziya funktsionalnykh pokazateley organizma u bolnykh s patologiei parodonta. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2012; 3: 17–20. [Russian]
10. Born W, Happ MP, Dallas A. Recognition of heat shock proteins and γ - σ - cell function. *Immunol Today*. 2016; 11: 40–3. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(90\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0167-5699(90)90015-2)
11. Boisnic S, Frances C, Brancher MC. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiological aspects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 2018; 4: 462–5.
12. Gubler EV. *Vychislitelnye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov*. L: Meditsina; 1978. 294 p. [Russian]
13. Beloklitskaya GF, Peti AA, Sandyga LG. Znachenie obektivnykh klinicheskikh indeksov v parodontalnoy diagnostike. *Zbirnik naukovikh prats spivrobitnikov KMAPO im PL Shupika*. 2017; 8: 484–92. [Russian]
14. Levitskiy AP, Makarenko OA, Selivanskaya IA. *Fermentnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringa pro-i prebiotikov: metod rekomendatsii*. K: GFTs; 2007. 22 p. [Russian]
15. Shakhbazov VG, Kolupaeva TV, Nabokov AL. Novyy metod opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka. *Laboratornoe delo*. 1986; 7: 404–6. [Russian]
16. Fuks EI, Kareva YuA, Galizina OA, Tabolina ES. Sovremennye aspekty etiologii i patogeneza zabolevaniy parodonta. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im akad IP Pavlova*. 2013; 3: 153–60. [Russian]
17. Slinko YuA, Tuchkina IA, Sokolova II, Ryabokon EN. Puti sovershenstvovaniya pervichnoy profilaktiki zabolevaniy parodonta. *Nauchnye vedomosti*. 2014; 18(189) 145–9. [Russian]

УДК 618.175-053.6:616.314.17-008.1-036.17

ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Ключка Е. А., Соколова И. И., Тучкина И. А., Пионтовская О. В.

Резюме. В последние годы наряду с известными концепциями патогенеза воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта значительное внимание уделяется активации свободнорадикального окисления липидов, изменению иммунного статуса, цитокинового дисбаланса и, как следствие, состоянию защитных ферментативных систем пародонта. Однако исследования указанных процессов в условиях воспалительных заболеваний пародонта не носят системного характера и не создают целостного представления, следовательно, требуют дальнейшей разработки и уточнения.

Цель данного исследования заключалась в разработке предикторов тяжести воспалительных заболеваний пародонта у девушек-подростков с нарушением менструальной функции, которые определялись с помощью неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина. Проведенные исследования показали, что все виды показателей обнаружили закономерную ценность, что позволило сформировать обобщенный прогностический метод. Прогнозирование с помощью разработанного алгоритма осуществляется путем алгебраического суммирования прогностических критериев до момента достижения прогностического порога, который для 95% уровня надежности составляет $\geq 13,0$.

Выявлено, что наиболее высокой прогностической информативностью, по отношению к определению тяжести воспалительных заболеваний пародонта у девочек-подростков с нарушением менструальной функции, имеют данные относительно степени коморбидности у подростка, праматерей и праотцов, наличия сочетанных аномалий развития зубочелюстной системы, плотности костных отделов пародонта, степени дисбиоза полости рта и интенсивности кариеса. Установленные критерии прогноза тяжести воспалительных заболеваний пародонта у девочек-подростков с нарушением менструальной функции позволяют с надежностью $\geq 95\%$ прогнозировать тяжесть течения данной патологии и, таким образом, индивидуализировать назначения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: предикторы, воспалительные заболевания пародонта, нарушение менструальной функции, девочки-подростки.

UDC 618.175-053.6:616.314.17-008.1-036.17

Predictors of the Course of Inflammatory Parodontal Diseases in Adolescent Girls with Menstrual Dysfunction

Kliuchka Ye. A., Sokolova I. I., Tuchkina I. A., Piontkovskaya O. V.

Abstract. The article deals with the development of predictors of severity of inflammatory parodontal diseases in adolescent girls with menstrual dysfunction. The predictors were determined using a non-uniform sequential Wald-Genkin procedure. The conducted studies showed that all types of indicators revealed a natural value, which allowed forming a generalized prognostic method.

The severity and duration of parodontal diseases depend on factors affecting the relationship between bacteria and the microorganism, for example, endocrine changes during puberty, the use of drugs, exhaustion.

The purpose of this study was to develop predictors of severe inflammatory parodontal diseases in adolescent girls with menstrual dysfunction.

Material and methods. We studied 110 clinical and paraclinical indicators, the values of which were divided into gradations with the subsequent deduction of prognostic criteria and informativeness of the trait. The examination of patients included the study of their disease histories, life, obstetric history of the mother, genealogical history of parents and grandparents, lifestyle of adolescents, objective dental status and additional research methods.

Results and discussion. Using the developed algorithm based on the proposed predictors we carried out the prediction by algebraically summing the prognostic criteria until the prognostic threshold was reached, which for a 95% level of reliability was ≥ 13.0 . The presence of such predictors allowed the clinicians to individualize preventive measures and remedies and increase their effectiveness. Predictors of inflammatory parodontal diseases severity in the studied patients were determined using a non-uniform sequential Wald-Genkin procedure.

The obtained results showed that in the pathogenesis of parodontitis in adolescent girls a significant role was played by dysregulation of the menstrual cycle and, associated with it, the processes of phasing the inflammatory process progression in the oral cavity.

The highest prognostic information, concerning the determination of the severity of inflammatory parodontal diseases in adolescent girls with menstrual dysfunction, lied in the data on the degree of comorbidity in adolescents, foremothers and forefathers, the presence of combined anomalies of the dental-maxillary system, the density of the bone periodontal areas, the degree of cavity dysbiosis mouth and caries intensity.

The established criteria for predicting the severity of inflammatory parodontal diseases in adolescent girls with menstrual dysfunction allowed predicting the severity of the course of this pathology with a reliability of $\geq 95\%$ and helped individualize the purpose of preventive measures.

Conclusions. The development of prognostic criteria for the development of parodontal diseases in adolescent girls with menstrual dysfunction is of great importance for determining the severity of oral cavity inflammatory diseases, anomalies of the further development of the dental system, the number of relapses of chronic diseases, oral dysbacteriosis and the degree of endocrine disorders. Predictors also allowed determining the systemic development of the local process and the protective and adaptive mechanisms of the whole organism. The results indicated the feasibility of using the predictors of severity of inflammatory parodontal diseases in adolescent girls with menstrual dysfunction in dental practice.

Keywords: predictors, inflammatory parodontal diseases, menstrual dysfunction, adolescent girls.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.214

УДК 616. 31 – 008. 843. 1 – 078: 616. 314 – 007. 21

Слинько Ю. О., Мішина М. М., Соколова І. І.

СКЛАД МІКРОФЛОРИ РІЗНИХ БІОТОПІВ ПОРОЖНИНИ РОТА У ОСІБ ІЗ ЧАСТКОВОЮ ВТОРИННОЮ АДЕНТІЄЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

implant.eco@gmail.com

Одним з найбільш заселених біотопів є порожнина рота людини. Дані багатьох дослідників вказують на безпосередній зв'язок певних видів бактерій або філотипів з різними захворюваннями порожнини рота. Але значно менше інформації щодо бактеріального спектру порожнини рота у стані її здоров'я. Тому поповнення знань про широту бактеріального різноманіття, визначення специфіки бактеріальної колонізації в порожнини рота здорової людини є актуальним напрямком досліджень як в стоматології, так і в мікробіології.

Метою даної роботи є вивчення видової специфіки мікроорганізмів різних біотопів порожнини рота у соматично здорових пацієнтів із частковою вторинною адентією на етапі планування операції дентальної імплантації.

Було проведено мікробіологічне дослідження клінічного матеріалу, взятого від 25 соматично здорових пацієнтів з частковою вторинною адентією без ознак захворювань слизової оболонки порожнини рота й тканин пародонту. Забір матеріалу проводили з трьох ділянок: слизова оболонка ясен, слизова оболонка щік по лінії змикання зубів та дорзальна поверхня язика.

Встановлено, що бактерії демонструють певний специфічний тропізм по відношенню до різних анатомічних зон порожнини рота, що співпадає із думкою інших дослідників. Також встановлено, що рівень бактеріального обсіменіння слизової оболонки різних біотопів вірогідно відрізнявся один від одного: найбільш висока щільність мікроорганізмів виявлена на дорзальній поверхні язика, яка у випадку грампозитивної флори перебільшувала щільність бактерій на слизовій оболонці ясен й щоки відповідно у 1,7 та 2,4 рази ($p < 0,001$); у випадку грамнегативної – відповідно у 1,6 та 2,6 рази ($p < 0,001$); у випадку грибів роду *Candida* – у 1,7 та 1,9 рази.

Найбільшу групу мікроорганізмів у обраного контингенту пацієнтів складають коки, серед яких переважає рід *Streptococcus*, який є основною резидентною флорою біотопу порожнини рота в цілому. Але присутність у обраних біотопах умовно-

патогенних та патогенних видів можна вважати за тенденцію до формування дисбіотичної реакції.

Проведені дослідження підтвердили, що саме м'які тканини порожнини рота, особливо дорзальна поверхня язика, є місцем локалізації величезної кількості мікробної маси й джерелом потенційної реколонізації будь-якого біотопу порожнини рота, що в свою чергу може негативно впливати на результати стоматологічних маніпуляцій, проведених у обраного контингенту пацієнтів.

Ключові слова: мікроорганізми, часткова вторинна адентія, слизова оболонка, біотопи порожнини рота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології Харківського національного медичного університету «Формування та впровадження сучасних наукових підходів до діагностики, лікування і профілактики стоматологічної патології у дітей і дорослих» (№ державної реєстрації 0118U000939), та кафедри мікробіології, вірусології та імунології імені професора Д.П. Гриньова «Удосконалення методів діагностики та лікування гнійно-запальних захворювань, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами» (№ державної реєстрації 0118U000930).

Вступ. Значення мікрофлори у функціонуванні людського організму важко переоцінити. З одного боку, завдяки мікрофлорі підтримується належний рівень імунологічного захисту й забезпечується перебіг біохімічних процесів. З іншого, - мікроорганізми обумовлюють виникнення й несприятливий перебіг багатьох інфекційних захворювань й розвиток ускладнень оперативних втручань [7, 8, 10, 15, 16]. Крім того, сьогодні відомо, що за чисельністю, мікроорганізми перевищують загальну кількість клітин людського організму в 10 разів, а сумарний геном мікробіому містить в десятки разів перевищує геном людини [5].

Одним з найбільш заселених біотопів є порожнина рота людини, яка за видовим складом мікроорганізмів поступається лише товстій кишці [11, 12].

За даними різних дослідників мікробом порожнини рота налічує від 700 до 1000 видів бактерій [5]. Водночас, флора ротової порожнини відрізняється надзвичайною різноманітністю через наявність у порожнині рота різних регіонів з унікальними й привабливими умовами для їхньої вегетації, наприклад, ділянки слизової оболонки із відсутністю та, навпаки, здатністю до зроговіння, ділянки із різним ступенем надходження до них кисню, тверді тканини зубів і, нарешті, рідке середовище – ротова рідина.

Різнманітність мікрофлори порожнини рота безпосередньо залежить від значної кількості модифікуючих чинників, серед яких можуть бути не тільки особливості гігієни порожнини рота й стан слиновиділення, а й харчові уподобання, стан психоемоційної сфери, місцевого й загального імунітету, час доби тощо. Склад мікроорганізмів порожнини рота збігається у різних осіб не більше як у 40–50% випадків. Решту мікроорганізмів відрізняє унікальність й нестабільність видового складу [3, 13, 19]. Унікальність мікрофлори, в тому числі й порожнини рота, певним чином пов'язана також із регіоном проживання людини, тому перенесення відомостей або закономірностей на будь-яку популяцію є неможливим.

Наприкінці XX століття група дослідників на чолі із Socransky S. S. (1998) займалася ідентифікацією та дослідженням лише 50 видів мікроорганізмів. А сьогодні база даних людського мікробіому налічує вже 645 такс, але лише 50% з них є названими, 16% – неназвані культивовані мікроорганізми, а 34% – некультивовані філотипи.

Дані багатьох дослідників вказують на безпосередній зв'язок певних видів бактерій або філотипів з різними захворюваннями порожнини рота [17, 18]. Але значно менше інформації щодо бактеріального спектру порожнини рота у стані її здоров'я. Так, Mager D. et al. встановили суттєві відмінності у бактеріальних профілях 40 видів мікроорганізмів, що вегетують на м'яких та твердих тканинах порожнини рота у здорових осіб [14].

Тому поповнення знань про широту бактеріального різноманіття, визначення специфіки бактеріальної колонізації в порожнині рота здорової людини є актуальним напрямком досліджень як в стоматології, так і в мікробіології.

Метою даної роботи є вивчення видової специфіки мікроорганізмів різних біотопів порожнини рота у соматично здорових пацієнтів із частковою вторинною адентією на етапі планування операції дентальної імплантації.

Матеріал та методи дослідження. До досліджень було залучено 25 пацієнтів у віці від 35 до 54 років (13 жінок та 12 чоловіків), які не мали кліні-

чних ознак захворювань слизової оболонки порожнини рота та тканин пародонта. Порожнина рота у зазначених осіб була санована, індекс КПУ становив в середньому $5,64 \pm 0,15$ ум.од, індекс гігієни за Гріном-Вермільоном – $1,4 \pm 0,05$ бала. Усі пацієнти не мали шкідливих звичок (прийом алкоголю, паління), не приймали антибіотики та будь-які інші антимікробні препарати протягом останніх 6 місяців. Усі пацієнти знаходились на етапах обстеження й підготовки до проведення операції дентальної імплантації з приводу часткової вторинної адентії (малі включені одно- або двосторонні дефекти). Причина втрати зубів – ускладнення карієсу.

Забір матеріалу для мікробіологічного дослідження виконували вранці за умов ранкової гігієни та прийому їжі не менш ніж за 2 години до прийому. За допомоги стерильних аплікаторів із дотриманням правил асептики для уникнення контамінації проби сторонньою мікрофлорою. Після забору матеріал занурювали у транспортне середовище й доставляли до лабораторії згідно з існуючими вимогами [1]. Щодо вилучення та ідентифікації мікроорганізмів, то приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводилося за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу. Ферментативну ідентифікацію проводили за допомогою ідентифікаційних наборів МІКРО-ЛА-ТЕСТ⁰, які призначені для проведення стандартної ідентифікації з використанням мікрометодів і дозволяють проводити ідентифікацію більшості клінічно важливих мікроорганізмів у відносно короткий термін.

Забір матеріалу для мікробіологічного дослідження було виконано з трьох ділянок: слизова оболонка ясен у зоні відсутніх зубів у місці запланованого оперативного втручання, слизова оболонка щок по лінії змикання зубів, середні відділи дорсальної поверхні язика.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН 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. Проведені дослідження 60 проб продемонстрували полімікробний характер мікрофлори різних біотопів порожнини рота в осіб із частковою вторинною адентією, стосовно як видового складу (аероби, факультативні й облигатні анаероби, дріжджоподібні гриби), так і ступеню обсіменіння. Всього було

культивовано 45 штамів мікроорганізмів, що представляють шість різних бактеріальних типів.

Мікроорганізмами, що були найчастіше вилучені з ротової порожнини здорових осіб із частковою вторинною адентією, були: *S. mutans*, що висівався у 91% випадків із обсіменінням 8–9 ступеня, *Streptococcus mitis* – у 88% випадків із обсіменінням 6–7 ступеня, *Staphylococcus saprophyticus* та *Leptotrichia buccalis* – у 87% випадків (із обсіменінням відповідно 2–6 та 4–8 ступенів), *Fusobacterium necrophorum* – у 83% із обсіменінням 5–7 ступеня,

Peptostreptococcus anaerobic – у 72% випадків із обсіменінням 4–6 ступеня (рис. 1).

Найменша частота вилучення була властива таким мікроорганізмам, як *Staphylococcus haemolyticus* та *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – у 21% із обсіменінням відповідно 4–6 та 7–9 ступенів, *E. coli* – у 20% із обсіменінням 5–7 ступеня, *Proteus mirabilis* – у 19% із обсіменінням 4-5 ступеня, *Prevotella bivia* – у 17% із обсіменінням 6–7 ступеня, *Hafnia alvei* – у 12% із обсіменінням 6 ступеня (рис. 1).

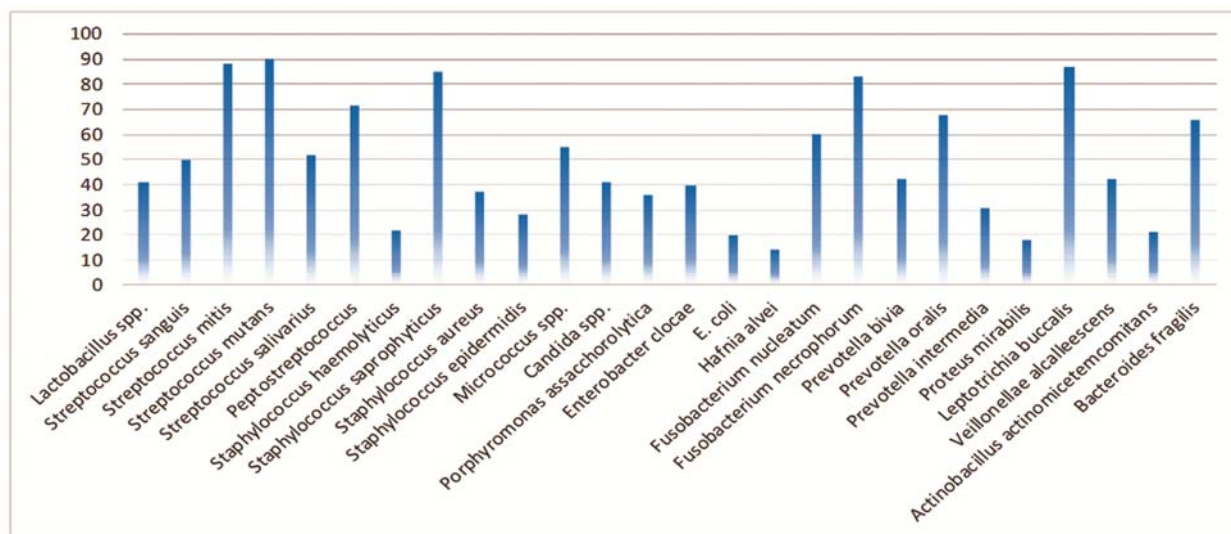


Рис. 1. Частота вилучення мікроорганізмів з ротової порожнини осіб із частковою вторинною адентією, %

Усі бактерії, локалізовані у обраних біотопах, знаходились у асоціаціях. Останні були переважно аеробно-анаеробно-грибковими (58%), аеробно-анаеробними (32%), решта 10% – анаеробно-грибковими. В середньому у одного пацієнта в порожнині рота кількість мікроорганізмів, що знаходилась у асоціаціях, становила 3,7 вида.

Також у результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів із частковою вторинною адентією кількість видів мікроорганізмів, які зустрічаються на слизовій оболонці різних біотопів, мала певні відмінності, а рівень бактеріального обсіменіння, вірогідно відрізнявся один від одного (табл. 1). Наведена характеристика мікробіоценозу

Таблиця 1 – Рівень загальної бактеріальної щільності в біотопах ротової порожнини у здорових осіб із частковою вторинною адентією, КУО/од.суб.

Біотоп порожнини рота	Мікроорганізми		Гриби роду Candida	Загальна мікробна кількість
	Грампозитивні	Грамнегативні		
Дорзальна поверхня язика	$8,34 \pm 0,37 \times 10^8$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$	$6,29 \pm 0,24 \times 10^6$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$	$4,31 \pm 0,16 \times 10^4$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$	$9,24 \pm 0,38 \times 10^8$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Слизова оболонка ясен	$4,87 \pm 0,19 \times 10^4$	$3,76 \pm 0,12 \times 10^3$	$2,53 \pm 0,14 \times 10^2$	$7,28 \pm 0,21 \times 10^4$
Слизова оболонка щоки	$3,46 \pm 0,18 \times 10^4$ $p^3 < 0,001$	$2,38 \pm 0,14 \times 10^3$ $p^3 < 0,001$	$2,29 \pm 0,18 \times 10^2$ $p^3 > 0,05$	$6,15 \pm 0,25 \times 10^4$ $p^3 < 0,001$

Примітка: p^1 – достовірна відмінність між рівнем загальної бактеріальної щільності на поверхні язика та слизовій оболонці ясен; p^2 – достовірна відмінність між рівнем загальної бактеріальної щільності на поверхні язика та слизовій оболонці щоки; p^3 – достовірна відмінність між рівнем загальної бактеріальної щільності на слизовій оболонці ясен та слизовій оболонці щоки.

порожнини рота за трьома біотопами дозволяє проаналізувати його структуру та визначити головні тенденції змін при частковій вторинній адентії.

А саме, найбільш висока щільність мікроорганізмів виявлена на дорзальній поверхні язика, яка у випадку грампозитивної флори перебільшувала щільність бактерій на слизовій оболонці ясен й щоки відповідно у 1,7 та 2,4 рази ($p < 0,001$); у випадку грамнегативної – відповідно у 1,6 та 2,6 рази ($p < 0,001$); у випадку грибів роду *Candida* – у 1,7 та 1,9 рази.

Друге місце за щільністю заселення мікроорганізмами займає біотоп слизової оболонки ясен, де рівень щільності грампозитивної мікрофлори був більшим за аналогічний показник біотопу слизової оболонки щоки у 1,4 раза ($p < 0,001$), а грамнегативної – у 1,6 рази ($p < 0,001$). Щодо щільності заселення грибами роду *Candida*, то рівень загальної бактеріальної щільності слизової оболонки ясен лише у 1,1 раза перевищував аналогічний показник слизової оболонки щоки, що не було статично значущим ($p > 0,05$).

Бактеріальна щільність на букальних поверхнях була достовірно меншою (за виключенням випадку грибів роду *Candida*, $p > 0,05$) за аналогічні показники інших двох біотопів.

При аналізі показників загальної мікробної кількості також були зафіксовані аналогічні тенденції: щільність заселення дорзальної поверхні язика перебільшувала кількість мікроорганізмів на слизовій оболонці ясен у 1,3 раза ($p < 0,001$), а на слизовій оболонці щоки – у 1,5 рази ($p < 0,001$).

Щодо структури екології порожнини рота, то на дорзальній поверхні язика переважно було виділено представників родів *Streptococcus* у 78% випадків, *Lactobacillus* – у 69%, *Peptostreptococcus* – у 55%, *Bacteroides* (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*) – у 52%, *Veillonellae* – у 34%, та грибів роду *Candida* – у 69%.

Домінантною мікрофлорою ясен у зоні включеного дефекту зубних рядів поряд із представниками роду *Streptococcus* (56%) були й представники родів *Leptotrichia* (45%), *Staphylococcus* (38%). Частота вилучення різних представників роду *Bacteroides* коливалася у межах 25–35%, грибів роду *Candida* вилучалися у 37%.

У структурі мікрофлори на букальних поверхнях порожнини рота у обраного контингенту пацієнтів також переважали представники роду *Streptococcus* (100% випадків), *Leptotrichia* (34%), *Veillonellae* (30%), *Staphylococcus* (18%), *Peptostreptococcus* (15%). Частота вилучення представників

роду *Bacteroides* також не перевищувала 15%, а гриби роду *Candida* вилучалися у 46 % випадків.

Отже, проведені дослідження мікробіоценозу ротової порожнини в пацієнтів з вторинною адентією на етапі планування операції дентальної імплантації дозволили уявити структуру екології порожнини рота, визначити домінантний склад мікроорганізмів. Встановлено, що бактерії демонструють певний специфічний тропізм по відношенню до різних анатомічних зон порожнини рота, що співпадає із думкою інших дослідників [5].

Найбільшу групу мікроорганізмів у обраного контингенту пацієнтів складають коки, серед яких переважає рід *Streptococcus*, який є резидентною флорою біотопу порожнини рота в цілому й на який покладено основну роль у підтримці його стабільності [3]. Але присутність у обраних біотопах умовно-патогенних та патогенних видів (*Streptococcus mutans*, *Staphylococcus spp.*, *E.coli*, грибів роду *Candida*) можна вважати за тенденцію до формування дисбіотичної реакції [2].

Аналіз результатів дослідження також підтверджує важливість впливу на загальний гомеостаз та стан здоров'я порожнини рота не тільки твердих тканин зубів, а і м'яких тканин – слизових оболонок, які складають майже 80% усіх поверхонь порожнини рота. Проведені дослідження підтвердили, що саме м'які тканини, особливо дорзальна поверхня язика, є місцем локалізації величезної кількості мікробної маси й джерелом потенційної реколонізації будь-якого біотопу порожнини рота, що співпадає із думкою інших дослідників [4, 6, 9].

Висновки

1. Рівень бактеріального обсіменіння обраних біотопів ротової порожнини, вірогідно відрізнявся один від одного. Загальна мікробна кількість на дорзальній поверхні язика перебільшувала аналогічний показник слизової оболонки ясен у 1,3 рази ($p < 0,001$), а слизової оболонки щік – у 1,5 рази ($p < 0,001$).
2. У порожнині рота обраного контингенту пацієнтів переважають представники резидентної мікрофлори (*Streptococcus spp.*), але присутність у обраних біотопах умовно-патогенних та патогенних видів (*Streptococcus mutans*, *Staphylococcus spp.*, *E.coli*, грибів роду *Candida*) дає підстави вважати це за тенденцію до формування дисбіотичної реакції.

Перспективи подальших досліджень стосуються доцільності вивчення адгезивної здатності виділених штамів та здатності до колонієутворення мікрофлори різних біотопів порожнини рота у пацієнтів із частковою вторинною адентією.

References

1. Bil'ko IP. Vymohy do vzyattya ta dostavky materialu dlya mikrobiolohichnykh doslidzhen'. *Suchasni infektsiyi*. 2001; 3: 106-9. [Ukrainian]

2. Hlazunov OA, Fesenko VI. Suchasni pohlyady na patohenez kandydozu (ohlyad literatury). *Visnyk stomatolohiyi*. 2013; 4: 110-5. [Ukrainian]
3. Levitskiy AP. Fiziologicheskaya mikrobnaya sistema polosti rta. *Vísnik stomatologíj*. 2007; 1: 6-11. [Russian]
4. Safarov AM. Mikrobnaya obsemenonnost' polosti rta pri noshenii s"yomnykh zubnykh protezov na osnove razlichnykh materialov. *Sovremennaya stomatologiya*. 2010; 2: 103-5. [Russian]
5. Stepanova TY, Timofeyeva AV. Mikrobiom rotovoy polosti cheloveka. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 5. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25212>. [Russian]
6. Toncheva KD, Korol' DM, Kindiy DM, Kindiy VD, Yarkovoy VV, Korobeynikov LS. Bioplenka v stomatologii. *Stomatologicheskaya nauka i praktika*. 2015; 5 (10): 36 -4. [Russian]
7. Beikler T, Flemmig TF. Oral biofilm-associated diseases: trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures. *Periodontology 2000*. 2011; 55(1): 87-103. PMID: 21134230. DOI:10.1111/j.1600-0757.2010.00360.x
8. Brandtzaeg P. Homeostatic impact of indigenous microbiota and secretory immunity. *Beneficial microbes*. 2010; 1(3): 211-27. PMID: 21831758. DOI: 10.3920/BM2010.0009
9. Cumming D, Marsh PD. Changing the paradigm of daily prevention to achieve whole mouth health in the 21st century. *J Clin Dent*. 2018; 3(29, Spec Iss A): 1-9.
10. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*. 2010; 8: 481-90. PMID: 20514045. DOI: 10.1038/nrmicro2337
11. Yang F, Zeng X, Ning K, Liu KL, Lo CC, Wang W, et al. Saliva microbiomes distinguish caries-active from healthy human populations. *ISME J*. 2012; 6(1): 1-10. PMID: 21716312. PMCID: PMC3246229. DOI: 10.1038/ismej.2011.71
12. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, et. al.. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486(402): 207-14. PMID: 22699609. PMCID: PMC3564958. DOI: 10.1038/nature11234
13. Kort R, Martien Caspers M, van de Graaf A, van Egmond W, Keijser B, Roeselers G. Shaping the oral microbiota through intimate kissing. *Microbiome*. 2014; 2: 41. doi: 10.1186/2049-2618-2-41
14. Mager DL, Jimenez-Theby LA, Haffaji AD, Socransky SS. Distribution of certain types of bacteria on intraoral surfaces. *J Clin Periodontol*. 2003; 30(7): 644-54. PMID: 12834503. doi: 10.1034/j.1600-051X.2003.00376.x
15. Marchi-Alves LM, Freitas D, Andrade D, Godoy S, Toneti AN, Costa-Mendes IA. Characterization of Oral Microbiota in Removable Dental Prosthesis Users: Influence of Arterial Hypertension. *BioMed Research International*. 2017; 2017: 3838640. PMID: 28713826. PMCID: PMC5497639. doi: 10.1155/2017/3838640
16. Saini R, Saini S, Sharma S. Biofilm: A dental microbial infection. *J Nat Sc Biol Med*. 2011; 2(1): 71-5. PMID: 22470238. PMCID: PMC3312703. DOI: 10.4103/0976-9668.82317
17. Sbordone L, Bortolaia L. Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Investig*. 2003; 7(4): 181-8. PMID: 14598129. DOI: 10.1007/s00784-003-0236-1
18. Tanner AC, Kent R Jr, Kanasi E, Lu SC, Paster BJ, Sonis ST, et al. Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *J Clin Periodontol*. 2007; 11(34): 917-30. PMID: 17877747. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2007.01126.x
19. Zaura E, Keijser B JF, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiology*. 2009; 9: 259. PMID: 20003481. PMCID: PMC2805672. doi: 10.1186/1471-2180-9-259

УДК 616. 31 – 008. 843. 1 – 078: 616. 314 – 007. 21

СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ РАЗЛИЧНЫХ БИОТОПОВ ПОЛОСТИ РТА У ЛИЦ С ЧАСТИЧНОЙ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИЕЙ

Слинько Ю. А., Мишина М. М., Соколова И. И

Резюме. В статье представлены результаты изучения структуры микробной экологии полости рта у лиц с частичной вторичной адентией, что позволило выявить доминирующий состав и определить микроорганизмы, имеющие способность к групповому распределению.

Целью данной работы явилось изучение видовой специфики микроорганизмов различных биотопов полости рта у соматически здоровых пациентов с частичной вторичной адентией на этапе планирования операции дентальной имплантации.

Было проведено микробиологическое исследование клинического материала, выделенного от соматически здоровых пациентов с частичной вторичной адентией без признаков заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта. Забор материала проводили из трех участков: слизистая оболочка десен, щек по линии смыкания зубов, дорсальная поверхность языка.

Установлено, что у пациентов с частичной вторичной адентией количество видов микроорганизмов, которые встречаются на слизистой оболочке различных биотопов, имеют определенные различия, а уровень общей бактериальной обсемененности и плотности достоверно отличались друг от друга.

Проведенные исследования подтвердили, что именно мягкие ткани, особенно дорзальная поверхность языка, является местом локализации огромного количества микробной массы и источником потенциальной реколонизации любого биотопа полости рта.

Ключевые слова: микроорганизмы, частичная вторичная адентия, слизистая оболочка, биотопы полости рта.

UDC 616. 31 - 008. 843. 1 - 078: 616. 314 - 007. 21

COMPOSITION OF MICROFLORA OF DIFFERENT ORAL CAVITY BIOTOPS IN PERSONS WITH PARTIAL SECONDARY ADENTIA

Slynko Yu. O., Mishina M. M., Sokolova I. I.

Abstract. One of the most populated habitats is the human cavity. Many researchers indicate the direct connection of certain types of bacteria or phylotypes with various diseases of the oral cavity. At the same time there is not so much information about the bacterial spectrum of the oral cavity and the state of its health. Therefore, the replenishment of knowledge about the breadth of bacterial diversity, the definition of the specificity of bacterial colonization in the oral cavity of a healthy person is a problematic direction of research both in dentistry and in microbiology.

The purpose of this work was to study the peculiarities of microorganisms of various biotops of the oral cavity in somatically healthy patients with partial secondary adentia at the stage of dental implantation surgery planning.

Material and methods. We conducted a microbiological study of clinical material, isolated from 25 somatically healthy patients with partial secondary adentia without signs of mucosal diseases of the oral cavity and periodontal tissues. The material was taken from three sites: gingival mucosa, cheek mucous membrane along the closure of the teeth and dorsal tongue surface.

Results and discussion. The obtained results showed that bacteria exhibited a certain specific tropism in relation to various anatomical areas of the oral cavity, which coincided with the opinion of other researchers. We also noted that the level of bacterial insemination of the mucous membrane of different biotops was significantly different: the highest density of microorganisms was found on the dorsal surface of the tongue, which in the case of gram-positive flora exaggerated the density of bacteria on the mucous membrane of the gums and cheeks by 1.7 and 2.4 times ($p < 0.001$), respectively; in the case of gram-negative flora it exaggerated the density of bacteria on the mucous membrane of the gums and cheeks by 1.6 and 2.6 times, respectively ($p < 0.001$); in the case of fungi of the genus *Candida* it exaggerated the density of bacteria on the mucous membrane of the gums and cheeks by 1.7 and 1.9 times.

The largest group of microorganisms in the selected contingent of patients occupied *Cocci*, where the genus *Streptococcus* predominated. The latter is the main flora resident of the oral cavity biotope. But the existence of opportunistic and pathogenic species in the selected biotopes can be considered a tendency to form a dysbiotic reaction.

Conclusions. The results of our study showed that soft tissues of the oral cavity, especially the dorsal surface of the tongue, are the location of the huge amount of microbial mass and are the source of potential recolonization of any biotope of the oral cavity, which in turn may negatively affect the results of dental manipulations conducted in the selected contingent of patients.

Prospects for further research will relate to the feasibility of studying the adhesiveness of isolated strains and their ability to colonize.

Keywords: microorganisms, partial secondary adentia, mucous membrane, biotops of the oral cavity.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 21.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.220

УДК [616.716.8-002.3-02:616.314]-089-085

Стеблянко А. А., Григоров С. Н.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ГНОЙНОГО ОДОНТОГЕННОГО ПЕРИОСТИТА ЧЕЛЮСТЕЙ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

stebstomatolog@gmail.com

В настоящее время в медицине широко применяется низкоинтенсивное лазерное излучение. Использование низкоинтенсивного лазерного излучения для воздействия на раневую поверхность в послеоперационном периоде в настоящее время обусловлено тем, что оно способствует купированию воспалительного процесса за счет влияния на основные звенья воспалительной реакции: экссудацию, альтерацию, пролиферацию.

Наряду с этим, низкоинтенсивное лазерное излучение характеризуется отсутствием значительных побочных эффектов, возможностью одновременного применения с другими лекарственными средствами, положительным влиянием на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов.

Целью исследования явилось изучение динамики эпителизации послеоперационной раны при лечении больных с острым гнойным одонтогенным периоститом челюстей методом фитолазерофореза с использованием комбинированных препаратов на растительной основе «Фитодент» (АО «Эффект», Украина) и низкоинтенсивного лазерного излучения.

У 93 больных с острым гнойным одонтогенным периоститом челюстей была проведена сравнительная характеристика течения послеоперационных ран при использовании традиционного метода лечения, местного применения комплексного препарата на растительной основе «Фитодент» (АО «Эффект», Украина), и сочетанного применения «Фитодента» и низкоинтенсивного лазерного излучения – фитолазерофореза.

На основании планиметрических исследований с помощью программы ImageJ (Image Processing and Data Analysis in Java) выявлено, что скорость заживления послеоперационных ран при применении «Фитодента» в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением выше, чем при традиционном методе с применением «Фитодента» без низкоинтенсивного лазерного излучения.

Полученные данные подтверждают эффективность предложенного способа лечения острого гнойного одонтогенного периостита челюстей.

Ключевые слова: острый гнойный одонтогенный периостит челюстей, планиметрические исследования, фитолазерофорез.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа выполнена в рамках НИР Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», № гос. регистрации 0116U004975.

Введение. Острый гнойный одонтогенный периостит челюстей (ОГОПЧ) является одной из распространенных патологий среди гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ЧЛО) [1, 2].

Нередко воспалительный процесс при ОГОПЧ распространяется на другие области ЧЛО, и осложняется такими гнойными заболеваниями, как абсцессы и флегмоны лица и шеи, одонтогенные остеомиелиты, верхнечелюстные синуситы, медиастинит, сепсис и другие [3].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО, поиск новых методов хирургического, терапевтического, физического воздействия на рану продолжает оставаться актуальным [2, 3, 4].

Основными препаратами, которые применяются для лечения ОГОПЧ, являются синтезированные антибактериальные и противовоспалительные средства, большинство из которых имеют ряд побочных эффектов. В настоящее время в лечении стоматологических заболеваний получили широкое распространение фитопрепараты, обладающие противовоспалительными, антимикробными, ранозаживляющими, иммуномодулирующими, антиоксидантными и другими свойствами [2, 5, 6]. В то же время, отсутствие таких негативных аспектов, как развитие аллергии, непереносимость

фитопрепаратов, наличие более мягкого терапевтического эффекта по сравнению с синтетическими препаратами, возможность применения комбинированных препаратов на растительной основе (КПРО) при лечении беременных, детей и пожилых людей, делает актуальным их применение в лечении хирургической стоматологической патологии воспалительного генеза [2, 5].

В настоящее время широко применяется в медицине низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) [6, 7, 8]. Использование НИЛИ для воздействия на раневую поверхность в послеоперационном периоде в настоящее время обусловлено тем, что НИЛИ способствует купированию воспалительного процесса за счет влияния на основные звенья воспалительной реакции: экссудацию, альтерацию, пролиферацию [8].

Наряду с этим, НИЛИ характеризуется отсутствием значительных побочных эффектов, возможностью одновременного применения с другими лекарственными средствами, положительным влиянием на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов [8].

Целью исследования явилось изучение динамики эпителизации послеоперационной раны при лечении больных с ОГОПЧ методом фитолазерофореза с использованием КПРО «Фитодент» (АО «Эффект», Украина) и НИЛИ.

Объект и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 93 больных в возрасте 18–65 лет (43 (46,2%) мужчины и 50 (53,8%) женщин) с диагнозом ОГОПЧ, которым проводилось обследование и лечение в стационарных условиях в клинике хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в Коммунальном некоммерческом предприятии Харьковского Областного совета «Областная клиническая больница». Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования, и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Обследование больных после госпитализации проводили по единому клиническому плану, согласно протоколу оказания медицинской помощи больным с периоститом. В ургентном порядке проводили оперативные вмешательства в следующем объеме: удаление причинного зуба, проведение периостотомии с последующим дренированием

раны, назначение общей медикаментозной противовоспалительной, десенсибилизирующей и антимикробной терапии с корректировкой на этапах лечения.

В I группу включен 31 пациент (группа контроля), которым в послеоперационном периоде назначалась общепринятая схема комплексного лечения по традиционной схеме.

II группу (сравнения) составили 30 пациентов, которым кроме стандартного традиционного лечения ОГОПЧ, в ране оставляли резиновый дренаж и рыхло устанавливали заранее подготовленный марлевый тампон, пропитанный КПРО «Фитодент» в разведении 1:2. Через 5–6 часов проводили замену тампона с КПРО на аналогичный. На 2-е сутки тампон удаляли, резиновый дренаж подтягивали. На следующие сутки и в последующие дни до выписки всем больным II группы назначали ротовые ванночки с КПРО «Фитодент» в разведении 1:2 3–4 раза в день. Резиновый дренаж удаляли на 3–4 сутки.

В III (основную) группу включены 32 пациента (из них 18 мужчин (56,2%), 14 женщин (43,8%)), которым на послеоперативном этапе проводили фитолазерофорез, при котором КПРО «Фитодент» сочетали с НИЛИ по разработанному нами способу. Его суть состоит в том, что после периостотомии заранее подготовленный марлевый тампон с «Фитодентом» в разведении 1:2 помещали в рану на 10 минут. По извлечению тампона, проводили облучение послеоперационной раны с использованием аппарата «Лика-терапевт М» (ЧМПП «Фотоника Плюс», Украина) с дистанционным (на расстоянии 0,5–1 см) применением лазерного излучения красного спектрального диапазона ($\lambda = 658$ нм). Использовали лабильную методику облучения (сканирование лазерным лучом) с плотностью потока мощности излучения до 40–50 мВт/см², время воздействия – 2–3 мин., сеансы проводились ежедневно, количество сеансов – 4. На 2–3-и сутки дренаж удаляли.

Изменение размеров и скорость заживления послеоперационной раны оценивали, используя результаты планиметрических исследований, которые позволили объективно оценить клинические показатели течения раневого процесса, отражая совокупность признаков раневой контракции [2, 9].

Планиметрическое исследование раны проводили с помощью способа, предложенного Л. Н. Поповой (1942), модифицированного с использованием современной компьютерной программы [9].

Поверхность раны покрывали специальной стерильной салфеткой ТМ «Славна», и карандашом очерчивали ее контуры, затем салфетку с нанесенными на нее контурами фотографировали.

Целесообразность использования именно таких салфеток обусловлена наличием на них рельефного узора, который состоит из точек, вертикальный размер между которыми – 3 мм, горизонтальный – 2 мм. Наличие этих точек помогает быстро и просто вычислять площадь очерченной раневой поверхности, пользуясь программой ImageJ (Image Processing and Data Analysis in Java) [10].

Площадь выделенной фигуры с помощью данной программы вычисляли следующим образом: изменяли тип изображения с RGB color на 8-bit с помощью команды Image → Type и задавали единицы измерения с помощью функции Set Scale. С помощью инструментов выделяли контур раневой поверхности на фотографии и анализировали его с помощью функции Analyze → Measure. Параметры системы (площадь, периметр фигуры и т.п.) выбирали в разделе Analyze → Set Measurements.

Измерение площади раневой поверхности проводили сразу после вскрытия поднадкостничного гнойного очага, на вторые и на четвертые сутки пребывания больного в стационаре, после чего подсчитывали процент уменьшения площади раневой поверхности по отношению к предыдущим результатам.

В ходе динамического наблюдения было проведено 279 исследований у 93 больных с ОГОПЧ.

Скорость контракции раны (СКР) (V), или индекс Поповой, выраженный в процентах, вычисляли следующим образом:

$$V = (S - S_n) \times (S \times t),$$

где S – величина площади раны при предыдущем измерении; S – величина площади раны на данный момент; t – количество дней между первым и последующим измерением.

Результаты исследований и их обсуждение.

Полученные цифровые данные измерения площади раневой поверхности сразу после вскрытия поднадкостничного гнойного очага приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Динамика планиметрических показателей больных с ОГОПЧ, (M ± m)

	S ₁ , мм ²	S ₂ , мм ²	S ₄ , мм ²
I группа	183,2 ± 1,68	156 ± 1,36	105,8 ± 1,49 p < 0,05
II группа	180,7 ± 1,24	145,8 ± 1,66	74,7 ± 1,29 p < 0,05
III группа	179,1 ± 30,21	125,0 ± 1,14	62,7 ± 0,95 p < 0,05

Примечания: S₁ – площадь послеоперационной раны у больных в первые сутки лечения; S₂ – площадь послеоперационной раны на вторые сутки лечения; p – достоверное различие конечных показателей (4 сутки) по отношению к исходным показателям (1 сутки).

Площадь раневой поверхности у больных I группы в первые сутки составила 183,2 ± 1,68 мм², на вторые сутки лечения – 156 ± 1,36 мм², на четвертые сутки – 105,8 ± 1,49 мм². Средние показатели площади раневой поверхности больных II группы составили в первые сутки 180,7 ± 1,24 мм², во вторые сутки – 145,8 ± 1,66 мм², в четвертые сутки – 74,7 ± 1,29 мм². У больных III группы площадь послеоперационной раны составила 179,1 ± 30,21 мм², 125,0 ± 1,14 мм² и 62,7 ± 0,95 мм² на первые, вторые, четвертые сутки лечения соответственно. Показатели площади на четвертые сутки у пациентов всех групп достоверно (p < 0,05) отличались от показателей в первые сутки лечения.

Результаты планиметрического исследования показали, что площадь послеоперационной раны у больных I группы на вторые сутки после операции уменьшилась на 14,8% по сравнению с начальной площадью раны, на четвертые сутки – на 42,2%. Скорость заживления раны составила +14,1%.

Средняя площадь послеоперационной раны у больных II группы на вторые сутки лечения уменьшилась на 19,3%, на четвертые сутки – на 58,7% по сравнению с исходными данными. Скорость заживления раны у больных II группы составила +19,6%.

Средняя площадь послеоперационной раны у больных III группы на вторые сутки лечения уменьшилась на 30,2%, по сравнению со средней площадью после операции, на четвертые сутки – на 64,8%, а скорость заживления раны составила +21,7% (табл. 2).

Таблица 2 – Динамика изменения площади операционной раны у больных исследуемых групп в зависимости от метода лечения

	ΔS ₁₋₂ , %	ΔS ₁₋₄ , %	СКР, %
I группа	–14,8%	–42,2%	+14,1%
II группа	–19,3%	–58,7%	+19,6%
III группа	–30,2%	–64,8%	+21,6%

Примечания: ΔS₁₋₂ разница показателей в первые и вторые сутки лечения; ΔS₁₋₄ разница показателей в первые и четвертые сутки лечения.

При оценке показателей планиметрического исследования во всех исследуемых группах больных ОГОПЧ было выявлено, что на четвертые сутки после операции, то есть по окончании срока стационарного лечения, у пациентов I группы площадь послеоперационной раны составляла 57,8% от первоначальной, во II группе – 41,3%, а в III группе – 35,0%.

Динамика изменения показателей площади операционной раны у больных ОГОПЧ в зависимости от метода лечения представлена на рис. 1.

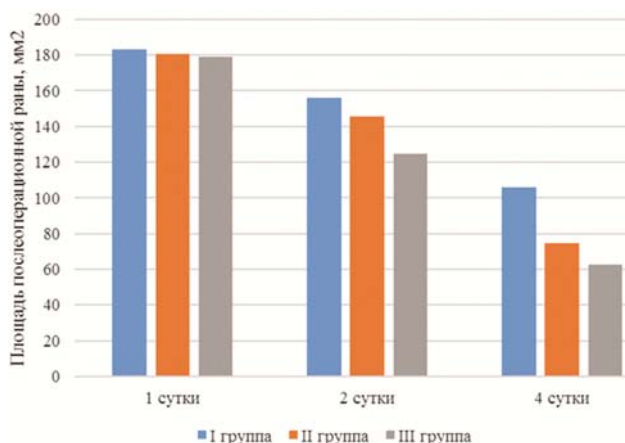


Рис. 1. Динамика показателей площади операционной раны у больных ОГОПЧ в зависимости от метода лечения

Скорость контракции раны позволяет объективно оценить эффективность проводимого лечения. Она была наибольшей у пациентов III группы в сравнении с аналогичными показателями пациентов I и II групп (рис. 2).

Клинические и экспериментальные исследования, проведенные ранее многими учеными, доказывают, что фитопрепараты обладают не только противовоспалительными, антимикробными, гемостатическими свойствами, но и способны стимулировать регенераторные процессы [2, 5], что совпадает с полученными нами результатами. В настоящее время известно, что низкоинтенсивное лазерное излучение при местном воздействии на раны стимулирует процессы пролиферации, улучшает микроциркуляцию тканей, оказывает местное противовоспалительное, иммуностимулирующее действие [6, 7, 8]. Данные наших исследований согласуются с изложенными сведениями.

Таким образом, предложенный нами способ лечения острого гнойного одонтогенного периостита с сочетанным применением низкоинтенсивного лазерного излучения и КПРО «Фитодент», оказался более эффективным по сравнению с другими использованными нами в исследовании методами, что свидетельствует об оптимизации их взаимодействия.

Выводы

1. Площадь послеоперационной раны к моменту окончания лечения у пациентов I группы, которым в комплексном лечении острого гнойного

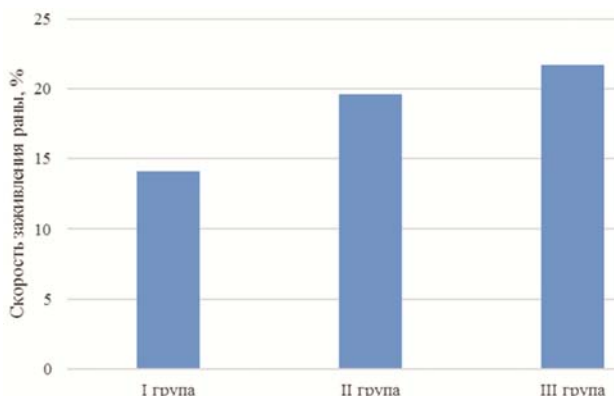


Рис. 2. Скорость контракции раны у больных ОГОПЧ в зависимости от метода лечения

одонтогенного периостита челюстей применяли фитолазерофорез с КПРО «Фитодент», составляла 35% от первоначальной. У пациентов I группы, которым лечение проводили по традиционной схеме, и у пациентов II группы, которым применяли КПРО «Фитодент» без светотерапии, площадь раны составила 57,8% и 41,3% соответственно, полученные различия достоверны.

2. Наибольшее значение показателя скорости контракции раны +21,7% отмечено у больных I группы после применения фитолазерофореза с КПРО «Фитодент», по сравнению с больными I группы, которым проводили традиционное лечение, и больными II группы, которым проводили КПРО «Фитодент» без светотерапии. Показатели скорости контракции раны их составили +14,2% и +19,6% соответственно.
3. Полученные данные подтверждают эффективность фитолазерофореза с КПРО «Фитодент», и позволяют рекомендовать использование данного метода в клинике хирургической стоматологии при лечении больных с острым гнойным одонтогенным периоститом челюстей.

Перспективы дальнейших исследований

состоят в подтверждении полученных нами результатов на большем клиническом материале, в том числе с использованием данных анализа биохимических и биофизических методов исследования, а также в подборе и изучении других фармакологических препаратов для лазерофореза при лечении различных воспалительных заболеваний полости рта.

References

1. Timofeyev AA. *Rukovodstvo po chelyustno-litsevoy khirurgii i khirurgicheskoy stomatologii*. Izd 5e, pererab i dop. K: Chervona Ruta-Turs; 2012. 1048 s. [Russian]
2. Timofeyev AA, Ushko NA. Mestnoye lecheniye odontogennykh abstsessov mazyami na osnove lekarstvennykh rasteniy. *Suchasna stomatologiya*. 2017; 5: 44–7. [Russian]

3. Sukhanov AE. *Kompleksnoye lecheniye ostrykh gnoynnykh odontogennykh periostitov chelyustey*: Abstr. PhDr. (Med.). Sankt-Peterburg; 2011. 27 s. [Russian]
4. Shishkin VS, Shishkin SV, Chergeshtov Yul. Lecheniye ostrykh odontogennykh periostitov: s zabotoy ob immunitete. *Stomatolog Info*. 2018; 2: 20–2. [Russian]
5. Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolskiy VP, i dr. Perspektivy ispolzovaniya fitopreparatov v sovremennoy farmakologii. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2017; 15(2): 56–63. [Russian]
6. Akyol UK, Sipal S, Demirci E, Gungormus M. The influence of low-level laser therapy with alendronate irrigation on healing of bone defects in rats. *Lasers Med Sci*. 2015 Apr; 30(3): 1141–6. PMID: 25686915. DOI: 10.1007/s10103-015-1720-y
7. Kizilova NN, Korobov AM. Mekhanizmy vliyaniya nizkointensivnogo opticheskogo izlucheniya na sistemu mikrotsirkulyatsii (obzor). *Fotobiologiya ta fotomeditsina*. 2016; 1(2): 75–95. [Russian]
8. Rak AV. Vliyaniye lazeroforeza na uroven endogennoy intoksikatsii u bolnykh s flegmonami chelyustno-litsevoy oblasti. *Ukrayinskiy stomatologichnyy almanakh*. 2013; 1: 38–41. [Russian]
9. Popova LN. *Kak izmeryayutsya granitsy vnov obrazuyushchegosya epidermisa pri zazhivlenii ran*: Abstr. PhDr. (Med.). Voronezh; 1942. 22 s. [Russian]
10. Muslov SA, Zaytseva NV, Samosadnaya IL, i dr. Tri sposoba izmereniya ploshchadi ploskikh figur proizvolnoy formy programmnyimi metodami. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2017; 5(1): 89–93. [Russian]

УДК [616.716.8-002.3-02:616.314]-089-085

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАГОЄННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАН У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГОСТРИХ ГНІЙНИХ ОДОНТОГЕННИХ ПЕРІОСТИТІВ ЩЕЛЕП Стеблянко А. О., Григоров С. М.

Резюме. В даний час в медицині широко застосовується низькоінтенсивне лазерне випромінювання. Використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання для впливу на поверхню рани в постопераційному періоді в даний час обумовлено тим, що воно сприяє купіруванню запального процесу за рахунок впливу на основні ланки запальної реакції: ексудацію, альтерацію, проліферацію.

Поряд з цим, низькоінтенсивне лазерне випромінювання характеризується відсутністю значних побічних ефектів, можливістю одночасного застосування з іншими лікарськими засобами, позитивним впливом на фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.

Метою дослідження стало вивчення динаміки епітелізації післяопераційної рани при лікуванні хворих з гострим гнійним одонтогенним періоститом щелеп методом фітолазерофореза з використанням комбінованих препаратів на рослинній основі «Фитодент» (АТ «Ефект», Україна) та низькоінтенсивного лазерного випромінювання.

У 93 хворих на гострий гнійний одонтогенний періостит щелеп була проведена порівняльна характеристика перебігу післяопераційних ран при використанні традиційного методу лікування, місцевого застосування комплексного препарату на рослинній основі «Фитодент» (АТ «Ефект», Україна), та поєднаного застосування препарату «Фитодент» і низькоінтенсивного лазерного випромінювання - фітолазерофореза.

На підставі планіметричних досліджень за допомогою програми ImageJ (Image Processing and Data Analysis in Java) виявлено, що швидкість загоєння післяопераційних ран при застосуванні препарату «Фитодент» в поєднанні з низькоінтенсивним лазерним випромінюванням вище, ніж при традиційному методі лікування «Фитодентом» на рослинній основі без низькоінтенсивного лазерного випромінювання. Отримані дані підтверджують ефективність запропонованого способу лікування гострого гнійного одонтогенного періоститу щелеп.

Ключові слова: гострий гнійний одонтогенний періостит щелеп, планіметричні дослідження, фітолазерофорез.

UDC [616.716.8-002.3-02:616.314]-089-085

Evaluation of Postoperative Wound Healing Efficacy in Complex Therapy of Acute Purulent Odontogenic Periostitis of Jaws Steblianko A. A., Grigorov S. N.

Abstract. Acute purulent odontogenic periostitis of jaws is one of the common pathologies among pyoinflammatory diseases of the maxillofacial field. It is often complicated with such purulent diseases as abscesses and phlegmon of face and neck, odontogenic osteomyelitis, siagonantritis, mediastinitis, sepsis and others.

Despite the progress achieved for medication of inflammatory processes in the MF, the search for new methods of surgical, therapeutic, physical effects on the wound continues to be relevant.

The main medications when treating pyoinflammatory processes of the maxillofacial field are synthesized antibacterial and anti-inflammatory agents, most of which have a number of side effects. Currently, phytopreparations have anti-inflammatory, antimicrobial, vulnerary, immunomodulatory, antioxidant and other properties.

The use of low-intensity laser radiation during the sanitation of the wound surface in the postoperative period is currently due to the fact that low-intensity laser radiation contributes to the resolution of infection by the effect on the main components of the inflammatory response: exudation, alteration, proliferation, as well as the absence of significant side effects. It can be simultaneously applied with other medications and has a positive effect on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of medicinal agents.

The purpose of the study is to study the dynamics of postoperative epithelization of the wound in the treatment of patients with odontogenic periostitis of jaws using complex medication on the plant basis "Phytodent" and low-intensity laser radiation.

Material and methods. We carried out the comparative description for the course of postoperative wound processes when using the traditional approach in the complex approach, the treatment method with the local application of the plant-based combination preparation "Phytodent" (A/S "Effekt", Ukraine) and cure with the application of phytolaserophoresis (combined practice of the plant-based combination preparation "Phytodent" and low-intensity laser radiation (ChMPP "Photonica Plus", Ukraine). We supervised 93 patients aged 18–65 years (43 (46.2%) men and 50 (53.8%) women) with a diagnosis of odontogenic periostitis of jaws. They were examined and treated at the in-patient clinic of surgical dentistry and the maxillofacial surgery.

Results and discussion. Surgical interventions were carried out in an urgent manner and according to the protocols for providing medical care among patients with odontogenic periostitis of jaws. All patients were divided into 3 groups.

Based on the performed planimetric studies using the ImageJ program (Image Processing and Data Analysis in Java), it was found out that the area of the postoperative wound in patients of group I on the second day of treatment decreased by 14.8% compared with the initial area of wound; in patients of group II a decrease in the wound area by 19.3% was observed; and in patients of the third group it decreased by 30.2%. The same trend was in the dynamics of postoperative wound healing on the fourth day in patients of group I, the area of the wound differed from the initial one in the direction of decrease by 42.2%; in group II – by 58.7%, and in patients of group III – by 64.8%. The rate of wound healing in group I was +14.1%, in group II it was +19.6%, and in group III it was +21.7%.

Conclusions. Thus, the analysis of the planimetric data showed that the dynamics of the reduction in the area of postoperative wounds of patients with odontogenic periostitis of jaws was positive in all groups. The rate of wound contraction had a greater numerical value among all patients. An objective indicator for assessing the course of a wound was the rate of its contraction, which had a higher numerical value in patients of group III as compared with indicators of patients of groups I and II. The obtained data confirm the effectiveness of the combined use of the plant-based combination medication and low-intensity laser radiation in the treatment of patients with odontogenic periostitis of jaws.

Keywords: acute purulent periostitis of jaw, planimetric studies, phytolaserophoresis.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 19.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.226

УДК 360.6:616.441-001-076

*Бабкіна О. П.¹, Матюхін Д. О.²,
Золотаревський Р. С.³, Данильченко С. І.⁴*

ДИНАМІКА УЛЬТРАЗВУКОВИХ І ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ВИЗНАЧЕННІ ДАВНОСТІ УШКОДЖЕНЬ У ТРАВМОВАНИХ З ВІДСУТНІСТЮ ОЗНАК АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²ДЗ «Луганський державний медичний університет», Рубіжне, Україна

³КЗ «Біловодська центральна районна лікарня», Біловодськ, Україна

⁴Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

hpbsme@gmail.com

У статті наведені дані літературних джерел і статистичного аналізу власних досліджень про характер, механізм і давність виникнення травми селезінки при механічній травмі і відсутності алкогольного сп'яніння з метою розробки засобів для покращення діагностики, лікування і профілактики травм органів черевної порожнини, зокрема селезінки. Під час аналізу джерел літератури стосовно частоти травматизації селезінки нами виявлено, що дані різняться і, в середньому, вказано, що ушкодження селезінки спостерігаються від 15 до 33% випадків, що збігається з нашими даними. Ізольовані ушкодження селезінки ми спостерігали у 21% пацієнтів, в решті випадків травма селезінки була сукупною з ушкодженнями інших органів черевної порожнини. В результаті проведених досліджень нами також було встановлено, що при механічній травмі селезінки найчастіше спостерігалися розриви капсули та паренхіми з наявністю крововиливів в зоні ушкоджень. Продемонстровано, що в області травмованих тканин селезінки у осіб з відсутністю ознак алкогольної інтоксикації спостерігаються закономірні гістологічні і ультразвукові зміни, які знаходяться в прямій залежності від часу, що минув з моменту заподіяння ушкоджень. Доведено, що надалі перспективними стають комплексні методи оцінки давності травми, які базуються на врахуванні: анамнестичних даних заподіяння травми, врахуванні механізмів та обставин її отримання, досконального вивчення клінічних

симптомів та результатів лабораторних методів досліджень, а також, в летальних випадках, врахування результатів секційного дослідження загиблих. Використання в комплексі ультразвукового і гістологічного методів для визначення часу заподіяння ушкоджень, як у випадках ізольованої травми селезінки, так і у випадках сполученої травми органів черевної порожнини, є доцільним, тому що дає змогу підвищити об'єктивність результатів встановлення давності заподіяння травми.

Ключові слова: судово-медична експертиза, травма, давність, селезінка, гістологічні показники, ультразвукові зміни, алкогольна інтоксикація.

Вступ. Сучасний розвиток науково-технічного прогресу, промисловості, збільшення транспортних засобів, природних та техногенних катастроф, воєнних конфліктів, підвищення темпу життя характеризується значним зростанням травматизму, що призводить до підвищення кількості смертності від механічних ушкоджень. За даними літератури, смертність, внаслідок травматичних ушкоджень, посідає третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань, а серед населення до 40 років виходить на перше місце [5, 7, 8]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню механічної травми, зокрема, травми органів черевної порожнини, систематизованому встановленню давності виникнення ушкоджень органів черевної порожнини у загиблих зі застосуванням

комплексу сучасних лабораторних методів дослідження, визначення впливу алкогольної інтоксикації до теперішнього часу, приділялось мало уваги. Результати власного дослідження, оброблені статистичними методами, дозволили нам встановити ряд нових даних, раніше не висвітлених в літературних джерелах. Новизна отриманих даних підтверджена порівняльним аналізом, проведеним між результатами нашого дослідження та аналізом джерел літератури, які стосуються механічної травми органів черевної порожнини, продемонстровано, що надалі перспективними стають комплексні методи оцінки давності травми, які базуються на врахуванні: анамнестичних даних заподіяння травми, врахуванні механізмів та обставин її отримання, досконального вивчення клінічних симптомів та результатів лабораторних методів досліджень, впливу алкогольної інтоксикації, а також, в летальних випадках, врахування результатів секційного дослідження трупа.

Інформативними, з цієї точки зору, виявилися гістологічні і ультразвукові методи дослідження, які вперше в комплексі використовувалися в судово-медичній практиці при визначенні давності ушкоджень. Проводилася оцінка динаміки органних і тканинних змін після пошкодження внутрішніх органів, зокрема селезінки залози [2].

Травма селезінки за сучасних умов зустрічається досить часто та серед ушкоджень органів черевної порожнини займає одне з провідних місць. Частота ушкоджень селезінки за даними літератури складає від 15 до 33% [1, 4]. Проведений нами аналіз літературних джерел свідчать про те, що в основному, була вивчена анатомія, топографія, функціональні особливості, макроскопічна картина ушкоджень селезінки. Мікроскопічні зміни в зоні ушкоджень селезінки та ультразвукові ознаки травми з урахуванням давності їх утворення, детально не були вивчені досконально, мають неконкретний характер, а також не були враховані особливості ушкодження селезінки у випадках травми поєднаної з іншими органами [3].

Метою даної роботи було вивчення динаміки змін гістологічних і ультразвукових показників травмованих тканин селезінки в комплексі при механічній травмі у осіб з відсутністю алкогольної інтоксикації залежно від давності заподіяння ушкоджень.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом дослідження є тканини селезінки 56 осіб чоловічої та жіночої статі, віком від 20 до 60 років, що загинули при відомому та невідомому часі травми при наявності та відсутності алкоголю в крові та підлягали розтину в танатологічному відділі бюро судово-медичної експертизи. Забір тканин травмованих органів здійснювався при температурі повіт-

ря в морзі від + 16 до 25 С, відносній вологості 40–60%. При проведенні досліджень використовувались: гістологічний та гістохімічний методи з метою виявлення динаміки процесів регенерації гістологічних змін тканин селезінки та проводився статистичний аналіз отриманих результатів.

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., «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018).

Ультразвукову діагностику з метою виявлення патологічних змін органів і тканин проводили за допомогою ультразвуку частотою від 0,5 до 1,5 млн коливань на апаратах Sonoace 8000 (Південна Корея), Sonosite Titan (США) з використанням низько-частотних датчиків, які дозволяли проводити дослідження на великій глибині. Застосовували поперечне, поперечне та косе сканування з усіх можливих доступів згідно протоколу ультразвукового сканування органів черевної порожнини та заочеревинного простору послідовно в В-режимі. досліджували стан печінки, підшлункової залози, селезінки, потім нирок. Дослідження проводили при вступі в медичні заклади у 51 травмованих, а також в динаміці на 1, 2, 3, 4 та 5 добу після травми.

Результати дослідження та їх обговорення.

В літературних джерелах є велика кількість даних [5, 15, 16], що вказують на наявність особливостей ушкоджень селезінки залежно від виду травматичної дії, місця застосування зовнішньої сили, анатомічної будови даного органу, топографії, стану навколишніх органів. Основними механізмами утворення травм селезінки є удар, стиснення, струс тіла або їх комбінація. До теперішнього часу єдиної морфологічної класифікації ушкоджень селезінки не існує, не розроблено єдиного підходу до експертної оцінки травм селезінки, що включає характер ушкоджень, їх форму, орієнтацію, локалізацію, обсяг і морфологічні прояви травми. Деякі автори [12] виділяли субкапсулярні гематоми, розриви капсули, розриви паренхіми, центральні розриви, двомиттєві розриви. Інші науковці [6, 10] пропонували розрізняти травми селезінки без ушкоджень капсули та утворення підкапсульної гематоми; травми селезінки без ушкоджень капсули з утворенням підкапсульної гематоми, виступаючої над поверхнею органу; удари та струси селезінки з центральною гематомою й ушкодженням паренхіми при неушкодженій капсулі; численні й глибокі розриви. Так, за даними М. А. Сапожнікової [11]

серед травматичних ушкоджень селезінки розрізняють поверхневі розриви або тріщини капсули, підкапсульні гематоми зі збереженням цілісності капсули, підкапсульні гематоми та розриви з порушенням цілісності капсули, наскрізні розриви й розтрощування органу, ушкодження його судинної ніжки. Автор вказує на наявність особливостей ушкоджень селезінки залежно від виду травматичної дії: утворення тріщин капсули при автотранспортній травмі і падінні з великої висоти; підкапсульних розривів і гематом – внаслідок струсу органу, тощо. За іншими даними [9, 12] розроблена класифікація морфологічних проявів тупої травми селезінки, яка включає характер ушкоджень, їх форму, орієнтацію на органі, локалізацію, об'єм і морфологічні прояви травми селезінки: крововиливи, тріщини, руйнування (розтрощування) органу, повний або частковий його відрив. Слід звернути увагу на класифікацію ушкоджень селезінки при травмі тупими предметами, яка розроблена Ю. І. Соседко [12] та включає класифікуючі ознаки та складові елементи ознак. До класифікуючих ознак автор відносить характер ушкоджень, який включає: складові елементи у вигляді крововиливів (дрібноосередкових, великоосередкових гематом), тріщин, розривів, підкапсульних ушкоджень (крововиливів, розривів паренхіми), повного відокремлення органу або його часткове руйнування (фрагментація, розтрощення), ушкодження зв'язок (розривів і крововиливів); орієнтацію ушкоджень (тріщин, розривів) за напрямком: поздовжнє, поперечне, косопоздовжнє, радіальне; форму ушкоджень (тріщини, розриви): лінійну, дугоподібну, зірчасту, Г-, Н-, П-подібну тощо; локалізацію (анатомічну), тощо. Слід приділити увагу особливостям утворення та морфології підкапсульних ушкоджень селезінки, зокрема крововиливам під капсулою органу або в глибині його паренхіми з розривом або без видимого розриву паренхіми, які починають виявлятися у момент розриву капсули селезінки в місці гематоми та поступово накопичуються у віддалені періоди після травми, що в лікувальній практиці призводить до діагностичних помилок. Капсула селезінки при цьому не ушкоджена. Випадки, коли гематома під капсулою накопичується та призводить, в різні терміни після травми, до розриву капсули й кровотечі в черевну порожнину, називають двоетапними, двохмиттєвими або двохфазними. Двохмиттєві, або «відстрочені», розриви селезінки за даними літератури розвиваються від 3-х до 30-и днів і складають від 10 до 30% всіх її ушкоджень. Встановлено, що 50% розривів виникають на першому тижні, не раніше 2-ої доби після травми, 25% на 2-му тижні, 10% можуть виникати через місяць [6, 10]. Сапожникова М. А. [11] спостерігала

двохмиттєві розриви селезінки в 18% випадків травматизму та відзначала їх виникнення не раніше 3-х днів після травми. Розриви капсули селезінки в місці підкапсульної гематоми, що сформувалася, за даними Соседко Ю. І. [12], відбувалися в період від декількох годин до 2-х діб з моменту травми.

Механізм утворення підкапсульних ушкоджень селезінки, часовий інтервал їх утворення та розриву, частково відображені в роботах низки авторів [10, 11]. Морфологічні особливості підкапсульних ушкоджень залежать від характеру та обсягу ушкоджень паренхіми селезінки на першому етапі травми, терміну другого етапу травми – розриву капсули в місці накопичення під капсулою гематоми. Виходячи з особливостей морфології ушкоджень селезінки, їх обсягу, глибини розповсюдження, терміну травми, автором було виділено декілька типів підкапсульних ушкоджень цього органу. Перший тип травми селезінки спостерігали при помірному травмуванні її паренхіми з незначним розтрощенням тканини або з дрібними розривами, невеликої довжини, а також з крововиливами в області воріт й безпосередньо під капсулою органу невеликого об'єму, які не мають тенденції до розповсюдження. Другий тип підкапсульних ушкоджень селезінки характеризувався більш грубим травмуванням паренхіми селезінки, внаслідок чого створювалися сприятливі умови для утворення масивної гематоми під капсулою. Третій тип підкапсульних ушкоджень селезінки формується під впливом запального процесу навколо пошкодженої селезінки (переспленіту), в результаті якого утворюються спайки селезінки з оточуючими тканинами.

Також досить часто постає питання про давність виникнення травми селезінки, яке, незважаючи на проведену велику кількість досліджень, остаточно до кінця не вирішено. Русакова Т. І. [9] встановила динаміку запально-репаративного процесу, що протікає у області ушкоджень селезінки та виявила його основні закономірності. Автором виявлено, що при травмі селезінки із смертельним кінцем на місці події, гістологічно, в зоні розривів, в основному, визначаються крововиливи з незмінними еритроцитами з ділянками деструкції тканини. Через 2 год після травми часто виявляють розриви капсули й паренхіми з крововиливами у вигляді гематом іноді з ділянками деструкції пульпи. Розриви представлені згустками крові, що складаються, в основному, з незмінених еритроцитів, клітин білої крові, серед яких визначається помірна кількість незмінених гранулоцитів. У окремих полях зору під мікроскопом видно нечисленні скупчення ніжних рихлих зернистих мас фібрину. Приблизно через 7–8 год у складі крововиливу, серед

незмінених гранулоцитів, зустрічається незначна кількість гранулоцитів у стані розпаду. Біля країв гематоми гранулоцити утворюють дрібні нечисленні скупчення, місцями формуючи структури типу демаркаційного валу.

Сапожникова М. А. [11] визначала терміни давності виникнення ушкоджень селезінки за зміною крові у виниклій гематомі та реакції навколишньої тканини. Внаслідок проведених досліджень була описана гістологічна картина змін, що спостерігаються в області гематоми селезінки та паренхіми навколо неї в різні терміни травми.

За даними Соседко Ю. І. [12], встановлення часу виникнення ушкоджень селезінки за результатами мікроскопії є дуже сумнівним. Автор вважає, що рішення цього питання можливе лише з відомим інтервалом допуску без його конкретизування. На думку автора особливо складно діагностувати ранні терміни травми, при яких основною діагностичною ознакою є клітинна реакція тканини селезінки, яка обумовлена її анатомічною структурою, що містить значну кількість клітинних елементів. Об'єктивним показником давності утворення підкапсульної гематоми селезінки є лейкоцитарна реакція, яка в зоні ушкодження починає достовірно виражатися через 2–3 год. З гранулоцитів поступово утворюється демаркаційний вал, який під мікроскопом видно після 12 год, він завершує своє формування до кінця доби. Розпад гранулоцитів в області ушкодження селезінки починається на 2–3 добу; на 4–5 добу відбувається масивний розпад гранулоцитів і переважає ядерний детрит. Проте, при двохетапних розривах селезінки, морфологічна картина в ділянках розривів часто не відповідає приведеним вище тимчасовим параметрам, що ускладнює діагностику. При двохетапних розривах спочатку утворюється постійно наростаюча підкапсульна гематома. Таким чином, в результаті кровотечі, що продовжується, в місці розриву руйнується паренхіма з утворенням нових пошкоджень у вигляді розповсюдженої геморагічної деструкції та, отже, порушує звичну послідовність перебігу запально-репаративного процесу. Все це погіршує об'єктивну оцінку результатів гістологічного дослідження та створює значні труднощі при встановленні термінів давності травми, оскільки в цих випадках звичайно пошкодження виглядають «свіжими».

У результаті проведених досліджень нами було встановлено, що при механічній травмі селезінки найчастіше розвивались розриви капсули та паренхіми з наявністю крововиливів в зоні ушкоджень. За нашими даними, протягом перших 6 годин після травми, при гістологічному дослідженні в центрі ушкодження виявляється гематома у вигляді скупчення еритроцитів оранжевого кольору з чіткими

контурами, в центрі гематоми спостерігається гемоліз частин еритроцитів; ближче до краю гематоми визначаються поодинокі лейкоцити, нитки фібрину. Слід зазначити, що по краю гематоми нарастає перифокальний набряк. В судинах відзначалися лейкостази та перифокальне скупчення лейкоцитів. Поблизу судин, в синусах, місцями в районі ушкоджених ділянок, виявляли дрібні скупчення лейкоцитів, не пов'язаних з судинами (**рис. 1** [фото з дисертації Бабкіної О. П., 2013 р.]).



Рис. 1. Гематома у вигляді скупчення еритроцитів, перифокальний набряк, дрібні скупчення лейкоцитів селезінки у жінки, 24 років, яка загинула від механічної травми. Давність травми 6 годин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: х.100

Через 6–12 годин після травми більшість еритроцитів в центрі ушкодження мали нечіткі контури, відзначається їх поширений гемоліз, інколи непошкоджені еритроцити виявляються лише по краю гематоми, кількість гранулоцитів в осередку крововиливу зростає та починається їх руйнування. По периферії гематоми продовжують накопичення гранулоцити, більшість яких була в стадії розпаду, з'являються нитки фібрину у вигляді скупчень, що формують демаркаційний вал, що чітко відмежовує ділянки ушкодженої паренхіми від неушкодженої. В перифокальній зоні в синусах спостерігаються осередкові скупчення гранулоцитів (**рис. 2** [фото з дисертації Бабкіної О. П., 2013 р.]).

Протягом 12–24 годин спостерігали гемолізовані еритроцити, гранулоцити повністю зруйновані. Демаркаційний вал, що формується, представлений зруйнованими гранулоцитами, макрофагами з внутрішньоклітинним вмістом зерен гемосидерину, нитками фібрину на межі гематоми з неушкодженими тканинами, в судинах виявляються тромби. Відзначається недокрів'я червоної пульпи (**рис. 3** [фото з дисертації Бабкіної О. П., 2013 р.]).

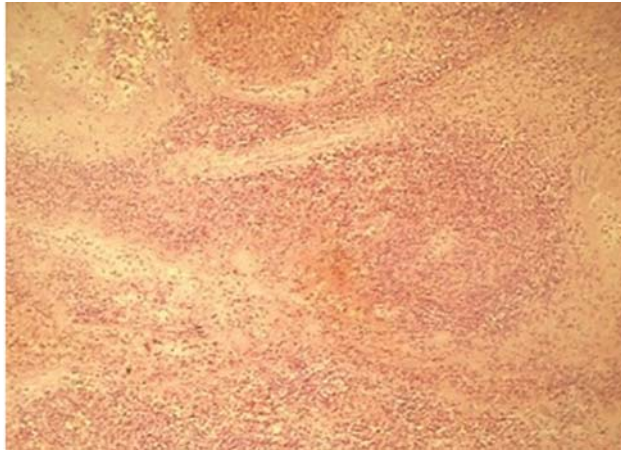


Рис. 2. Накопичення гранулоцитів по периферії гематоми, більшість яких була в стадії розпаду, поява ниток фібрину, які формують демаркаційний вал селезінки у чоловіка 29 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 10 годин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: х.200

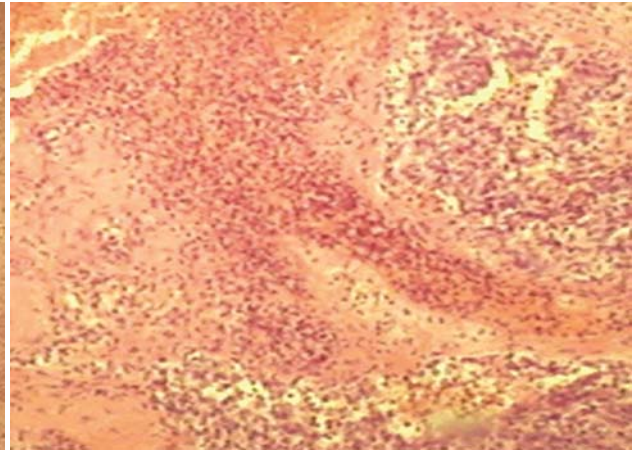


Рис. 3. Чіткий демаркаційний вал, велика кількість гранулоцитів в стадії розпаду селезінки у чоловіка, 40 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 20 годин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: х.200

У подальшому, на 2–3 добу, починається резорбція продуктів руйнування еритроцитів та початок формування сидерофагів. По краю гематоми, на межі з неушкодженою тканиною, починається проліферація гістіо-фібробластичних клітин, організація тромбоцитів в судинах (поява фіброblastів, судин в тромбі). Продовжується формування демаркаційного валу, у вигляді нечітких тяжів маси фібрину в який врастають в гістіо-фібробластичні клітини та формують ніжні колагенові волокна серед яких багато гемосидерофагів. Перифокальні проліферативні та лейкоцитарні реакції зменшуються та практично не виражені. Інколи спостерігається наявність позаклітинно розташованого гемосидерину світло-жовтого кольору (**рис. 4** [фото з дисертації Бабкіної О. П., 2013 р.]).

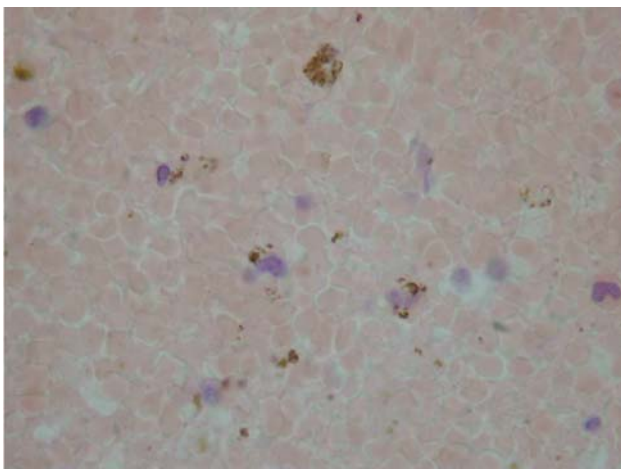


Рис. 4. Наявність одиничних гранул гемосидерину в селезінці у чоловіка, 60 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 30 годин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: х. 100

При давності виникнення ушкоджень терміном 4–6 діб спостерігається превалювання елементів сполучної тканини (лімфоцитів, гістіоцитів, плазматичних клітин), відбувається масивний розпад гранулоцитів, ознаки організації тромбів в судинах селезінки (**рис. 5** [фото з дисертації Бабкіної О. П., 2013 р.]). Після 6 доби продовжується формування капсули гематоми. Гематома представлена еритроцитами, які повністю гемолізовані, великою кількістю ядерного детриту лейкоцитів, цілісність яких порушена, ущільнених ниток фібрину, котрий чітко відмежовує гематому від ушкоджених тканин, з боку паренхіми в гематому врастають множинні тяжі з гістіо-фібробластичних клітинних елементів (фіброblastи, фіброцити), які можуть бути розташовані як упорядковано, так інколи й хаотично;

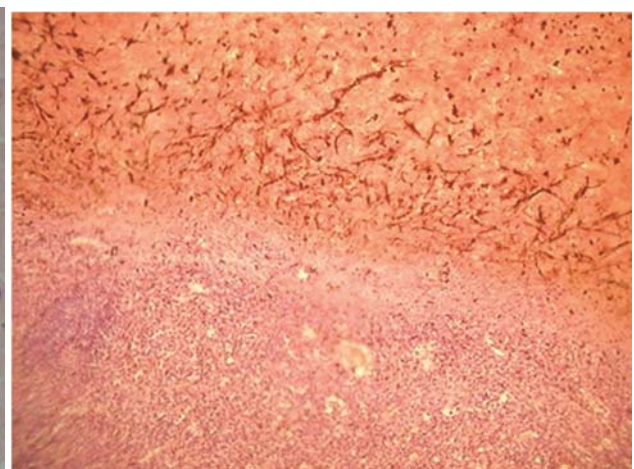


Рис. 5. Превалювання елементів сполучної тканини, розпад гранулоцитів селезінки у чоловіка, 54 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 5 діб. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: х. 200

ніжних колагенових волокон, котрі починають формувати капсулу. Слід зазначити, що в даний період різко підвищується кількість сидерофагів, та при забарвленні препаратів спостерігаються дрібні зерна гемосидерину, світло-коричневого кольору (рис. 6 [фото з дисертації Бабкіної О. П., 2013 р.]).

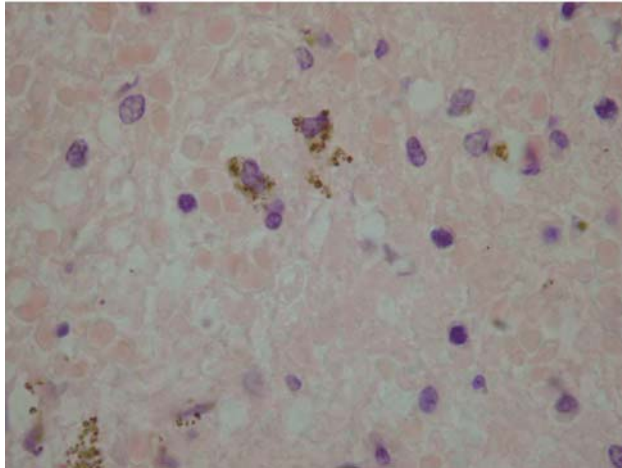


Рис. 6. Наявність сидеробластів в тканинах селезінки у жінки, 20 років, яка загинула від механічної травми. Давність травми 7 діб. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.: х. 200

Формування капсули продовжується протягом 1–2 місяців з моменту травми. Слід зазначити, що у випадках двохмиттєвих розривів селезінки спостерігали утворення підкапсульної гематоми, яка наростала в своєму обсязі та призводила до деструкції паренхіми. В результаті вищезазначеного, морфологічна картина могла відрізнятися від наведеної раніше, що необхідно враховувати при встановленні давності травми.

У лікарській практиці травми селезінки зустрічаються досить часто серед ушкоджень паренхіматозних органів черевної порожнини та поза черевного простору. Ізольовані ушкодження селезінки нами спостерігалися у 18 пацієнтів (35%), в 33 випадках (65%) травма селезінки була сукупною з ушкодженнями інших органів черевної порожнини. При ультразвуковому дослідженні ми вважали за головні ознаки ушкодження селезінки виявлення неоднорідності паренхіми та наявності анехогенної структури, а також наявності вільної рідини в черевній порожнині. В 35 випадках (69%) спостерігали нечіткість та нерівність контурів селезінки, а також збільшення її розмірів. У постраждалих з ушкодженнями селезінки в перші 6 годин за наявності гематоми, ми спостерігали відсутність чітких контурів органу, зміну характеру її ехогенності за рахунок появи гіперехогенних ділянок різного розміру (рис. 7 [фото з дисертації Бабкіної О. П., 2013 р.]).

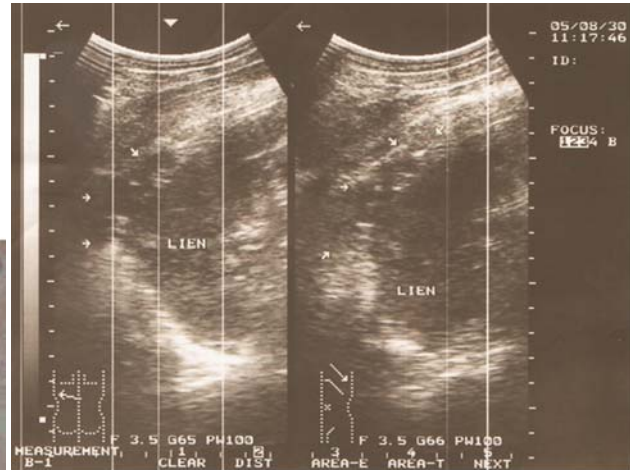


Рис. 7. Гостре рідинне скупчення в проекції діафрагмальної поверхні селезінки чоловіка, 32 років, в перші 6 годин після травми. В-режим

Протягом наступних 12–24 годин у пацієнтів ми спостерігали неоднорідну гіпоехогенну внутрішню структуру гематом; наявність гіпоехогенних включень в паренхімі селезінки (рис. 8 [фото з дисертації Бабкіної О. П., 2013 р.]).

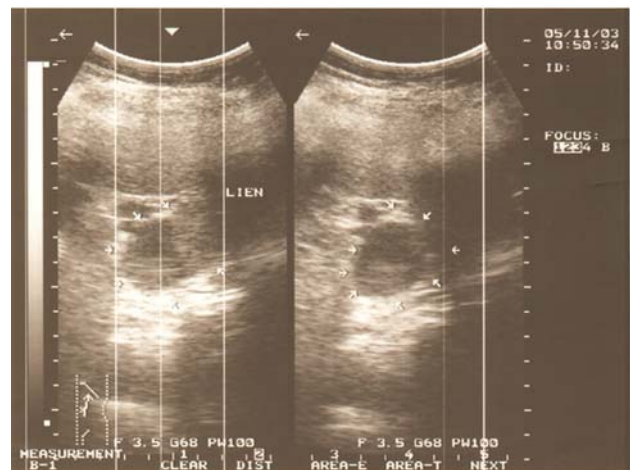


Рис. 8. Рідинне скупчення в проекції нижнього полюсу селезінки жінки, 20 років, через 16 годин після травми. В-режим

З 2 по 7 добу ультразвукова картина гематом стає стабільною, контури гематом відносно чіткі, гематоми збільшувались у розмірах, їхня внутрішня ехогенна структура могла бути як однорідною, так і неоднорідною (рис. 9, 10 [фото з дисертації Бабкіної О. П., 2013 р.]).

Після 7 доби з моменту травми гематоми у розмірах не збільшувались. Вони візуалізувались у вигляді поодиноких або множинних анехогенних утворень овальної форми з чіткими рівними контурами, однорідної або неоднорідної структури, але зі стабільною внутрішньою структурою.



Рис. 9. Утворення округлої форми з нечіткими контурами, неоднорідним внутрішнім вмістом селезінки чоловіка, 39 років, на 3 добу після травми. В-режим



Рис. 10. Рідинне утворення з нечіткими контурами селезінки чоловіка, 39 років, на 4 добу після травми. Режим кольорового доплерівського картування

В 4% спостережень з загальної кількості постраждалих з ушкодженнями селезінки нами були виявлені розриви селезінки. При розчавленні селезінки (2%) ми візуалізували відсутність нормальної структури селезінки, деформацію контурів і форми органу.

Таким чином, в результаті проведеного нами аналізу літературних джерел встановлено, що незважаючи на велику кількість досліджень якими займалися Сапожникова М. А., Соседко Ю. І. Русакова Т. І. та інші, присвячених вивченню механічної травми, зокрема, травми органів черевної порожнини та заочеревинного простору, систематизованому встановленню давності виникнення ушкоджень органів черевної порожнини та заочеревинного простору у загиблих зі застосуванням комплексу сучасних лабораторних методів дослідження, до теперішнього часу, приділялось мало уваги. Дані в джерелах літератури стосовно частоти травмизації селезінки різняться і, в середньому, вказано, що ушкодження селезінки спостерігаються від 15 до 33% випадків, що збігається з нашими даними. Ізольовані ушкодження селезінки ми спостерігали у 21% пацієнтів, в решті випадків травма селезінки була сукупною з ушкодженнями інших органів черевної порожнини. В результаті проведених досліджень нами також було встановлено, що при механічній травмі селезінки найчастіше спостерігалися розриви капсули та паренхіми з наявністю крововиливів в зоні ушкоджень. Результати власного дослідження, оброблені статистичними методами, дозволили нам встановити ряд нових даних, раніше не висвітлених в літературних джерелах. Новизна отриманих даних підтверджена порівняльним аналізом, проведеним між результатами нашого

дослідження та аналізом джерел літератури, які стосуються механічної травми органів черевної порожнини та заочеревинного простору, продемонстровано, що надалі перспективними стають комплексні методи оцінки давності травми, які базуються на врахуванні: анамнестичних даних заподіяння травми, врахуванні механізмів та обставин її отримання, досконального вивчення клінічних симптомів та результатів лабораторних методів досліджень, а також, в летальних випадках, врахування результатів секційного дослідження трупа. Тому, на наш погляд, пошук критеріїв диференційної діагностики давності настання механічної травми за гістологічними, гістохімічними та ультразвуковими змінами, вивченими в комплексі, є доцільними та такими, що надають повний обсяг інформації про час заподіяння травми.

Висновки. Таким чином, отримані нами результати свідчать, що в області травмованих тканин селезінки спостерігаються закономірні ультразвукові і гістологічні зміни, які знаходяться в прямій залежності від часу, що минув з моменту заподіяння ушкоджень. Використання ультразвукового і гістологічного методів для визначення часу заподіяння ушкоджень, як у випадках ізольованої травми селезінки, так і у випадках сполученої травми органів черевної порожнини, є доцільним, тому що дає змогу підвищити об'єктивність результатів встановлення давності заподіяння травми.

Перспективи подальших досліджень. Подальше проведення досліджень, присвячених вивченню ушкоджень селезінки, зокрема діагностики механізму, характеру та давності виникнення травми, необхідне для розробки і застосування профілактичних засобів травматизму.

References

1. Babkina OP. *Establishing the limitation period for damage to the abdominal cavity and retroperitoneal space in injured and killed persons due to a combined injury*. Lugansk: SPD Reznikov VS; 2013. 152 p. [Ukrainian]

2. Babkina OP. *Duplication of injuries to organs of the empty light by laboratory methods*. LAP LAMBERT Academic Publishing is a trademark of International Book Market Service Ltd. Member of OmniScriptum Publishing Group. 17 Meldrum Street, Beau Bassin 71504, Mauritius. 148 p. [Ukrainian]
3. Babkina OP, Gerasimenko AI, Kazimirko NK, Shevchenko VV, Shevchenko LA, Evpatchenko SV. *Setting time of damages of abdominal cavity and retroperitoneal space in the injured and people perished due to united trauma*. Lugansk: SPD Reznikov VS; 2013. 152 c. [Ukrainian]
4. Boyko VV. Postoperative intra-abdominal bleeding in patients with abdominal injury. *Kharkiv Surgical School*. 2014; 1: 67-70. [Ukrainian]
5. Dubrov SO. The basic principles of intensive therapy of patients with polytrauma at an early stage. Ways of optimization. *Science Rise*. 2015; 5(4): 117-23. [Russian]
6. Ershova NV. *Forensic diagnosis of subcapsular spleen injuries in blunt-force trauma*: Abstr. PhD. (Med.). M; 2005. 27 p. [Russian]
7. Kazaryan VM. Defects in the provision of medical care with closed abdominal trauma. *Forensic medical examination*. 2008; 4: 37-9. [Russian]
8. *Polytrauma*. A guide for doctors. In 2 volumes. Vol 2. Ed by VV Boyko. 2nd ed. Revised and additional. H: Factor; 20-11. 688 p. [Ukrainian]
9. Rusakova TI. *Forensic determination of the duration of damage to the spleen caused by blunt objects*: Abstr. PhD. (Med.). M; 2007. 28 p. [Russian]
10. Samchuk VV. *Forensic diagnosis in cases of injury to the digestive tract with blunt objects*: Abstr. PhD. (Med.). M; 2001. 23 p. [Russian]
11. Sapozhnikova MA. *Morphology of the closed injury of the chest and abdomen*. M: Medicine; 1988. 160 p. [Russian]
12. Sosedko Yul. Forensic diagnostics of damage in severe blunt trauma. *Forensic Medical Examination*. 1984; 2: 15-8. [Russian]
13. Soroka AS. Rational approaches to the diagnosis of injuries and abdominal injuries in the limited conditions of medical care. *Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2013; 1: 24-7. [Russian]
14. Savelyev VS. *Manual for emergency surgery of the abdominal cavity*. M: Triada X; 2005. 237 p. [Russian]
15. Birmes P, Escande M, Gourdy P, Schmitt L. Biological factors of post-traumatic stress: neuroendocrine aspects. *Encephale*. 2000; 26(6): 55-61. [French] PMID: 11217539
16. Brown MA, Casola G, Sirlin CB, Patel NY, Hoyt DB. Blunt abdominal trauma: Screening US in 2,693 patients. *Radiology*. 2001; 218(2): 352-8. PMID: 11161146. DOI: 10.1148/radiology.218.2.r01fe42352

УДК 360.6:616.441-001-076

ДИНАМИКА УЛЬТРАЗВУКОВЫХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ДАВНОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕЛЕЗЕНКИ ТРАВМИРОВАННЫХ ПРИ ОТСУТСТВИИ ПРИЗНАКОВ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Бабкина Е. П., Матюхин Д. А., Золотаревский Р. С., Данильченко С. И.

Резюме. В статье приведены данные литературных источников и статистического анализа собственных исследований о характере, механизме и давности возникновения травмы селезенки при механической травме и отсутствии алкогольного опьянения с целью выработки мероприятий для улучшения диагностики, лечения и профилактики травм брюшной полости, в частности селезенки. При анализе источников литературы, которые касаются частоты травматизации селезенки, нами выявлено, что данные отличаются, и, в среднем, указано, что повреждения селезенки наблюдаются от 15 до 33% случаев, что совпадает с данными наших исследований. Изолированные повреждения селезенки нами наблюдались в 21% пациентов, в остальных случаях травма селезенки была выявлена в совокупности с повреждениями других органов брюшной полости. Продemonстрировано, что в области травмированных тканей селезенки наблюдаются закономерные ультразвуковые и гистологические изменения, которые находятся в прямой зависимости от времени, прошедшего с момента причинения повреждения. Показано, что наиболее перспективными являются комплексные методы оценки давности травмы, которые основываются на изучении анамнестических данных причинения травмы с учетом механизмов и обстоятельств ее причинения, досконального изучения клинических симптомов и результатов лабораторных методов исследования, а также в летальных случаях, изучение результатов секционного исследования погибших. Доказано, что использование ультразвукового и гистологического методов для определения времени причинения повреждений у травмированных при отсутствии признаков алкогольной интоксикации, как в случае изолированной травмы селезенки, так и в случаях сочетанной травмы органов брюшной полости, является целесообразным, так как дает возможность повысить объективность результатов при установлении давности причинения травмы.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, травма, давность, селезенка, гистологические показатели, ультразвуковые изменения, алкогольная интоксикация.

UDC 360.6:616.441-001-076

Dynamics of Ultrasound and Histological Changes in Determining the Rate of Spleen Damage injured in the Absence of Alcohol Intoxication**Babkina O. P., Matiukhin D. O.,****Zolotarevskiy R. S., Danylchenko S. I.**

Abstract. The article presents data from literary sources and the statistical analysis on the nature, mechanisms and prescription of spleen injury in case of mechanical trauma and the absence of alcohol intoxication in order to improve the diagnosis, treatment and prevention of spleen injuries. According to the literature the frequency of spleen injuries ranges from 15 to 33%. Ultrasound and histological methods are usually used in the long-term follow-up of spleen injuries.

The purpose of the work was to study the dynamic changes of ultrasound indexes and histological parameters of injured spleen tissues in various types of mechanical injury, depending on the period of injury.

Material and methods. We studied the spleen tissues of 56 people aged from 20 to 60, with known and unknown time of injury, and death occurrence both with and without alcohol intoxication. These people underwent an autopsy in the anatomical department of the Forensic Medical Examination Bureau. In the conducted research we used histological and histochemical techniques to detect dynamic processes of regeneration, and histological parameters of the injured spleen tissues. We also performed statistical analysis of the results. To detect pathological changes in organs and tissues we used ultrasound with frequency from 0.5 to 1.5 million vehicles fluctuations on Sonoace 8000 (South Korea), Sonosite Titan (USA). The abdomen and retroperitoneal area examination was conducted while registering 51 injured people to hospitals, as well as in the dynamics of 1, 2, 3 and 5 days after injury.

Results and discussion. The obtained results showed that the mechanical injury of spleen ruptures often developed capsule and parenchyma with a hemorrhage in the area of injury. During the first 6 hours after injury histological examination of the spleen showed orange hematoma in a cluster of erythrocytes with clear contours, central pieces of hematoma had hemolysis of erythrocytes. Closer to the edges of hematoma we observed single leukocytes, and fibrin strands. We also noted that perifocal edema increased by the contours of hematoma. Leukocytic stasis and perifocal accumulation of leukocytes were observed in vessels. Nearby vessels, sinuses, sometimes in the damaged areas showed small clusters of leukocytes not associated with blood vessels. 6-12 hours after injury most red blood cells in the center of injury had vague outlines, some intact erythrocytes were just on the edges of hematoma, the number of granulocytes in hematoma increased and began their destruction. The periphery of hematoma continued accumulation of decaying granulocytes, there appeared strands of fibrin to form clusters for the torus demarcationis which clearly marked areas of damaged parenchyma intact. The sinuses perifocal zone showed focal accumulation of granulocytes. We observed hemolyzed erythrocytes and completely destroyed granulocytes 12–24 hours after the injury. The torus demarcationis was represented with destroyed granulocytes, macrophages with hemosiderin intracellular grains, fibrin strands on the edge of the hematoma intact tissues. Blood clots were detected in the blood vessels. Further, after 2-3 days, there began resorption of erythrocyte destruction products and formation of siderophages. The proliferation of histio-fibroblastic cells and platelets organization in the vessels (the appearance of fibroblasts and blood clots in the blood vessels) started on the border of hematoma with intact tissue. The formation of torus demarcationis continued in the form of fuzzy mass of fibrin strands which form delicate collagen fibers including many hemosiderophages. Perifocal proliferative and leukocyte reactions were reduced and hardly expressed. Sometimes there was extracellularly located pale yellow hemosiderin. Within 4-6 days of injury prescription we observed prevalence of connective tissue elements (lymphocytes, histiocytes, plasma cells), and massive collapse of granulocytes, signs of blood clots in the spleen vessels. 6 days after injury capsules of hematoma were still formed. Hematoma was presented with completely hemolyzed erythrocytes, a large number of leukocytes nuclear detritus with broken integrity, compacted fibrin strands clearly demarcating hematoma of damaged tissue, and delicate collagen fibers beginning to form a capsule. Multiple strands of histofibroblastic cellular elements grew from parenchymal hematoma. They were located both in sorted and chaotic order.

According to our data, when establishing this type of injury, the well-assembled medical record, knowledge of the mechanism of injury, laboratory blood and urine tests help with the maintenance of the abdominal cavity and retroperitoneum laparoscopy, and ultrasound of the internal organs of the abdominal cavity. Clinical and ultrasound diagnosis of spleen injury is quite complicated in all cases of mechanical injury. Isolated spleen injury was observed in 18 patients (33%), and in 33 patients (65%) spleen injury was combined with liver damage, gall bladder and extrahepatic bile duct, pancreatic, intestine. Ultrasound examination was complicated by intestinal hyperpneumatosis in the development of dynamic bowel obstruction and diffuses peritonitis.

Conclusions. The obtained results showed that ultrasound parameters and morphological picture could differ from those explained earlier that you must consider when establishing the prescription of injury. Using ultrasound and histological methods to determine the injury prescription, as in the case of isolated spleen injury, and in the case of multiple abdomen trauma, is appropriate because it allows you to establish limitations causing injury more precisely.

Keywords: forensic medical examination, trauma, prescription, spleen, histological parameters, ultrasound parameters, alcohol intoxication.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 24.12.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs04.02.236

УДК 614.253+316.323.3

Вербовська Р. І.

ІСТОРИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ЗАРОДЖЕННЯ ТА РОЗВИТКУ МЕДИЧНОЇ ДЕОНТОЛОГІЇ В АНТИЧНИЙ ПЕРІОД

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

tetyanadivnych@gmail.com

У статті викладено результати ретроспективного аналізу еволюційного поступу медичної деонтології в античну добу.

Стрижнем кваліфікованої підготовки сучасного лікаря є не тільки отримання професійних знань і навичок, але й формування його як особистості з високим деонтологічним потенціалом. Стрижнем кваліфікованої підготовки сучасного лікаря є не тільки отримання професійних знань і навичок, але й формування його як особистості з високим деонтологічним потенціалом.

Проблемі морально-етичної поведінки лікаря приділяли увагу вчені на всіх етапах історичного розвитку. Саме у глибоку давнину формувалися морально-етичні норми щодо особистості лікаря. Образ ідеального лікаря вдосконалювався впродовж багатьох століть в залежності від рівня культури, релігії, політичного ладу, національних традицій, а також соціально-економічних і класових відносин.

Морально-етичні вимоги до лікарів, сформульовані вченими Стародавнього Сходу, Греції та Риму, і сьогодні відповідають тим викликам, які ставить суспільство до медичного працівника нової генерації. Формування системи деонтологічних знань у межах медицини відбулося не випадково, адже саме медицина є найгуманнішою галуззю людської діяльності, яка ще з античних часів була тісно поєднана з етично-моральними вимогами, які отримали закріплення у деонтології – «специфічній лікарській моралі, де викладені суспільні вимоги до всіх медичних працівників»

Як справедливо відзначають вчені, «пізнати моральну суть та значення поняття «медична деонтологія» неможливо без її поглибленого вивчення. Поза її існуванням професійна поведінка та фахова діяльність лікаря втрачають свою

доцільність, спрямованість професійного розвитку, оскільки в медичній деонтології виражені етичність професійного буття, ступінь розуміння фахівцями-медиками своїх обов'язків, професійних та моральних цінностей, механізмів реалізації їх у лікарській практичній діяльності», «саме деонтологія відобразила особливості вчення про належне при наданні медичної допомоги – історично першому виді професійної допомоги людині, яка страждає».

Ключові слова: деонтологія, медична деонтологія, етика, мораль, лікар, античність.

Вступ. У статті викладено результати ретроспективного аналізу еволюційного поступу медичної деонтології в античну добу.

Сьогодні соціально-економічна ситуація в Україні та інноваційні процеси, які відбуваються у царині медицини, висувають серйозні вимоги до підготовки майбутніх медичних працівників. Успішно вирішити складні завдання, поставлені сучасною медичною реформою, зможе лише кваліфікований лікар, який уособлює зразок високоморальної особистості та володіє прогресивним науковим світоглядом.

Вивчаючи сутність морально-етичної підготовки майбутніх лікарів у медичних закладах вищої освіти, неможливо обійтись без дослідження її витоків. Праці видатних лікарів та філософів Стародавнього Сходу, Греції та Риму слугують багатим джерелом сучасних досліджень проблеми медичної деонтології.

Ретроспективний аналіз розвитку медичної деонтології здійснили такі вітчизняні вчені, як: С. Верхратський, М. Думка, В. Мовчан, Д. Новіков, А. Федущак, С. Хлестова, Р. Чайківський, А. Чумак, ін.

Мета статті – проаналізувати еволюційний поступ медичної деонтології через призму античного досвіду.

Матеріали і методи дослідження. Стрижнем кваліфікованої підготовки сучасного лікаря є не тільки отримання професійних знань і навичок, але й формування його як особистості з високим деонтологічним потенціалом.

У «Білій книзі національної освіти України» особлива увага акцентується на «гармонійному поєднанні гуманітарної підготовки з професійним становленням майбутнього фахівця, зверненні до світової культури, історії, духовних цінностей, якими мають пронизуватися всі навчальні дисципліни. В основу освіти ставляться ідеї добра, людяності, миру, милосердя» [1, с. 175].

Той факт, що сьогодні деонтологія органічно вплетена у професійну діяльність юристів, педагогів, журналістів, психологів та представників багатьох інших професій, засвідчує її незаперечне значення. Вчені (М. Думка, В. Мовчан, А. Федущак, Р. Чайківський, А. Чумак та ін.) її історичним першоджерелом називають саме медичну деонтологію.

Становлення і розвиток медичної деонтології має глибоке історичне коріння. Вона впродовж всієї історії була невід'ємною частиною духовної культури суспільства. Формування системи деонтологічних знань у межах медицини відбулося не випадково, адже саме медицина є найгуманнішою галуззю людської діяльності, яка ще з античних часів була тісно поєднана з етично-моральними вимогами, які отримали закріплення у деонтології (грец. *deontos* – належне та *logos* – вчення) – «специфічній лікарській моралі, де викладені суспільні вимоги до всіх медичних працівників» [8, с. 4].

Як справедливо відзначають вчені, «пізнати моральну суть та значення поняття «медична деонтологія» неможливо без її поглибленого вивчення. Поза її існуванням професійна поведінка та фахова діяльність лікаря втрачають свою доцільність, спрямованість професійного розвитку, оскільки в медичній деонтології виражені етичність професійного буття, ступінь розуміння фахівцями-медиками своїх обов'язків, професійних та моральних цінностей, механізмів реалізації їх у лікарській практичній діяльності» [15, с. 68], «саме деонтологія відобразила особливості вчення про належне при наданні медичної допомоги – історично першому виді професійної допомоги людині, яка страждає» [10, с. 18–19].

Результати дослідження та їх обговорення. Проблеми морально-етичної поведінки лікаря приділяли увагу вчені на всіх етапах історичного розвитку. За влучним висловлюванням вченої С. Хлестової, «уявлення про моральний обов'язок лікаря,

про виняткову важливість комплексу моральних, етичних питань у його професійній діяльності склалися за два тисячоліття до появи слова «деонтологія», а в середині 18 ст. саме медицина була підготовленою до того, щоб сприйняти методологічні концепції І. Бентама про обов'язок і належну поведінку фахівця» [15, с. 66].

Про те, що медична деонтологія зазнавала еволюції, свідчить значна кількість відомих пам'яток деонтологічного змісту. На думку П. Заблудовського, «різні культу (тотемізм), вірування виникли набагато пізніше, ніж первісна медицина, отже й літописні згадки про волхвів, віщунів, знахарів, «відунів» засвідчують існування лікувальної справи ще задовго до появи писемності» [12]. М. Думка, говорячи про працю лікарів, стверджував, що «їх діяльність – ровесниця первісної людини» [7, с. 9].

Слід зазначити, що первісна історія безіменна, вона не залишила нам ані імен, ані пам'ятних дат. Ми можемо лише гіпотетично стверджувати, що люди хворіли завжди, а значить і була потреба у лікуванні, наданні медичної допомоги хворим. Можна припустити, що саме у глибоку давнину формувалися морально-етичні норми щодо особистості лікаря. Образ ідеального лікаря вдосконалювався впродовж багатьох століть в залежності від рівня культури, релігії, політичного ладу, національних традицій, а також соціально-економічних і класових відносин.

Початком становлення етичної науки була найбільш відома і значуща для історії антична доба. Саме на цей час і припадає зародження «розвитку медичної етики в рабовласницький (догіппократівський) період, формуються загальні вимоги до підготовки і діяльності лікаря, до його особи, зовнішнього вигляду і внутрішнього світу» [11].

При ретроспективному аналізі розвитку медичної деонтології привертають увагу твори видатних лікарів і філософів Стародавнього Сходу. Зокрема ще у VI столітті до н. е. був складений давньоіндійський трактат Аюр-веда («Наука життя»). В одній із книг Аюр-веди сформульовані вимоги до лікаря: «Він повинен мати чисте жалісливе серце, правдивий характер, спокійний темперамент, відрізнятися найбільшою помірністю і чеснотою, постійним прагненням робити добро. Мова його повинна бути ніжна, ясна, приємна, правдива і обдумана. Лікар не повинен повідомляти відносно загрозливої передчасної смерті хворого, бо це може пошкодити йому. Лікар повинен бути м'яким, але, в той же час, рішучим, повинен підтримувати радісну надію на порятунок хворого. Лікар для хворого – батько, для здорового – друг» [9, с. 50–51].

Цікаві дані знаходимо у монографії дослідника історії медицини П. Полушкіна: «Для виховання

почуття обов'язку, моральних принципів в Стародавній Індії існували певні традиції при підготовці лікарів. Навчання лікарів здійснювалося спеціальними наставниками. На спеціальному ритуалі прийому в учні до лікаря наставник говорив: «Ти тепер залиш свої пристрасті, гнів, користолюбство, безумство, пихатість, гордість, заздрість, грубість, жарт, фальшивість, лінь і інші пороки поведінки...». На урочистій церемонії, присвяченій закінченню навчання, вчитель мистецтва лікування проголошував проповідь про моральний обов'язок лікаря. Вона приведена в трактаті Чаракасамхита: «Ви повинні всією душею прагнути до одужання хворого, не повинні зраджувати своїх хворих навіть ціною власного життя, не повинні пити, не повинні творити зло або мати злих товаришів, треба бути розсудливими і завжди прагнути удосконалювати свої знання. Коли ви йдете в будинок хворого, ви повинні направити свої слова, думки, розум і відчуття ні до чого іншого, окрім хворого і його лікування. Ні про що з того, що відбувається в будинку хворої людини, не потрібно говорити ...» [13, с. 13].

Цікавилися і захоплювалися медициною вчені Стародавньої Греції, де вперше була проголошена ідея всебічного гармонійного розвитку людини, яка сильна не лише тілом (як у Спарті), але й духом, тобто володіє багатьма моральними чеснотами, сильною волею тощо. Л.Фоменко відзначає, що «шанобливе ставлення давніх греків до лікарів зумовлене декількома факторами. По-перше, предметним самовизначенням медицини як незалежної науки та її місцем у системі грецької культури. По-друге, усвідомленням грецькою культурою важливості розвитку не тільки духовних здібностей людини, але й тілесних. По-третє, високою моральністю, освіченістю та професійною самовідданістю самих лікарів» [14, с. 123].

На етапі свого зародження антична медицина перебувала в тісній єдності з філософськими знаннями, так як багато філософів (Піфагор, Емпедокл, Демокріт, Арістотель та ін.) були одночасно і лікарями. Найбільш ранніми творами, які по праву можна вважати цінними першоджерелами медичних знань, є «Іліада» та «Одіссея». Зокрема в «Іліаді» маємо можливість прочитати про високу майстерність та оцінку праці лікаря: «Багатьох воїнів вартий один лікар умілий. Стрілу він вийме і рану присипле корінням цілющим» [5, с. 34].

Деонтологічні норми поведінки лікаря знайшли своє відображення у таких творах давньогрецького лікаря та філософа, основоположника античної медицини Гіппократа (460–377 рр. до н.е.), як: «Закон», «Про лікаря», «Клятва», «Про благопристойну поведінку», «Повчання»).

Гіппократ ще у III ст. до н.е. оформлював центральний принцип лікування – «Primum non nocere» («не нашкодь»), який не втратив своєї актуальності і нині. У праці «Про благопристойну поведінку» Гіппократ говорить не тільки про правила поведінки лікаря в суспільстві, але і про місце медицини в системі інших наук, наголошує на зв'язку медицини з філософією: «...адже лікар-філософ дорівнює Богові ... все, що шукається для мудрості, все це є і в медицині, а саме: презирство до грошей, сумлінність, скромність, простота в одязі, пошана, думка, рішучість, охайність, багатство думок, знання всього того, що корисно і необхідно для життя, огида до гріхів» [13, с. 28].

Енциклопедією медичних знань є його праця «Клятва», в якій автор вперше в історії медицини сформулював деонтологічні норми, яких повинен дотримуватись лікар під час виконання професійних обов'язків: «Клянуся ... виконувати чесно, відповідно до моїх сил і розуміння таку присягу й письмове зобов'язання: поважати особу, що навчила мене лікарського мистецтва нарівні з моїми батьками... Я спрямую режим хворих на їхню вигоду, відповідно до моїх сил і мого розуміння, утримаюся від заподіяння будь-якої шкоди і несправедливості» [5, с. 9]. Гіппократ один із перших назвав медицину мистецтвом. «У який би дім я не увійшов, – писав він, – я увійду туди на користь хворому, зрікаючись усього несправедливого та згубного... Гідно та справедливо буду проводити своє життя і своє мистецтво» [Там само].

У 1947 р. була прийнята «Женевська декларація» як сучасний варіант стародавньої «Клятви Гіппократа». Вона стала морально-етичною гарантією незалежності медичної професії від політичних режимів та ідеологічного диктату. Її аналог прийняли в СРСР лише в 1971 році [6, с. 51].

Праці Гіппократа витримали багатовікову перевірку і складають основу морального кодексу лікаря, так як у них «висвітлено вічні істини, котрі не може змінити час» [2, с. 165]. Як зазначає Васильєва, «історичні і соціальні умови, класові і державні інтереси епох, що змінювалися, багаторазово трансформували «Клятву», однак і сьогодні вона читається і сприймається як цілком сучасний, повний моральної сили документ. Знаменно, що учасники I Міжнародного конгресу з медичної етики та деонтології (Париж, 1969) визнали можливим доповнити її тільки одним реченням: «Клянуся навчатися все життя» ... хоча думки Гіппократа не в усьому сучасні, однак його гуманізм і широта поглядів на лікарську діяльність витримали багатовікову перевірку» [3, с. 60].

Медична думка Стародавнього Риму представлена іменами К. Галена і К. Цельса – послідовника-

ми деонтологічних принципів, сформульованих Гіппократом. Основоположника наукової медицини К. Галена турбувало моральне падіння лікарів Римської імперії. «Розум більшості лікарів, – писав він, – направлений не на науку, не на корисні рецепти; низьке користолюбство робить їх здатними на всякий вчинок, що обридає (шантаж). Між розбійниками і лікарями вся різниця в тому, що одні скоюють свої злочини в горах, а інші в Римі». Вчений був переконаний, що «жодній хорошій людині не властива заздрість до чого-небудь, адже вона створена для того, щоб всім допомагати і все покращувати» [13, с. 42].

Давньоримський учений-енциклопедист К. Цельс володів багатим практичним досвідом, був прекрасним оратором. У своїй праці «Про медицину» він висловлює свої погляди на доброчесного, високогуманного лікаря, розкриває суть лікарського мистецтва [13, с. 44].

Заключення. Медицина найбільш значущою для історії античної доби заклала могутній фундамент у розвиток медичної деонтології. Морально-етичні вимоги до лікарів, сформульовані вченими Стародавнього Сходу, Греції та Риму, і сьогодні відповідають тим викликам, які ставить суспільство до медичного працівника нової генерації.

References

1. Aleksyeyenko TF, Anishchenko VM, Ball HO, et al. *Bila knyha natsionalnoi osvity Ukrainy*. Za zah red akad VH Kremenya; NAPN Ukrainy. Kyiv: Inform systemy; 2010. 342 p. [Ukrainian]
2. Vagner EA. *Razdumya o vrachebnom dolge*. Perm: Permskoe kn izd-vo; 1986. 222 p. [Russian]
3. Vasilyeva MP. *Teoretichni osnovi deontologichnoyi pidgotovki pedagoga*: Dis. Dr. Sci. (Med.). Kharkiv, 2003. 430 p. [Ukrainian]
4. Vyekovshynina SV, Kulinichenko VL, Kovalenko NV. Suchasna medychna etyka: vid Hippokrata do bio-etyky. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2003; 5(37): 93-6. [Ukrainian]
5. Verkhatskyi SA, Zabludovskyi PYu. *Istoriya medytsyny: navch posib*. 4-te vyd, vypr i dopov. Kyiv: Vyshcha shkola; 1991. 431 p. [Ukrainian]
6. Hubin VD, Nekrasivka YeM. *Osnovy etyki: pidruch*. Moskva: FORUM YNFRA-M; 2005. 224 p. [Ukrainian]
7. Dumka MS. *Pro medytsynu skifiv (istoryko-medychne doslidzhennya)*. Kyiv: Derzhavne medychne vydavnytstvo URSR; 1960. 114 p. [Ukrainian]
8. Kovalova OM, Safarhalina-Kornilova NA, Herasymchuk NM. *Deontolohiya v medytsyni*: pidruch. Kharkiv; 2014. 258 p. [Ukrainian]
9. Kolisnyk-Humenyuk Yul. *Formuvannya profesiyno-etychnoi kultury maybutnikh fakhivtsiv u protsesi humanitarnoi pidhotovky v medychnykh koledzhakh*: monohrafiya. Lviv: «Kray»; 2013. 296 p. [Ukrainian]
10. Leonova AB. *Psikhodiagnostika funktsionalnykh sostoyaniy cheloveka*. Moskva: Izd-vo Mosk gos un-ta, 1984. 200 p. [Russian]
11. *Metodychni vkazivky dlya samostiynoi roboty studentiv pid chas pidhotovky do praktychnoho zanyattya*. Poltava: Vyshchyi derzhavnyi navchalnyi zaklad Ukrainy «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiya»; 2011. 20 p. [Ukrainian]
12. Novikov DO. Pravove rehulyuvannya pratsi osib u sferi medychnoi diyalnosti za chasiv Kyivskoi Rusi. *Zbirnyk naukovykh prats Kharkivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni HS Skovorody «PRAVO»*. 2012; 19: 73-7. [Ukrainian]
13. Polushkin PM. Posibnyk do vyvchennya kursu «Istoriya medytsyny». Donetsk: DNU; 2016. 242 p. Available from: http://repository.dnu.dp.ua:1100/upload/cd01488c10e047532387816735b53409Istoriya__medicini_1.PDF (data zvernennya 26 sichnya 2019). [Ukrainian]
14. Fomenko L. Fenomen likarya v antychnii filosofiyi. *Problemy humanitarnykh nauk. Seriya Filosofiya*. 2013; 31: 118-33. Available from: http://dspace.dp.ua/philos_gum/wp-content/uploads/2016/04/2013_12.pdf (data zvernennya 25 sichnya 2019). [Ukrainian]
15. Khlyestova SS. Shcho povynni znaty maybutni likari pro vytky medychnoi deontolohiyi. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2015; 3(120): 66-9. Available from: [scho-povinni-znati-maybutni-likari-pro-vitoki-medichnoyi-deontolohiyi.pdf](http://visnyk-povinni-znati-maybutni-likari-pro-vitoki-medichnoyi-deontolohiyi.pdf) (data zvernennya 28 sichnya 2019). [Ukrainian]

УДК 614.253+316.323.3

ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ЗАРОЖДЕНИЕ И РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕОНТОЛОГИИ В АНТИЧНЫЙ ПЕРИОД

Вербовская Р. И.

Резюме. В статье изложены результаты ретроспективного анализа эволюционного развития медицинской деонтологии в античные времена. Стержнем квалифицированной подготовки современного врача является не только получение профессиональных знаний и навыков, но и формирование его как личности с высоким деонтологическим потенциалом.

Проблеме морально-этического поведения врача уделяли внимание ученые на всех этапах исторического развития. Именно в глубокой древности формировались морально-этические нормы относительно личности врача. Образ идеального врача совершенствовался на протяжении многих веков в зависимости от уровня культуры, религии, политического строя, национальных традиций, а также социально-экономических и классовых отношений.

Морально-этические требования к врачам, сформулированные учеными Древнего Востока, Греции и Рима, и сегодня соответствуют тем вызовам, которые ставит общество к медицинскому работнику нового поколения. Формирование системы деонтологических знаний в рамках медицины произошло не случайно, ведь именно медицина является самой гуманной отраслью человеческой деятельности, которая еще с античных времен была тесно связана с нравственно-моральными требованиями, которые получили закрепление в деонтологии - «специфической лекарственной морали, где изложены общественные требования к всех медицинских работников».

Как справедливо отмечают ученые, «познать нравственную суть и значение понятия «медицинская деонтология» невозможно без ее углубленного изучения. Вне ее существованием профессиональное поведение и профессиональная деятельность врача теряют свою целесообразность, направленность профессионального развития, поскольку в медицинской деонтологии выражены этичность профессионального бытия, степень понимания специалистами-медиками своих обязанностей, профессиональных и моральных ценностей, механизмов реализации их во врачебной практической деятельности», «именно деонтология отразила особенности учения о должном при оказании медицинской помощи – исторически первом виде профессиональной помощи человеку страдающему».

Ключевые слова: деонтология, медицинская деонтология, этика, мораль, врач, античность.

UDC 614.253+316.323.3

Historical Background of Origin and Development of Medical Deontology in the Antique Period **Verbovska R. I.**

Abstract. Nowadays, the socioeconomic situation in Ukraine and the innovative processes that take place in the field of medicine put forward serious requirements for the training of future healthcare workers. Only a qualified physician, who represents a model of high moral personality and has an advanced scientific outlook, can successfully accomplish difficult tasks, set by the modern medical reforms.

Studying the essence of moral and ethical training of future doctors in medical institutions of higher education, it is impossible to accomplish this goal without studying its origins. The works of prominent physicians and philosophers from the Ancient East, Greece and Rome serve a rich source for contemporary research of the issue of medical deontology.

The core of the qualified training of a modern physician is not only the acquisition of professional knowledge and skills, but also formation a high deontological potential in this person.

In the White Book of National Education of Ukraine, special attention is paid to the "harmonious combination of humanitarian training with the professional formation of a future specialist, appeals to world culture, history, spiritual values, which all academic disciplines should penetrate. The basis of education is ideas of goodness, humanity, peace, mercy".

The fact that today deontology is organically interwoven with the professional activity of lawyers, educators, journalists, psychologists and representatives of many other professions testifies to its undeniable significance. Scientists (M. Dumka, V. Movchan, A. Feduschak, R. Chaikovsky, A. Chumak, etc.) called the medical deontology its primary historical source.

The problem of moral and ethical behaviour of the doctor was studied by scientists at all stages of historical development. According to the accurate statement of the scientist S. Khlesteva, "the notion of the moral duty of a doctor, the exceptional importance of a complex of moral and ethical issues in his professional activity, developed over two millennia before the word" deontology "came to light, and in the middle of the 18th century it was medicine that was prepared to accept the methodological concepts of I. Bentham on the duty and proper behaviour of the specialist".

The fact that medical deontology was the subject to evolution is evidenced by a large number of well-known monuments of deontological content. According to P. Zabłudowski, "various cults (totemism), beliefs arose much later than the original medicine, hence the chronicles of the magicians, soothsayers, healers, and "ounys" testify to the existence of a medical case long before the appearance of writing". M. Dumka, referring to the work of doctors, argued that "their activities are of the same age with the primitive man".

It should be noted that the original history is nameless; it did not leave us any names or memorable dates. We can only hypothetically state that people have always been ill, and hence there was a need for treatment, providing medical care to the sick. We can assume that it was in ancient times that moral and ethical norms were formed regarding the personality of the doctor. The image of an ideal doctor was improved for many centuries, depending on the level of culture, religion, political system, national traditions, as well as socio-economic and class relations.

The medicine of the most significant period of ancient times in the history laid the foundation for the development of medical deontology. Moral and ethical requirements for doctors formulated by the scientists of the Ancient East, Greece and Rome are still acute today and correspond to the challenges which the society throws down to a medical worker of a new generation.

Keywords: deontology, medical deontology, ethics, morality, physician, antiquity.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 30.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.242

УДК 37.093:616.314+611] – 043.5:378:005.6

Крамар С. Б., Горшкова А. Є.

ЗНАЧЕННЯ МІЖКАФЕДРАЛЬНОЇ ІНТЕГРАЦІЇ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ-СТОМАТОЛОГІВ У СВІТІ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ЗА МІЖНАРОДНИМИ СТАНДАРТАМИ ISO 9001:2015

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

kramar.svetlana2017@gmail.com

У статті висвітлюються питання якісної підготовки фахівців-стоматологів, розглядаються можливості інтеграції між теоретичними і клінічними кафедрами та засоби її реалізації. Міжнародний стандарт системи менеджменту якості ISO 9001:2015 пропонує систематизувати роботу професорсько-викладацького складу вищого навчального закладу відповідно до об'єктивізації оцінки атестаційної діяльності, стандартів атестації студентів і перевірки якості післядипломного навчання. Різноманітні форми роботи педагогів вузу із студентами розглядаються для поліпшення якості підготовки фахівця. Автори підкреслюють важливість урахування специфіки підготовки стоматологів на різних етапах роботи від планування до практичних заходів. Поглиблене викладання окремих тем, збільшення спеціальних тем на лекційних заняттях, участь практичних лікарів клінічних кафедр у роботі із студентами перших курсів, спільні наукові публікації теоретичних і клінічних кафедр та студентів молодших курсів дозволять впливати на поліпшення навчального процесу. Зустрічі студентів молодших курсів з фахівцями теоретичних факультетів і клініцистами, молодими вченими, студентами старших курсів будуть стимулювати першокурсників до вивчення теоретичних предметів, підвищувати їх мотивацію в оволодінні практичними навичками. Участь в студентських наукових конференціях сприятиме розвитку самонавчання студентів, розширенню їх світогляду, формуванню навичок публічної доповіді, самостійності, ініціативи в пошуку і розподілі знань, створення умов для гармонійного розвитку особистості студента.

Обговорення планування та організації навчального процесу для студентів стоматологів на міжкафедральних навчально-методичних засіданнях дозволить визначити найбільш актуальні теми, що вимагають більшої кількості навчальних годин.

Ключові слова: міжкафедральна інтеграція, якість підготовки, фахівці-стоматологи.

Вступ. Вимоги сьогодення до успішних фахівців в усьому світі зростають швидкими темпами: розвиток сучасних технологій, поява новітніх методів дослідження, інтеграція наук між собою та виникнення нанотехнологій підвищують вимоги до молоді, яка набуває ту чи іншу освіту. Впровадження системи менеджменту якості є стратегічним рішенням організації, яке може допомогти покращити її результативність і здібність незмінно постачати продукти і послуги, відповідно вимогам споживача та законодавчим та нормативним вимогам. На сучасному етапі розвитку вузівської підготовки фахівців найбільш важливе значення надається якості випускників спеціалістів. Система управління якістю за міжнародним стандартом ISO 9001:2015 передбачає плановану роботу професорсько-викладацького складу вузів у напрямку об'єктивізації оцінки атестаційних заходів, стандартизації оцінювання студентів та контролю якості підготовки випускників. Оцінка результативності роботи по якості підготовки продукту, який вуз випускає, передбачає ряд обов'язкових документів: дані задоволеності споживачів (анкети, звіти про аналіз задоволеності споживачів); перелік методів вимірювання, моніторингу та аналізу; журнали результатів перевірки якості знань, навичок та вмінь студентів (журнали викладачів, індивідуальні плани практичної підготовки, результати сесії); результати складання іспитів КРОК-1 та КРОК-2. Система управління якістю також передбачає перелік критеріїв результативності процесів підготовки [1] серед них – абсолютна успішність та якісна успішність студентів, які добре знайомі та часто використовуються для аналізу оцінки підготовки студентів. Але ISO додає ще два способи оцінки якості – це критерії контролю та критерії результативності, як можуть допомогти кафедрам об'єктивно оцінити заходи їх роботи. Система ISO підкреслює, що випуск якісного продукту це відповідальність усього колективу і кожного працівника окремо. Підготовка кваліфікованого фахівця у вищій школі виглядає як

поетапний, покроковий процес. Теоретичні кафедри приймають абітурієнтів та розпочинають їх підготовку. Від зусиль кафедр початкових курсів залежить якість продукту, який отримають клініко-теоретичні кафедри, а в подальшому кафедри клінічного профілю. Таким чином виникає потреба в координації зусиль кафедр різного рівня підготовки. «Учитывая современные тенденции развития образования, влекущие за собой рост требований к квалификации и компетенциям специалистов, профессионально-психологическая подготовленность будущего врача и профессионально-педагогическая компетентность самих преподавателей вуза являются залогом высокого качества медицинских услуг. Поэтому межкафедральную интеграцию можно рассматривать как главное условие выполнения этих задач – повышение качества медицинского образования, обеспечиваемое внедрением новых форм обучения и информационных технологий» [3].

Основна частина. Міжкафедральна інтеграція завжди займала важливе місце у підготовці якісних фахівців [2]. Підготовка фахівців-стоматологів вирізняється деякою специфікою. Теоретичні кафедри, які працюють із студентами першого-другого курсів, такі як анатомія людини, гістологія, кафедра мовної підготовки та латинської мови приділяють поглиблену увагу окремим спеціальним темам, які важливі для підготовки стоматологів. Для підготовки студентів стоматологічного факультету на усіх кафедрах початкових курсів існують окремі робочі програми, які затверджені на рівні ЦМК ДЗ «ДМА МОЗ України», робочі плани, навчальні посібники та навчально-методичні розробки. Планування та організація навчального процесу для студентів стоматологів потребує обговорення на міжкафедральних методичних засіданнях для з'ясування тем, які найбільш актуальні, яким потрібно приділити більшу кількість навчальних годин. Наприклад, тема «Розвиток та будова зубів» розглядаються як на кафедрі анатомії людини, так і на кафедрі гістології. Кафедра мовної підготовки може поглиблено надавати термінологію за цією темою. Клінічні аспекти морфології зубів, такі як клінічна коронка, клінічний корінь, сучасні класифікації дентину, визначення періодонту та пародонту, сучасні записи формули зубів це теми, які виносяться на обговорення на лекційних заняттях з анатомії людини. Теми лекційних занять з анатомії людини «Розвиток зябрових дуг. Похідні зябрових дуг. Розвиток черепа в онтогенезі. Аномалії розвитку черепа», «Розвиток головного відділу зародка. Вади та аномалії розвитку голови», «Анатомія зубо-щелепного апарату людини», «Анатомічна характеристика черепних нервів», «Розвиток серця та

артеріальних судин голови та шиї. Особливості кровопостачання голови та шиї» викликають зацікавленість студентів-стоматологів, обговорення між лектором та слухачами в процесі заняття та будують теоретичну базу для майбутніх фахівців. Але необхідно показати клінічну актуальність цих знань. Зацікавленість молоді в опануванні теоретичних наук можуть підтримати клінічні стоматологічні кафедри. Спільні засідання студентських наукових товариств теоретичних кафедр та колег клініцистів, молодих вчених, студентів старших курсів будуть спонукати «першачків» більш наполегливо працювати над теоретичними дисциплінами, підвищати їх вмотивованість в опануванні теоретичних знань. Участь у студентських наукових конференціях сприяє розвитку самостійності студента, розвиває світогляд, дає навички публічних виступів, вчить студентів крок за кроком оволодівати різними рівнями своєї освіти, самостійності та ініціативи у пошуку та набутті знань, створенні умов для гармонійного розвитку особистості студента зацікавленою та вмотивовує студента.

З метою закріплення та поглиблення їх знань, професійних умінь та навичок; сприяння формуванню у студентів практичної зацікавленості опрацювання та засвоєння навчального матеріалу є сенс разом з клінічними кафедрами планувати індивідуальну роботу студентів молодших курсів з урахуванням їх підготовки та можливостей. Це можуть бути виготовлення препаратів зубів з різних сучасних матеріалів, або макетів щелеп з контрофорсами та інші цікаві практичні роботи. Виконання індивідуальних завдань з навчальних дисциплін сприяють розвитку у студентів мотивації до навчання й поглибленню професійних наукових і практичних інтересів студентів, сприяють формуванню професійних якостей, розвитку знань, умінь та навичок майбутніх фахівців.

Сприяють формуванню у студентів культури розумової праці і спільні публікації з фахівцями теоретичних і клінічних кафедр, огляд сучасної наукової літератури, пошук інформаційних джерел за темою статті, аналіз інформаційних джерел це той невеликий перелік роботи, яку може виконати студент під керівництвом фахівця [4]. Опанування навичок роботи з літературою є важливим моментом для подальшої самоосвіти. Визначення з важливістю класифікації інформації, з її послідовним переказом стане в нагоді при роботі з пацієнтами та колегами.

Заключення. Міжкафедральна інтеграція надає можливість поліпшення навчального процесу та впливає на якість підготовки фахівців-стоматологів. Потрібно розвивати та застосовувати між кафедральну інтеграцію в наступних напрямках:

- міжкафедральні методичні засідання для планування та обговорення тем, спеціальних для студентів стоматологів;
- міжкафедральні засідання студентських наукових товариств теоретичних та клінічних кафедр;
- спільні наукові публікації студентів молодших курсів та фахівців теоретичних та клінічних кафедр;

- планування та виконання індивідуальної роботи студентів молодших курсів разом з викладачами теоретичних і клінічних кафедр;
- участь у студентських наукових та науко-практичних конференціях.

Перспективи подальших досліджень - спільними зусиллями кафедр підвищити мотивацію студентів для засвоєння теоретичної бази клінічних дисциплін.

References

1. Systema upravlinnya yakistyu za mizhnarodnymy standartamy ISO 9001:2015. Available from: <http://khoda.gov.ua/image/catalog/files/%209001.pdf>
2. Kuzmynskyy AI. *Pedagogyka vyshchoyi shkoly*. Navch posib. K: Znannya; 2005. 486 p.
3. Danylyna TF, Fomya TK, Kolesova TV, Naumova VN, Derevyanchenko SP, Denysenko LN, Zhydovynov AV. Mezkhafedralnaya yntegratsyya kak ynstrument osvoenyia zarubezhnymy studentamy professyonalnykh navykov po stomatologyy. *Sovremennye problemy nauky y obrazovanyia*. M; 2015. № 4. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20416>
4. Prykhodko VV. *Strategiya reformy natsionalnoyi vyshchoyi shkoly*: Monografiya. Dnipropetrovsk: Zhurfond; 2014. 460 p.

УДК 37.093:616.314+611] – 043.5:378:005.6

ЗНАЧЕНИЕ МЕЖКАФЕДРАЛЬНОЙ ИНТЕГРАЦИИ В ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ-СТОМАТОЛОГОВ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ПО МЕЖДУНАРОДНЫМ СТАНДАРТАМ ISO 9001:2015

Крамар С. Б., Горшкова А. Е.

Резюме. В статье освещаются вопросы качества подготовки специалистов-стоматологов, рассматриваются возможности интеграции между теоретическими и клиническими кафедрами и способы ее реализации. Международный стандарт системы менеджмента качества ISO 9001:2015 предлагает систематизировать работу профессорско-преподавательского состава высшего учебного заведения в соответствии с объективизацией оценки аттестационной деятельности, стандартов аттестации студентов и проверки качества последипломного обучения. Разнообразные формы работы педагогов вуза со студентами рассматриваются для повышения качества подготовки специалистов. Авторы подчеркивают необходимость учитывать специфику подготовки стоматологов на разных этапах работы от планирования до практических мероприятий. Углубленное изложение отдельных тем, увеличение специальных тем на лекционных занятиях, участие практических врачей клинических кафедр в работе со студентами первых курсов, совместные научные публикации теоретических и клинических кафедр и студентов младших курсов позволят влиять на улучшение учебного процесса. Встречи студентов младших курсов со специалистами теоретических факультетов и клиницистами, молодыми учеными, студентами старших курсов будут стимулировать первокурсников к изучению теоретических предметов, повышать их мотивацию в овладении практическими навыками. Участие в студенческих научных конференциях будет способствовать развитию самообучения студентов, расширению их мировоззрения, формированию навыков публичного доклада, самостоятельности, инициативе в поиске и распределении знаний, созданию условий для гармоничного развития личности студента.

Обсуждение планирования и организации учебного процесса для студентов стоматологов на межкафедральных учебно-методических заседаниях позволит определить наиболее актуальные темы, требующие большего количества учебных часов.

Ключевые слова: межкафедральная интеграция, качество подготовки, специалисты-стоматологи.

UDC 37.093:616.314+611] – 043.5:378:005.6

The Importance of Inter-Department Integration for Training Dental Professionals according to the International Standards of Quality Management System ISO 9001: 2015

Kramar S. B., Horshkova A. E.

Abstract. The article considers the quality issues of dental specialists training, possibilities of integration between theoretical and clinical departments and ways of its implementation.

The international standard ISO 9001:2015 quality management system proposes systematic work of the higher educational establishment academic staff according to objectification of the certification activities assessment, grading standards of students and quality check-up of post-graduate training. Different forms of high school teachers' work with students are considered to improve specialists training quality. Authors emphasize the necessity to take into consideration the specificity of dentists training on different stages of work from planning to practical activities. Detailed covering of certain themes, expanding specific themes during lectures, clinical department practitioners' work with first year students, joint scientific publications of theoretical and clinical departments and junior students allow influencing on improvement of the academic process. Clinical dental departments can support youth interest in mastering the theoretical sciences.

The meetings of student scientific societies with specialists from theoretical departments and clinicians, young scientists, senior students will stimulate first-year students to work harder at theoretical subjects, increase their motivation in mastering of theoretical knowledge. Participating in student scientific conferences will develop students self-studying, widen their world view will give public report skills, learn students to gain different levels of their education step by step, independence, initiative in search and deposition of knowledge, create conditions for harmonic development of student personality.

The planning and organization of the educational process for students of dentistry needs to be discussed at inter-departmental methodological meetings to find out the topics that are most relevant, which require a greater amount of study hours. For example, the topic "Development and structure of teeth" is taught by both the Department of Human Anatomy, and the Department of Histology.

It is necessary to plan individual work for junior students taking into consideration their preparation and abilities together with clinical departments in order to consolidate and deepen students knowledge, professional skills and abilities to form practical interest in mastering and gaining of teaching material in students. For example, it can be making teeth preparations of different modern materials or either jaw models with buttresses or other interesting practical work. Fulfilling individual tasks on academic subject will stimulate the development of student motivation to their study and deepening professional scientific and practical student interest, it will also form professional skills, knowledge, abilities of future specialists.

The inter-department integration stimulates forming the intellectual culture work in students and joint publications with specialists of the theoretical and clinical department. Review of modern scientific literature, search for information sources on the article subject, information sources analysis are a short list of works that a student can do under supervising of a specialist. Mastering the literature review is important for further for self-education. It is necessary to determine the importance of information classification, its consequent presentation that will be useful for working with patients and colleagues.

Keywords: inter-department integration, quality of training, dental specialists.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 25.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.246

УДК 611:811.124-021.44:378:005.6:614.253.4

Крамар С. Б.¹, Назарова Д. И.², Филипенко В. В.²

РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ЛАТИНСКОГО ЯЗЫКА В ПОДГОТОВКЕ УСПЕШНОГО СПЕЦИАЛИСТА В МЕДИЦИНСКОМ ЗВО

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр, Украина

²Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины, Украина

kramar.svetlana2017@gmail.com

В статье рассматриваются вопросы усовершенствования подготовки специалистов медицинского профиля. Авторы подчеркивают значение кафедр начальных курсов в подготовке отечественных и иностранных студентов для их дальнейшего обучения на клиничко-теоретических и клинических кафедрах. В статье рассматривается значение межкафедральной интеграции для достижения поставленных целей: подготовка качественного специалиста. Латинский язык, как одна из первых дисциплин, которая в дальнейшем обеспечит введение студентов начальных курсов в изучение специализированных предметов, должна взаимодействовать с базовыми теоретическими дисциплинами, такими как анатомия человека и гистология.

Базовые теоретические кафедры создают основу для системы медицинских знаний и готовят студентов к адаптации на клинических кафедрах. Знание системной анатомии необходимо для обучения на кафедре топографической и клинической анатомии. Нынешний уровень обучения человека перешел на субклеточный уровень, поскольку базовые гистологические знания применимы на любом клиническом факультете университета. Основы медицинской терминологии присутствуют на всех теоретических факультетах, но основная работа по разработке медицинской терминологии осуществляется кафедрой языковой подготовки.

Основная задача эффективного преподавания иностранного языка – найти наиболее рациональные подходы к овладению грамматическими навыками, обеспечивающими речевую деятельность. Необходимо учитывать современные тенденции развития образования, которые влекут за собой повышение требований к квалификации и компетенциям специалистов.

Знание специализированной медицинской терминологии обеспечивает профессиональную терминологическую грамотность медицинского специалиста. Поэтому особое внимание следует уделять профессиональной и психологической подготовке будущего доктора, а также профессио-

нальной и педагогической компетентности самих преподавателей университета, которые являются ключевыми факторами высокого качества медицинских услуг.

Ключевые слова: латинский язык, анатомия человека, успеваемость студентов в медицинском вузе.

Введение. В соответствии с политикой медицинских вузов Украины в сфере качества по международным стандартам ISO 9001:2015 осуществление качественной подготовки компетентных специалистов для отрасли здравоохранения это первоочередная задача для профессорско-преподавательского состава сотрудников мединституты [4]. Качественная подготовка студента, как выпускаемого продукта, необходима как кафедрам старших курсов, так и клиникам, в которые эти специалисты придут работать. Базовые теоретические кафедры дают основу системы медицинских знаний и готовят студента к адаптации на клинических кафедрах. Знания системной анатомии необходимо для обучения на кафедре топографической и клинической анатомии. Сегодняшний уровень изучения человека перешел на субклеточный уровень, потому базовые гистологические знания применимы на любой клинической кафедре вуза. Основы медицинской терминологии присутствуют на всех теоретических кафедрах, но основную работу по освоению студентами медицинской терминологии проводит кафедра языковой подготовки. Знание специальной медицинской терминологии обеспечивает профессиональную терминологическую грамотность специалиста-медика. Особый интерес вызывает изучение анатомо-гистологической лексики, так как анатомические термины изучаются на латинском языке на занятиях по анатомии и на занятиях по латинскому языку на первом курсе. Это позволяет студентам использовать приобретенные теоретические знания на практике (т.е. на занятии по анатомии), а именно правильно читать, узнавать и понимать, конструировать, переводить

анатомо-гистологические термины. Использование латинской фармацевтической и клинической терминологии затруднено, так как углубленное изучение специализированных предметов начинается с третьего курса, следовательно, студенты первых курсов испытывают недостаток знаний по этим специальностям. Необходимо учитывать современные тенденции развития образования, которые влекут за собой рост требований к квалификации и компетенциям специалистов. Поэтому особое внимание необходимо обратить на профессионально-психологическую подготовку будущего врача и профессионально-педагогическую компетентность самих преподавателей вуза, которые выступают залогом высокого качества медицинских услуг. Главным условием для выполнения поставленных задач является межкафедральная интеграция, которая приведет к повышению качества медицинского образования, обеспечиваемая внедрением новых форм обучения и информационных технологий [3].

Основная часть. Известно, что латинский язык не является средством общения, он лишь выполняет информационную функцию, с помощью которой понимаются и называются гистолого-анатомические термины. На занятиях по латинскому языку внимание студентов сосредоточено на чтении, правильном ударении, написании, понимании, конструировании словосочетаний, изучении терминологических элементов греческого и латинского происхождения, переводе терминов.

Для студентов первого курса большую проблему составляет анатомическая медицинская терминология в связи с тем, что на первых же практических занятиях по анатомии они уже сталкиваются с основными латинскими терминами, в то время как у них не было еще ни одного занятия по латинскому языку. Через полтора – два месяца у большинства студентов эта проблема устраняется, но на первых занятиях преподаватели – анатомы вынуждены разъяснять запоминание терминов и контролировать знание латинской терминологии. Большую помощь на первых порах в освоении латинского языка оказывает международная анатомическая номенклатура, которая содержит все термины по разделам анатомии, а также имеет разделы: общая терминология, основные части тела. С точки зрения анатомии важно не только понимание терминов, а и умение ими пользоваться на практике (запомнить и правильно рассказать на английском и латинском языках о строении, расположении органа, его функции), знать греческие дублеты к некоторым латинским анатомическим терминам. Имея определенный словарный запас, полученный на занятиях по латинскому языку, студенты могут

конкретизировать и уточнить значение и варианты использования терминов в анатомических текстах.

Общая цель, как преподавателя анатомии, так и преподавателя по латинскому языку, научить студентов эффективным способам запоминания терминов. На начальном этапе, из всех видов речевой деятельности (аудирование, говорение, чтение, письмо), на наш взгляд, значительное внимание мы уделяем таким видам речевой деятельности, как чтение и аудирование (восприятие слова на слух). Формирование практических навыков и умений достигается выполнением тренировочных упражнений. Преподаватель должен помочь студентом снизить уровень дискомфорта, который возникает во время выполнения упражнений на отработку навыков чтения. Некоторые взрослые учащиеся чувствуют неловкость и стеснительность, если не получается быстро прочитать латинские слова. Помимо традиционных методов обучения, мы используем игру как метод привлечения студентов к отработке различных навыков, например, таких как чтение. Преподаватель: представьте себе, что вы не взрослые люди, а мальчики и девочки 5–6 лет. Вспомните себя в этом возрасте, когда вы пошли в школу и начали учиться читать на родном языке. Такая игра позволяет рутинную работу сделать более веселой и эмоциональной, расслабиться, комфортно чувствовать себя друг с другом, быть уверенными в себе, поддерживает интерес студентов к обучению.

Во время выполнения упражнений на отработку навыков чтения студентам не понятны некоторые анатомические термины, например, *cerebellum* – мозжечок, англ. *cerebellum*; *mesenterium* – брыжейка, англ. *mesentery*; *ossygeus* – копчиковый, англ. *ossygeal*; *cochlea* – улитка, англ. *cochlea*. Недостаточно просто перевести термины с латинского на английский язык, так как для большинства иностранных студентов-медиков английский язык, на котором ведется обучение, не является родным, и уровень знания которого не всегда позволяет адекватно воспринимать объяснение такого сложного предмета как анатомия.

Поэтому использование метода зрительной наглядности на занятиях латинского языка значительно облегчит понимание и запоминание терминов. Традиционными средствами являются учебно-методические материалы (карточки, учебники, энциклопедии), в которых материал подается в текстовом и графическом форматах. Наличие в текстах фото, рисунков, таблиц, схем способствует лучшему пониманию студентами анатомической терминологии.

Сегодня почти каждый студент имеет мгновенный доступ к мобильным ресурсам. Использование

информационно-компьютерных технологий позволяет увеличить возможность непроизвольного запоминания материала, мобилизует активность студентов, так как у студентов появляется интерес. А умение заинтересовать студента является одной из основных проблем преподавания.

Из интернет-ресурсов (электронных книг и учебников, пособий, атласов по анатомии) студенты могут получать любую необходимую информацию по теме. А использование электронных словарей удобно при необходимости перевода. Однако неограниченное количество информации при наличии свободного доступа к этой информации является огромным отвлекающим фактором. Задача преподавателя в такой ситуации четко направлять работу студентов.

Более предпочтительно, на наш взгляд, использование проектора (преподаватель самостоятельно меняет слайды, устанавливает время показа изображения, изображение появляется на экране только тогда, когда это необходимо) или карточек с рисунками. Это не позволяет студентам переходить по ссылкам из одних текстовых фрагментов в другие, отвлекаясь от цели занятия.

Особенное значение сотрудничество между кафедрами имеет для адаптации иностранных студентов разных форм обучения. Основная задача эффективного обучения иностранному языку заключается в том, чтобы найти наиболее рациональные подходы в овладении грамматическими навыками, обеспечивающими речевую деятельность [1]. Как известно, латинский язык является исторической основой французского языка, поэтому освоение латинской терминологии на самых первых этапах обучения облегчит восприятие материала данными студентами. Иностранные студенты русскоговорящей формы обучения очень сложно адаптируются к преподаванию на не родном языке. А вот латинскую терминологию воспринимают намного легче и быстрее. Наши наблюдения показывают, что самое сложное для иностран-

ных студентов при изучении анатомии – это восприятие на слух речи преподавателя, насыщенной греко-латинскими терминами. Аудирование – это сложный процесс восприятия, понимания и переработки информации. Из всех видов речевой деятельности навыки восприятия на слух наименее развиты. Такой вид деятельности требует приложения значительных усилий со стороны слушателя. Использование преподавателем анатомии зрительной наглядности во время объяснения материала позитивно влияет на процесс понимания речи преподавателя. Но для наиболее эффективного процесса усвоения студент должен владеть лингвистическими составляющими, которые предполагают рефлексивную оценку этой информации во внутренней речи [2]. Знание грамматики, а именно, правило согласования прилагательных с существительными в латинском языке в отличие от английского, русского или украинского языках. В латинской анатомической терминологии прилагательные всегда стоят после существительных, которые они определяют. Например: *collum anatomicum* – анатомическая шейка, англ. *anatomical cervix*; *protuberantia externa* – наружный выступ, англ. *external protuberance*; *nervus vagus* – блуждающий нерв, англ. *vagus nerve*. Студентами должны быть проработаны упражнения, которые направлены на развитие фонематического слуха и механизма внутреннего проговаривания.

Заключение. Владение определенным словарным запасом, умение читать и распознавать на слух латинские анатомические термины позитивно влияет на процесс обучения и позволяет лучше ориентироваться в огромном количестве специальных терминов на двух языках. Сотрудничество преподавателей разных дисциплин может дать хороший результат – улучшение уровня образования иностранных студентов. Межкафедральная интеграция является эффективным способом улучшения работы преподавателей для подготовки высококвалифицированных специалистов.

References

1. *Akademicheskaya adaptatsiya obrazovatelnykh migrantov strane obucheniya*. Kollektivnaya monografiya pod redaktsiei NI Ushakovoy, Kharkov; 2017. 247 p. [Russian]
2. Kuzminskiy AI. *Pedagogika vishchoyi shkoli*: Navch posibnik. K: Znannya; 2005. 486 p. [Ukrainian]
3. Danilina TF, Fomina TK, Kolesova TV, Naumova VN, Derevyanchenko SP, Denisenko LN, et al. *Mezhkafedralnaya integratsiya kak instrument osvoeniya zarubezhnyimi studentami professionalnykh navykov po stomatologii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4. Available from: <https://www.science-education.ru/pdf/2015/4/7.pdf> [Russian]
4. *Systema upravlinnya yakistyu za mizhnarodnymy standartamy ISO 9001:2015*. 2016. 22 p. Available from: <http://khoda.gov.ua/image/catalog/files/%209001.pdf> [Ukrainian]

УДК 611:811.124-021.44:378:005.6:614.253.4

**РОЛЬ І ЗНАЧЕННЯ ЛАТИНСЬКОЇ МОВИ У ПІДГОТОВЦІ
УСПІШНОГО СПЕЦІАЛІСТА У МЕДИЧНОМУ ЗВО****Крамар С. Б., Назарова Д. І., Філіпенко В. В.**

Резюме. У статті розглядаються питання удосконалення підготовки фахівців медичного профілю. Автори підкреслюють важливе значення кафедр початкових курсів у підготовці вітчизняних та іноземних студентів для їх подальшого навчання на клініко-теоретичних та клінічних кафедрах. У статті розглядається значення міжкафедральної інтеграції для досягнення поставлених цілей: підготовка якісного фахівця. Латинська мова, як одна із перших дисциплін, яка у подальшому забезпечить вступ студентів початкових курсів до вивчення спеціалізованих предметів, повинна інтегрувати з базовими теоретичними дисциплінами, такими як анатомія людини та гістологія.

Базові теоретичні кафедри створюють основу для системи медичних знань і готують студентів до адаптації на клінічних кафедрах. Знання системної анатомії необхідно для навчання на кафедрі топографічної та клінічної анатомії. Нинішній рівень навчання людини перейшов на субклітинний рівень, оскільки базові гістологічні знання можуть застосовуватися на будь-якому клінічному факультеті університету. Основи медичної термінології присутні на всіх теоретичних факультетах, але основна робота по розробці медичної термінології здійснюється кафедрою мовної підготовки.

Основне завдання ефективного викладання іноземної мови – знайти найбільш раціональні підходи до оволодіння граматичними навичками, що забезпечують мовну діяльність. Необхідно враховувати сучасні тенденції розвитку освіти, які тягнуть за собою підвищення вимог до кваліфікації і компетенції фахівців.

Знання спеціалізованої медичної термінології забезпечує професійну термінологічну грамотність медичного фахівця. Тому особливу увагу слід приділяти професійній та психологічній підготовці майбутнього лікаря, а також професійній та педагогічній компетентності самих викладачів університету, які є ключовими факторами високої якості медичних послуг.

Ключові слова: латинська мова, анатомія людини, успішність студентів у медичному ЗВО.

UDC 611:811.124-021.44:378:005.6:614.253.4

**The Role and Value of the Latin Language
in Preparing Successful Medical Specialists****Kramar S. B., Nazarova D. I., Filipenko V. V.**

Abstract. The article deals with the issues of improving the training of medical specialists. The authors emphasize the importance of the departments of elementary courses in the preparation of domestic and foreign students for their further education in theoretical and clinical departments.

The article discusses the importance of inter-departmental integration for achieving the goals set: training a high-quality specialist. The Latin language, as one of the first disciplines, which will further ensure the introduction to the study of specialized subjects, should interact with basic theoretical disciplines, such as human anatomy and histology.

Basic theoretical departments provide the grounds for the system of medical knowledge and prepare students for adaptation in clinical departments. Knowledge of systemic anatomy is necessary for training at the department of topographic and clinical anatomy. The current level of studying a person has moved to the sub-cellular level, because basic histological knowledge is applicable at any clinical department of the university. Fundamentals of medical terminology are present in all theoretical departments, but the main work on the development of medical terminology is carried out by the department of language training.

Knowledge of specialized medical terminology provides professional terminological literacy of a medical specialist. The particular interest lies the study of anatomical and histological vocabulary, since anatomical terms are studied in Latin in anatomy classes and in the first year Latin language classes. This allows students to use acquired theoretical knowledge in practice (i.e., in anatomy class), namely, to correctly read, learn and understand, construct, translate anatomical and histological terms. The overall goal, both of the anatomy teacher and the Latin language teacher, is to teach students effective ways to memorize terms. At the initial stage, from all types of speech activity (listening, speaking, reading, writing), in our opinion, we pay considerable attention to such types of speech activity as reading and listening (word perception by ear). Formation of practical skills and abilities is achieved by performing training exercises. The teacher should help the student to reduce the level of discomfort that occurs during the implementation of exercises to develop reading skills. The use of Latin pharmaceutical and clinical terminology is difficult, since in-depth study of specialized subjects

begins on the third year, therefore, first-year students' lack of knowledge in these subjects. It is particular important that the departments should cooperate for the adaptation of foreign students to different forms of education. The main task of effectively teaching a foreign language is to find the most rational approaches to mastering grammatical skills that ensure speech activity. It is necessary to take into account modern trends in the development of education, which entail an increase in the requirements for the qualifications and competencies of specialists.

Therefore, special attention should be paid to the professional and psychological preparation of the future doctor as well as to the professional and pedagogical competence of the university teachers themselves, who are the key factors to high quality medical services.

Keywords: Latin, human anatomy, student performance in a medical university.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS04.02.251

УДК 57.086.13:615.361:615.451.1:618.46

*Боброва О. М., Рєпіна С. В., Нарожний С. В.,
Нардід О. А., Розанова К. Д.*

ВПЛИВ ЗАМОРОЖУВАННЯ-ВІДІГРІВАННЯ ПЛАЦЕНТИ НА БІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ ЇЇ ЕКСТРАКТІВ

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

helen.bobrova.77@gmail.com,

repina.svetlana@gmail.com

Екстракти плаценти, отримані різними методами, широко використовуються в практичній медицині. У той же час тривають експериментальні і клінічні дослідження терапевтичної ефективності екстрактів плаценти по відношенню до різних патологій, включаючи запальні захворювання, остеоартрит, хронічний біль, ішемічне пошкодження головного мозку, пошкодження печінки і т. ін. Кріогенні технології можуть бути використані для розширення перспектив клінічного застосування екстрактів плаценти. Однак низькотемпературний вплив на екстракти властивостей їх терапевтичної ефективності вивчено недостатньо.

У роботі досліджено вплив заморожування-відігрівання плаценти на здатність її водно-сольових екстрактів та їх фракцій підвищувати термостабільність еритроцитів, що є показником протизапальної активності. Екстракти одержували зі свіжоотриманих, а також заморожених до -20°C і -196°C та відігрітих плацент людини. Окремі фракції одержували за допомогою гел'хроматографії. Термостабільність еритроцитів оцінювали за рівнем термогемолізу, станом цитозолі та бар'єрною функцією мембрани еритроцитів.

Встановлено, що заморожування плаценти до -20°C і -196°C не призводило до втрати здатності екстрактів і їх окремих фракцій знижувати термогемоліз еритроцитів. Найбільш ефективно підвищували терморезистентність клітин фракції з молекулярної масою < 4 кДа і 12–20 кДа. Методом електронного парамагнітного резонанса спінових зондів виявлено зниження швидкості порушення бар'єрних властивостей мембрани еритроцитів при $+55^{\circ}\text{C}$ та модифікування стану цитозолі в області

$(40\div 50)^{\circ}\text{C}$ після попереднього інкубування з екстрактами зі свіжоотриманої і замороженої-відігрітої плаценти.

Отримані результати свідчать про те, що кріоконсервування плаценти є перспективним підходом, щоб мати зразки плаценти у зручний для цього час. Але вплив тривалого низькотемпературного зберігання на біологічну активність компонентів плаценти потрібно вивчати додатково.

Ключові слова: водно-сольовий екстракт, плацента людини, заморожування-відігрівання, термогемоліз еритроцитів, мікров'язкість цитозолі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу кріобіофізики ІПКіК НАН України «Вплив кріоконсервування плаценти та її водно-сольових екстрактів на антиоксидантну та протизапальну дію екстрактів», № держ. реєстрації 0116U003491. Автори є співвиконавцями теми.

Вступ. Застосування низьких температур забезпечує зберігання високої життєздатності об'єктів, в тому числі клітин і тканин фетоплацентарного походження [1]. Плацента – унікальна скарбниця, яка містить практично всі біологічні речовини, що синтезуються в організмі людини, склад і концентрація яких є характерними саме для періоду внутрішньоутробного розвитку людини і, надалі, обумовлюють їх позитивну дію при лікуванні захворювань різного ґенезу [2]. Екстракти плаценти людини (ЕПЛ), які мають широкий спектр протеїнів, пептидів, мінералів, амінокислот, стероїдних гормонів тощо, також знайшли широке використання у

медичній галузі [3]. Дослідження впливу низьких температур на біологічно-активні речовини водно-сольових екстрактів плаценти проводилися [4], проте це питання вивчено недостатньо.

Використання екстрактів плаценти у клініці багато в чому обумовлено їх протизапальними властивостями. З іншого боку, як було встановлено у ранніх дослідженнях [5], протизапальна активність традиційних лікарських препаратів, що виявляється на рівні організму, корелює з їх здатністю знижувати термогемоліз еритроцитів. Виявлено, що рівень термогемолізу еритроцитів знижується, а їх загальна термостабільність підвищується під впливом групи ліків, водних екстрактів різноманітних трав та природних біоактивних сполук, що мають протизапальну, протиревматоїдну, протиартритну та анагетичну дії [5-8]. Тому цілком обґрунтовані дослідження впливу ЕПЛ та їх окремих фракцій на поведінку еритроцитів у зоні гіпертермічних температур, що дозволить оцінити активність екстрактів плаценти у якості протизапальних речовин.

Мета роботи – вивчити вплив заморожування-відігрівання плаценти на здатність її екстрактів підвищувати термостабільність еритроцитів, що є показником протизапальної активності.

Матеріал та методи досліджень. Водно-сольові екстракти одержували з плацент від здорових породіль з їх інформованої згоди. Фрагменти свіжоотриманих плацент заморожували у пластикових пакетах до -196°C (у рідкому азоті) або до -20°C (у морозильній камері). Відігрівання здійснювали на водяній бані при 37°C . Відмивали у 6-кратному об'ємі фізіологічного розчину. Екстракти плаценти людини (ЕПЛ), як зі свіжоотриманих плацент, так і з їх заморожених-відігрітих фрагментів, одержували, як описано нами раніш [4]. Окремі фракції ЕПЛ отримували за допомогою гель-хроматографії.

Еритроцити одержували з цільної донорської крові (чоловіча II+), яку заготовляли на консерванті «Глюгіцир» у Харківському обласному центрі служби крові. Для видалення плазми і лейкоцитів кров центрифугували 5 хвилин при 1500g. Осад еритроцитів тричі відмивали фосфатно-сольовим буфером (150 мМ NaCl, 5 мМ фосфатний буфер, pH 7.4) (ФСБ) для подальших досліджень. Для дослідження термогемолізу відмиті еритроцити ресуспендували ФСБ (1:1 за об'ємом), інкубували з цільним ЕПЛ або його фракціями протягом 1 год. Еритроцити відмивали від ЕПЛ та фракцій, ресуспендували і піддавали гіпертермії (20 хв. у регульованому водному термостаті при 55°C) [6]. Гемоліз оцінювали за виходом гемоглобіну шляхом вимірювання оптичної щільності в надосаді при 540 нм [7] на спектрофотометрі «Pye Unicam SP 8000», Великобрита-

нія і виражали у відсотках відносно 100% гемолізованих клітин.

Вплив ЕПЛ на температурозалежну динаміку стану цитозолу (мікрівязкість) та бар'єрну функцію мембрани еритроцитів при гіпертермії досліджували методом електронного парамагнітного резонанса (ЕПР) спінових зондів, як описано нами [9], із застосуванням зонду ТЕМПОН та розширюючого агента, фериціаніда калію – $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, що не проникає в інтактні еритроцити. Для приготування зразків до 0,5 мл еритроцитарної маси контрольної чи відмиті від ЕПЛ або окремих фракцій додавали по 50 мкл водних розчинів ТЕМПОН (10^{-2} М) та $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (1 М) і реєстрували спектри ЕПР на спектрометрі Bruker ER 100 D, Німеччина з термостатичним пристроєм (точність $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$).

Результати досліджень та їх обговорення.

Проведені дослідження показали, що термогемоліз еритроцитів в контролі складає $(65,7 \pm 3,9)\%$ (рис. 1). Після попереднього інкубування еритроцитів з екстрактами зі свіжоотриманої плаценти спостерігається зниження рівня термогемолізу до $(53,4 \pm 3,2)\%$. Заморожування плаценти як до -20°C , так і до -196°C та наступне відігрівання не призводять до появи достовірних відмінностей рівня термогемолізу у порівнянні з екстрактом зі свіжоотриманої плаценти (рис. 1).

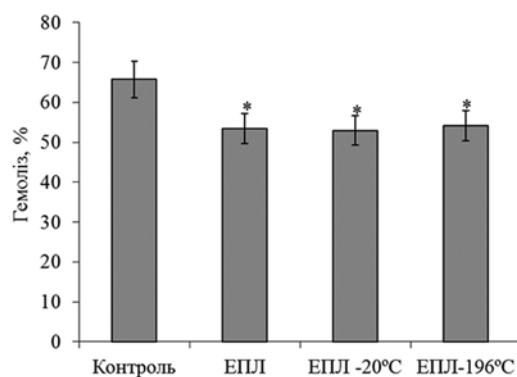


Рис. 1. Термогемоліз еритроцитів після обробки ЕПЛ, отриманих зі свіжоотриманої плаценти; замороженої до -20°C і відігрітої плаценти; замороженої до -196°C і відігрітої плаценти, * – статистично значуща різниця по відношенню до контролю, $p < 0,05$ ($n = 6$)

У роботі було також оцінено рівень термогемолізу еритроцитів після їх інкубування з різними фракціями ЕПЛ і проведено їх порівняльний аналіз задля ідентифікування найбільш ефективних фракцій. Можна відмітити, що після попереднього інкубування еритроцитів з фракціями < 4 кДа і 12–20 кДа рівень термогемолізу достовірно знижується не тільки у порівнянні з контролем, але і з цільним ЕПЛ (рис. 2). З досліджених фракцій найбільший

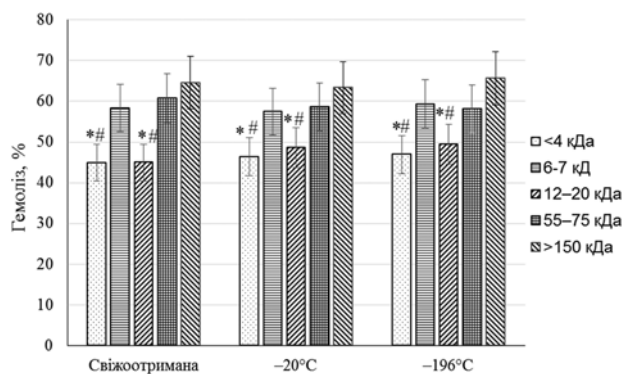


Рис. 2. Термогемоліз еритроцитів після обробки фракціями ЕПЛ, одержаними зі свіжоотриманої плаценти; замороженої до -20°C і відігрітої плаценти; замороженої до -196°C і відігрітої плаценти; * – статистично значуща різниця по відношенню до контролю, # – статистично значуща різниця по відношенню до цільного ЕПЛ, $p < 0,05$ ($n = 6$)

гемоліз спостерігається після обробки еритроцитів високомолекулярною фракцією (>150 кДа).

Заморожування плаценти призводить до деяких змін у чисельних значеннях проценту інгибування термогемолізу фракціями ЕПЛ, але статистично значимих відмінностей у порівнянні з дією фракцій зі свіжоотриманої плаценти зареєстровано не було. Різна ефективність фракцій ЕПЛ пояснюється особливостями їх складу. Низькомолекулярні компоненти екстрактів мають більшу здатність модифікувати мембрани еритроцитів і стабілізувати їх по відношенню до дії високих температур.

На температурній залежності параметра рухливості (мікрів'язкості) ТЕМПОН у цитозолі еритроцитів у контролі спостерігаються особливості при 40°C , біля $46\text{--}47^{\circ}\text{C}$ та $+50^{\circ}\text{C}$ (рис. 3). Відомо, що це відображає термотропні зміни основного білку цитоскелету – спектрину, а саме його передденатураційні і денатураційні перебудови [10, 11].

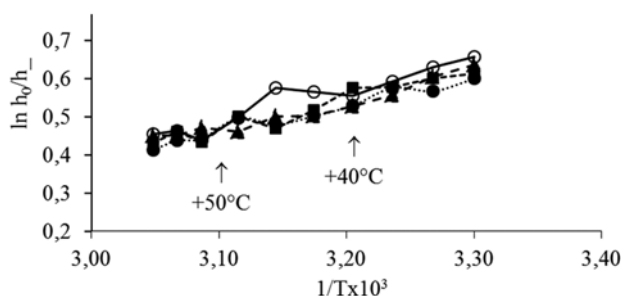


Рис. 3. Вплив ЕПЛ на Ареніусові залежності параметра рухливості ТЕМПОН у цитозолі еритроцитів:

контрольних – $\circ$; попередньо інкубованих з ЕПЛ зі свіжоотриманої плаценти – $\blacktriangle$; з плаценти, замороженої до -20°C – $\blacksquare$; з плаценти, замороженої до -196°C – $\bullet$

Інкубація еритроцитів з ЕПЛ зі свіжоотриманої плаценти (рис. 3) призводить до модифікації температурної залежності параметра мікрів'язкості, причому практично лише у зоні ($+40^{\circ}\text{C}$ – $+50^{\circ}\text{C}$). Заморожування плаценти, як до -20°C , так і до -196°C , не впливає на здатність екстрактів модифікувати стан цитозолу у зазначеній області температур (рис. 3).

Витримування суспензії еритроцитів при $+55^{\circ}\text{C}$ безпосередньо у резонаторі спектрометра ЕПР супроводжується зниженням амплітуди середньопольової компоненти спектра ЕПР ТЕМПОН у цитозолі (рис. 4). Це свідчить про порушення бар'єрної функції мембрани еритроцитів для фериціаніду, вірогідно внаслідок процесу, що передують термогемолізу [10]. За тангенсом куту нахилу логарифмічної залежності інтенсивності сигналу ЕПР від часу можна оцінити швидкість порушення бар'єрної функції мембрани, а отже й термостабільність еритроцитів.

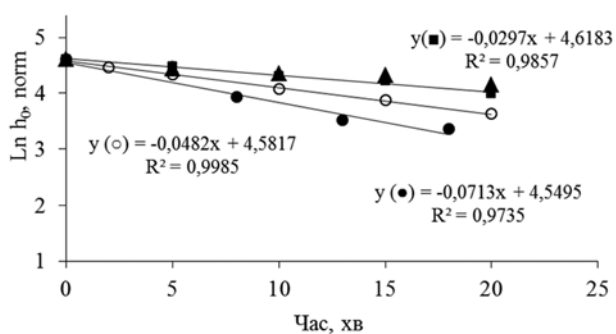


Рис. 4. Швидкість спадання інтенсивності спектру ТЕМПОН в еритроцитах при $+55^{\circ}\text{C}$:

контрольних – $\circ$; попередньо інкубованих з фракцією 12–20 кДа зі свіжоотриманої плаценти – $\blacktriangle$; з замороженої до -20°C – $\blacksquare$; з замороженої до -196°C – $\bullet$. Наведені рівняння прямих та коефіцієнти детермінації

Дослідження впливу окремих фракцій ЕПЛ на бар'єрну функцію мембрани еритроцитів показало, що фракція 12–20 кДа зі свіжоотриманої та замороженої до -20°C плацент приводить до зниження швидкості спадання інтенсивності спектру ТЕМПОН при $+55^{\circ}\text{C}$ (рис. 4). Це може свідчити про її позитивний вплив на термостабільність еритроцитів – підвищення їх стійкості до термоіндукованого порушення бар'єрної функції, зокрема для іонів фериціаніду. Ця ж фракція ефективно знижує термогемоліз еритроцитів (рис. 2).

Проте ця фракція з плаценти, замороженої до -196°C , діяла протилежно. Це може вказувати на зміну структурного стану/складу цієї фракції під впливом наднизьких температур, що модифікує її вплив на бар'єрну функцію еритроцитів щодо іонів фериціаніду.

Дані роботи [11] свідчать про вплив на термостабільність еритроцитів передденатураційних перестроєнь білка смуги 3, зокрема кластеризації його димерів у тетрамери, що у свою чергу пов'язано зі станом спектрину. Наші результати дозволяють припустити, що підвищення термостабільності еритроцитів під дією ЕПЛ обумовлено їх впливом на стан білкової поліпептидної або спектринової скелету.

Висновки

1. Заморожування плаценти до -20°C та -196°C і наступне відігрівання не призводять до втрати здатності екстрактів плаценти людини і їх фракцій знижувати термогемоліз еритроцитів.
2. Найбільш ефективно підвищують терморезистентність еритроцитів фракції екстрактів плаценти людини з молекулярною масою < 4 кДа і $12-20$ кДа. Найнижчу ефективність мають високомолекулярні фракції.

3. Екстракти плаценти людини здатні модифікувати термостабільність еритроцитів, знижуючи швидкість порушення бар'єрних властивостей мембрани при $+55^{\circ}\text{C}$, та стан цитозолу в області $+(40\div 50)^{\circ}\text{C}$. Заморожування плаценти до -20°C і -196°C не впливає на здібність цільного екстракту змінювати ці характеристики еритроцитів.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати, які доказують можливість заморожування плаценти до -20°C і -196°C без втрати біологічної активності її екстрактів, свідчать про те, що кріоконсервування плаценти є перспективним підходом, щоб мати зразки плаценти у зручний для цього час. Але вплив тривалого низькотемпературного зберігання на біологічну активність компонентів плаценти потрібно вивчати додатково.

References

1. Mao Y, Singh-Varma A, Hoffman T, Dhall S, Danilkovitch A, Kohn J. The effect of cryopreserved human placental tissues on biofilm formation of wound-associated pathogens. *J Funct Biomater*. 2018; 9(3). pii: E3. PMID: 29316701. PMCID: PMC5872089. DOI:10.3390/jfb9010003
2. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history and prospects. *Stem Cells Int*. 2018 Jan 18; 2018: 4837930. PMID: 29535770. PMCID: PMC5822788. DOI: 10.1155/2018/4837930
3. Chakraborty PD, Bhattacharyya D. Aqueous extract of human placenta. In: Dr Jing Zheng (Ed) *Recent Advances in Research on the Human Placenta*, InTech. 2012: 77–92. DOI: 10.5772/31669
4. Nardid OA, Repina SV, Rozanova ED, Cherkashina YaO, Nardid EO. Properties of aqueous-saline human placental extracts and their fractions after storage of placenta at various subzero temperatures. *J Exp Integr Med*. 2015; 5(4): 172-7.
5. Nakamura H, Yokoyama Y, Motoyoshi S, Ishii K, Shimizu M. Effect of a nonsteroidal anti-inflammatory agent, tolmetin sodium on exudative inflammation in experimental animals. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1979; 75(5): 447-58. PMID: 540878
6. Anosike ChA, Obidoa On, Ezeanyika L. Membrane stabilization as a mechanism of the anti-inflammatory activity of methanol extract of garden egg (*Solanum aethiopicum*). *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012; 20: 76. doi: 10.1186/2008-2231-20-76
7. Bhadoriya SS, Mishra V, Raut S, Ganeshpurkar A, Jain SK. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of a hydroethanolic extract of tamarindus indica leaves. *Sci Pharm*. 2012; 80 (3): 685-700. PMID: 23008815. PMCID: PMC3447617. DOI: 10.3797/scipharm.1110-09
8. Bougandoura A, D'Abrosca B, Ameddah S, Scognamiglio M, Mekkiou R, Fiorentino A, et al. Chemical constituents and in vitro anti-inflammatory activity of *Cistanche violacea* Desf. (Orobanchaceae) extract. *Fitoterapia*. 2016; 109: 248-53. PMID: 26784519. doi: 10.1016/j.fitote.2016.01.010
9. Nardid O, Repina S, Bobrova E, Govorova Ya, Narozhnyi S, Rozanova E. Beneficial impact of human placenta extracts on erythrocyte membrane thermostability. *Trakia Journal of Sciences*. 2018; 3: 204-11. DOI: 10.15547/tjs.2018.03.006
10. Ivanov IT, Brähler M, Georgieva R, Bäuml H. Role of membrane proteins in thermal damage and necrosis of red blood cells. *Thermochimica Acta*. 2007; 456: 7-12. DOI: 10.1016/j.tca.2007.01.020
11. Ivanov IT, Zheleva A, Zlatanov I. Anion exchanger and the resistance against thermal haemolysis. *Int J Hyperthermia*. 2011; 27(3): 286-96. PMID: 21501030. DOI: 10.3109/02656736.2011.554064

УДК 57.086.13:615.361:615.451.1:618.46

ВЛИЯНИЕ ЗАМОРАЖИВАНИЯ-ОТОГРЕВА ПЛАЦЕНТЫ НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЕЕ ЭКСТРАКТОВ

Боброва Е. Н., Репина С. В., Нарожный С. В., Нардид О. А., Розанова Е. Д.

Резюме. Экстракты плаценты, полученные различными методами, широко используются в практической медицине. В то же время продолжают экспериментальные и клинические исследования терапевтической эффективности экстрактов плаценты в отношении различных патологий, включая воспалительные заболевания, остеоартрит, хроническую боль, ишемическое повреждение головного мозга,

повреждение печени и т. д. Криогенные технологии могут быть использованы для расширения перспектив клинического применения экстрактов плаценты. Однако низкотемпературное влияние на экстракты свойств их терапевтической эффективности изучено недостаточно. В данной работе исследовано влияние замораживания-отогрева плаценты на способность ее водно-солевых экстрактов и их фракций повышать термостабильность эритроцитов, что является показателем противовоспалительной активности. Экстракты получали из свежеполученных, замороженных до -20°C и -196°C и отогретых плацент человека. Отдельные фракции получали с помощью гель-хроматографии. Термостабильность эритроцитов оценивали по уровню термогемолиза, состоянию цитозоля и барьерной функции мембраны эритроцитов. Установлено, что замораживание плаценты до -20°C и -196°C не приводит к потере способности экстрактов и их отдельных фракций снижать термогемолиз эритроцитов. Наиболее эффективно повышают терморезистентность клеток фракции с молекулярной массой <4 кДа и 12–20 кДа. Методом ЭПР спиновых зондов выявлено снижение скорости нарушения барьерных свойств мембраны эритроцитов при $+55^{\circ}\text{C}$ и модификация состояния цитозоля в области $+(40\div 50)^{\circ}\text{C}$ после инкубирования с экстрактами из свежеполученной и замороженной-отогретой плаценты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что криоконсервирование плаценты является перспективным подходом, чтобы иметь образцы плаценты в удобное для этого время. Но влияние длительного низкотемпературного хранения на биологическую активность компонентов плаценты нужно изучать дополнительно.

Ключевые слова: водно-солевой экстракт, плацента человека, замораживание-отогрев, термогемолиз эритроцитов, микровязкость цитозоля.

UDC 57.086.13:615.361:615.451.1:618.46

Influence of Freeze-Thawing of Placenta on the Biological Activity of its Extracts

Bobrova O., Repina S., Narozhnyi S., Nardid O., Rozanova K.

Abstract. Placenta extracts obtained by various methods have been already widely used in practical medicine. At the same time experimental and clinical studies of the therapeutic efficacy of placenta extracts in relation to various pathologies, including inflammatory diseases, osteoarthritis, chronic pain, ischemic brain damage, liver damage, etc. are still in progress. Cryogenic technologies could be used for widening the perspectives of placenta extracts clinical application. However, the low temperature effect on extracts properties of their therapeutic efficacy is not studied well.

The purpose of the research was to investigate the effect of freeze-thawing of placenta on the ability of its aqueous-saline extracts to increase the thermal stability of erythrocytes, which is an indicator of anti-inflammatory activity.

Material and methods. Human placentas obtained from healthy parturients with their informed consent, stored for no more than 24 hours at 4°C , were used in the research. Aqueous-saline extracts were obtained from fresh, frozen down to -20°C and -196°C and thawed human placentas by tissue homogenization and further exposing to PBS (pH 7.4). Individual fractions were received using gel chromatography. The level of human erythrocytes thermal hemolysis (20 min., 55°C) was determined by the hemoglobin content in supernatant at 540 nm. Thermodependent dynamic state of cytosol and a membrane barrier function of erythrocytes were studied at hyperthermia using the method of EPR spin probe.

Results and discussion. The freezing of placentas down to -20°C and -196°C did not result in the loss of ability of their extracts and individual fractions to reduce the erythrocyte thermal hemolysis. The most effective enhancement of erythrocyte thermal resistance was found after incubation with fractions of < 4 kDa and 12–20 kDa. Placenta extracts modified both the state of erythrocyte cytosol, its microviscosity, at temperatures $+(40\div 50)^{\circ}\text{C}$, and their thermal stability, reducing the speed of disturbance of membrane barrier properties at 55°C . The freezing of placentas down to -20°C and -196°C did not affect the ability of the whole extract to modify the state of cytosol and the membrane barrier function at hyperthermia.

Conclusions. The obtained results proved the possibility of freezing placentas down to -20°C and -196°C without losing of biological activity of their extracts, in particular, their ability to improve the thermal stability of erythrocytes, which is an indicator of anti-inflammatory properties.

Keywords: aqueous-saline extract, human placenta, freeze-thawing, thermal hemolysis of erythrocytes, cytosol microviscosity.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.256

УДК 616-032: 616.34-008.89 (477.64)

Войтович О. М.¹, Войтович О. В.², Колєсніченко Н. О.¹

ФЕНОТИПИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ САЛЬМОНЕЛ, ЗБУДНИКІВ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ЗАПОРІЗЬКІЙ ОБЛАСТІ

¹Запорізький національний університет, Україна

²Запорізький державний медичний університет, Україна

helenVoit@gmail.com

svvoit@gmail.com

Погіршення епідеміологічної ситуації з сальмонельозом, зокрема тенденція до збільшення захворюваності на сальмонельоз в світі зі збільшенням частки стійких до антибіотиків штамів збудника, обґрунтовує актуальність вивчення цієї проблеми. Стійкість бактерій до антибіотиків є найбільш небезпечним фактором їх патогенності. Увага мікробіологів до сальмонели сфокусована на вивченні проліферації штамів, стійких до цефалоспоринов і хінолонів.

Метою дослідження стало вивчення спектру сальмонел, як збудників гострих кишкових інфекцій, і вивчення фенотипів їх стійкості до антибіотиків.

Було вивчено 92 штами сальмонел, виділених від пацієнтів з гострими кишковими інфекціями, реконвалесцентів та бактеріальних носіїв у жителів Запорізької області. Виділення сальмонел з досліджуваного матеріалу проводили на диференційно-діагностичних середовищах вісмут-сульфіт агарі та Олькеницького стандартними методами. Чутливість до антимікробних препаратів визначали диско-дифузійним методом за Бауер-Кірбі на агарі Мюллера-Хінтона із застосуванням стандартних паперових дисків.

У статті представлені дані про видовий спектр сальмонел, що викликають гострі кишкові інфекції мешканців Запорізької області. Досліджувалися такі небезпечні фактори патогенності сальмонел як резистентність до двох основних груп антибактеріальних препаратів, що застосовуються у лікуванні гострих кишкових інфекцій. Вивчали фенотипи резистентності сальмонел до таких груп антибактеріальних препаратів як β-лактамі антибіотики (цефалоспоринов) та хінолони. Серед десяти виділених нами видів сальмонел з найбільшою частотою виділялась *S. blegdam*, що дозволило вважати цей вид сальмонел основним збудником гострих кишкових інфекцій в Запорізькій області. Аналізуючи резистентність виділених видів сальмонел, були виявлені наступні фенотипи резистентності: БЛРС

до β-лактамів у 4% сальмонел, ЦВР до β-лактамів у 2% сальмонел, та фенотип IV до хінолонів у 8% сальмонел.

Ключові слова: сальмонела, β-лактамі антибіотики, хінолони, фенотип резистентності.

Вступ. Сальмонели – найрозповсюдженіші збудники гострих кишкових інфекцій, які можна вважати справжніми індикаторами санітарно-гігієнічного стану місць громадського харчування великих міст у всьому світі [2]. Погіршення епідеміологічної ситуації з сальмонельозу, зокрема тенденція до зростання захворюваності на сальмонельоз у світі зі збільшенням частки резистентних до антибактеріальних препаратів (АБП) штамів збудника обґрунтовує актуальність дослідження цієї проблеми [1, 6]. Увага мікробіологів щодо сальмонел зосереджена на дослідження поширення штамів, резистентних до цефалоспоринов та хінолонів. Резистентність бактерій саме до цих АБП є найбільш небезпечним фактором їх патогенності, однак особливу небезпеку становлять саме мультирезистентні штами [5]. При цьому визначення спектру АБП до яких сальмонели проявляють стійкість є мало інформативним підходом до вивчення резистентності, натомість визначення фенотипів або генотипів антибіотикорезистентності є раціональшим підходом [5].

Мета дослідження – визначення спектру сальмонел, збудників гострих кишкових інфекцій та виявлення фенотипів їх стійкості до антибіотиків.

Об'єкт і методи дослідження. Були досліджені штами сальмонел, виділені на території Запорізької області в період червень-грудень 2016 року з випорожнень 92 хворих на гострі кишкові інфекції, реконвалесцентів та бактеріоносіїв. Застосовували бактеріологічні методи дослідження. Виділення сальмонел з досліджуваного матеріалу проводили на диференційно-діагностичних середовищах вісмут-сульфіт агарі та Олькеницького

стандартними методами. Чутливість до антимікробних препаратів визначали диско-дифузійним за Бауер-Кірбі на агарі Мюллера-Хінтона з застосуванням стандартних паперових дисків. Аналіз резистентності сальмонел до АБП і встановлення фенотипів їх резистентності проводили за допомогою програми WHONET-5,5 (Copyright© 1989-2008 World Health Organization).

Результати досліджень та їх обговорення.

Аналіз отриманих даних свідчить, що спектр збудників сальмонельозу при гострих кишкових інфекціях є достатньо великим і представлений наступними 10 видами: *S. blegdam*, *S. montevideo*, *S. typhimorium*, *S. munchen*, *S. san-diego*, *S. tshiongro*, *S. give*, *S. newport*, *S. agona* та *S. enteritidis*. Часто зустрічає мости окремих видів істотно різнилася. Найчастіше серед сальмонел збудників гострих кишкових інфекцій виділялись *S. blegdam* (61,5%) та *S. typhimorium* (21%). Частота виявлення *S. montevideo*, *S. munchen* та *S. tshiongro* коливалася в межах 3,3–5,5%. Інші види, такі як *S. blegdam*, *S. typhimorium*, *S. san-diego*, *S. give*, *S. newport*, *S. agona* та *S. enteritidis* виявлялись лише в одиничних випадках, що могло би свідчити про не типовість цих видів для нашого регіону. Однак цікаво зазначити, що епідеміологія сальмонельозів змінюється, і близько 10 років тому в Запорізькій області серед збудників сальмонельозу найчастіше ідентифікували *S. typhimorium* [2].

Аналіз демографічних показників захворюваності на сальмонельоз показав, що найбільшу кількість хворих (32%) становили люди середнього віку. На другому місці (17%) знаходилися немовлята і діти раннього віку. Подальший розподіл захворюваності був такий: 16% становили хворі раннього зрілого віку, 10% – підліткового віку, 8% – дошкільного віку, 6% – пізнього зрілого віку і 3% – юнацького віку.

Дослідження резистентності до антибіотиків дозволило встановити, що у групі дітей (хворі до 14 років), жінок та чоловіків майже 100% виділених сальмонел були чутливими до амікацину, що підтверджується роботами інших авторів [2].

В групі дітей резистентність до цефалоспоринов II–IV покоління була виявлена у 7% сальмонел і проміжна резистентність – у 10%. Резистентність до хінолонів II – III покоління у цій же групі була виявлена у 7%, а проміжна резистентність – у 34% сальмонел.

В групах жінок і чоловіків резистентність до цефалоспоринов II–IV покоління була виявлена відповідно у 8% та 6% сальмонел, а проміжна резистентність – відповідно у 23% та 6% сальмонел. Резистентність до хінолонів II–III покоління в групах жінок і чоловіків була виявлена відповідно у 4% та 6% сальмонел, а проміжна резистентність – відповідно у 46% та 35% сальмонел.

Виявлений нами спектр стійкості сальмонел до АБП дозволив встановити фенотипи їх резистентності. До β -лактамів досліджені нами сальмонели в основному були чутливими. Однак до цефалоспоринов 4% сальмонел мали фенотип БЛРС, що свідчило про наявність у цих бактерій розширеного спектру β -лактамаз, закоданих у плазмідах TEM, SHV, CTX-M та OXA. Фенотип ЦВР був виявлений у 2% сальмонел, що вказує на наявність у них хромосомних генів цефалоспориноаз високого рівня. Фенотип БЛРС при цьому був виявлений серед штамів таких видів як *S. blegdam*, *S. enteritidis* та *S. san-diego*, тоді як фенотип ЦВР тільки у *S. blegdam*. Резистентність сальмонел до хінолонів представлена одним тільки фенотипом. Фенотип IV стійкості до хінолонів мали 8% досліджених нами сальмонел. Наявність такого фенотипу вказувала як на модифікацію мішені дії хінолонів, тобто на наявність мутацій у генах топоізомераз II та IV, так і на посилення ефлюксу антибіотиків. Фенотип IV стійкості до хінолонів представлений серед штамів *S. blegdam*, *S. typhimorium*, *S. montevideo* та *S. tshiongro*. Отримані нами дані узгоджуються з результатами роботи інших дослідників, які вивчали фенотипи резистентності сальмонел [3, 4].

Висновки

1. Виявлено посилення екологічної ролі *S. blegdam* як основного збудника сальмонельозів у Запорізькій області.
2. Серед штамів сальмонел, резистентних до АБП, були виявлені такі фенотипи резистентності до β -лактамів, як БЛРС (4% сальмонел) і ЦВР (2% сальмонел), а також фенотип IV стійкості до хінолонів (8% сальмонел).

Перспективи подальших досліджень. Безумовно перспективними є дослідження з моніторингу резистентності сальмонел до антибіотиків; дослідження генів антибіотикорезистентності з метою швидкого прогнозування появи резистентних штамів сальмонел.

References

1. Malysh NH, Zarytskyi AM, Hlushkevych TH. Salmonelozy v Ukraini: problemni pytannia epidemiologichnoho nahliadu. *Profilaktychna medytsyna*. 2016; 1-2: 33-40. [Ukrainian]
2. Polishchuk NM, Kozryieva VH, Koviagina LS, Tsviatkova VO, Serhach OM. Epidemiologichni osoblyvosti salmoneloziv na terytorii Zaporizkoi oblasti. *ZMZh*. 2012; 5: 46-8. [Ukrainian]

3. Divek VT Nair, Venkitanarayanan K, Kollanoor Johnny A. Antibiotic-Resistant Salmonella in the Food Supply and the Potential Role of Antibiotic Alternatives for Control. *Foods*. 2018; 7: 167-91. PMID: 30314348. PMCID: PMC6210005. doi: 10.3390/foods7100167
4. Ferrari RG, Panzenhagen PHN, Conte-Junior CA. Phenotypic and Genotypic Eligible Methods for Salmonella Typhimurium Source Tracking. *Front Microbiol*. 2017; 8: 2587. PMID: 29312260. PMCID: PMC5744012. doi: 10.3389/fmicb.2017.02587
5. Kariuki S, Gordon M, Feasey N, Parry CM. Antimicrobial resistance and management of invasive Salmonella disease. *Vaccine*. 2015; 33: 21–9. PMID: 25912288. PMCID: PMC4469558. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.102
6. Mughini-Gras L, Smid J, Enserink R, Franz E, Schouls L, Max Heck. Tracing the sources of human salmonellosis: A multi-model comparison of phenotyping and genotyping methods. *Infection, Genetics and Evolution*. 2014; 28: 251-60. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.10.003>

УДК 616-032: 616.34-008.89 (477.64)

ФЕНОТИПЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ САЛЬМОНЕЛЛ, ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЗАПОРОЖСКОЙ ОБЛАСТИ
Войтович Е. Н., Войтович А. В., Колесниченко Н. А.

Резюме. Ухудшение эпидемиологической ситуации с сальмонеллезом, в частности тенденция к увеличению заболеваемости сальмонеллезом в мире с увеличением доли устойчивых к антибиотикам штаммов возбудителя, обосновывает актуальность изучения этой проблемы. Устойчивость бактерий к антибиотикам является наиболее опасным фактором их патогенности. Внимание микробиологов к сальмонелле сфокусировано на изучении пролиферации штаммов, устойчивых к цефалоспорином и хинолонам.

Целью исследования явилось изучение спектра сальмонелл, как возбудителей острых кишечных инфекций, и изучение фенотипов их устойчивости к антибиотикам.

Было изучено 92 штамма сальмонелл, выделенных от пациентов с острыми кишечными инфекциями, реконвалесцентов и бактериальных носителей у жителей Запорожской области. Выделение сальмонелл из исследуемого материала проводили на дифференциально-диагностических средах висмут-сульфит агаре и Олькеницкого стандартными методами. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузным методом Бауэр-Кирби на агаре Мюллера-Хинтона с применением стандартных бумажных дисков.

В статье представлены данные о видовом спектре сальмонелл, возбудителей острых кишечных инфекций жителей Запорожской области. Исследовались такие опасные факторы патогенности сальмонелл как резистентность к двум основным группам антибактериальных препаратов, которые применяются в лечении острых кишечных инфекций. Изучали фенотипы резистентности сальмонелл к таким группам антибактериальных препаратов как β-лактамы (цефалоспорины) и хинолоны. Среди десяти выделенных нами видов сальмонелл с наибольшей частотой выделялась *S. blegdam*, что позволило считать этот вид сальмонелл основным возбудителем острых кишечных инфекций в Запорожской области. Анализируя резистентность выделенных видов сальмонелл, были выявлены следующие фенотипы резистентности: БЛРС к β-лактамам у 4% сальмонелл, ЦВР к β-лактамам у 2% сальмонелл, и фенотип IV к хинолонам у 8% сальмонелл.

Ключевые слова: сальмонелла, β-лактамы, антибиотики, хинолоны, фенотип резистентности.

UDC 616-032: 616.34-008.89 (477.64)

Phenotypes of Salmonella Antibiotic Resistance as Pathogens of Acute Intestinal Infections in Zaporizhzhya Region
Voitovich O. M., Voitovich O. V., Kolesnichenko N. O.

Absrtact. The article presents spectrum data of salmonella species causing acute intestinal infections of the inhabitants of the Zaporizhzhya region.

Salmonella can be considered a genuine indicator of the sanitary and hygienic status of catering in large cities around the world. The deterioration of the epidemiological situation with salmonellosis, in particular the tendency to increase the incidence of salmonella in the world with an increase in the proportion of antibiotic-resistant strains of the pathogen, substantiates the relevance of studying this problem. Bacteria resistance to antibiotics is the most dangerous factor of their pathogenicity. The attention of microbiologists regarding salmonella is focused on the study of the proliferation of strains resistant to cephalosporins and quinolones.

The purpose of the study was to research the spectrum of salmonella as pathogens of acute intestinal infections and study the phenotypes of their resistance to antibiotics.

Material and methods. We studied 92 strains of salmonella isolated from patients with acute intestinal infections, convalescents and bacterial carriers in Zaporizhzhya region inhabitants. Salmonella was isolated from the investigated material on differential diagnostic media of bismuth-sulphite agar and Olkenitsky's agar by standard methods. Sensitivity to antimicrobial drugs was determined by the disc diffusion method.

Results and discussion. We also investigated such dangerous pathogenicity factors of salmonella as their resistances to two main groups of antibiotics used in treatment of acute intestinal infections. The phenotypes of salmonella resistance to β -lactam antibiotics (cephalosporins) and quinolones were studied. The most frequently detected kind of salmonella were *S. blegdam* with a frequency of 61.5% and *S. typhimorium* with a frequency of 21%. Such frequency of isolation let us consider these species, especially *S. blegdam*, the main pathogens of acute intestinal infection in the Zaporizhzhya region. Analyzing the sensitivity of isolated salmonella strains, the following phenotypes of resistance were found: *ESBL* and high level of *AmpC* to β -lactams, and phenotype IV to quinolones.

Conclusions. Thus, the study revealed the ecological role of *S. blegdam* as the main causative agent of salmonella in the Zaporizhzhya region. Among the strains of salmonella resistant to antibiotics, there were revealed the following phenotypes of resistance to β -lactams: *ESBL* (4% of salmonella), high level of *AmpC* (2% of salmonella), and also the resistance phenotype IV to quinolones (8% of salmonella).

Keywords: salmonella, β -lactam antibiotics, quinolones, phenotype of resistance.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 31.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.260

УДК [612.17:796.015]–055.1–053.81(477.43/.44)

Зуграва М. О., Фурман Ю. М., Сулима А. С.

ВПЛИВ ЗАНЯТЬ СПОРТОМ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ МОЖЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ЮНАКІВ 17–21 РОКУ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ

Вінницький державний педагогічний університет імені Михайла Коцюбинського,
Україна

mzugrava@gmail.com

Ураховуючи, що за станом серцево-судинної системи оцінюють ефективність впливу на організм людини спортивного тренування, мета дослідження полягала у встановленні впливу занять спортом на функціональні можливості серцево-судинної системи юнаків 17–21 року.

У дослідженні брали участь 135 юнаків-студентів закладів вищої освіти м. Вінниці. У залежності від режиму енергозабезпечення м'язової роботи 120 юнаків-спортсменів розподілено на 6 груп. Також було сформовано окрему групу неспортсменів (15 юнаків). Функцію серцево-судинної системи юнаків оцінювали за здатністю відновлюватися після дозованої фізичної роботи (за показниками ЧСС і АТ), а також за реакцією артеріальних судин на дозовану фізичну роботу (за показником ДАТ).

Заняття ігровими та циклічними видами спорту, виконання м'язової роботи яких пов'язане зі змішаним режимом енергозабезпечення; складнокоординаційними видами спорту, виконання фізичних вправ яких зумовлено анаеробним (алактатним) режимом метаболізмом, а також єдиноборствами, у яких виконання м'язової роботи пов'язане із анаеробним (лактатним) режимом енергозабезпечення, сприяють покращенню функціональних можливостей серцево-судинної системи, що проявляється позитивною реакцією артеріальних судин на дозовані фізичні навантаження та прискоренням відновлення ЧСС та АТ після дозованих фізичних навантажень потужністю 1 Вт та 2 Вт на 1 кг маси тіла. Найменший відсоток осіб з позитивною реакцією артеріальних судин на дозовані фізичні навантаження, а також з повільним відновленням ЧСС та АТ виявлено серед неспортсменів і спортсменів силових видів спорту, у яких виконання фізичних вправ пов'язане із анаеробними (алактатними) процесами метаболізму.

Ключові слова: юнаки-спортсмени, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, відновлення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри медико-біологічних основ фізичного виховання і фізичної реабілітації Вінницького державного педагогічного університету імені Михайла Коцюбинського за темою «Вплив способу життя на адаптаційні можливості організму осіб, що проживають у Подільському регіоні», № державної реєстрації 0118U003260.

Вступ. Фізичні навантаження через вдосконалення адаптивних процесів позитивно впливають на діяльність усіх систем організму людини. Особливе значення в пристосуванні організму до впливу різних чинників відіграє серцево-судинна система [1, 7, 11, 12, 13]. Відомо, що під час фізичної роботи потреба працюючих м'язів у кисні зростає, що призводить до запуску ряду фізіологічних механізмів, які забезпечують адаптацію системи кровообігу до м'язової роботи, збільшуючи частоту серцевих скорочень (ЧСС), підвищуючи систолічний (САТ) і зменшуючи діастолічний тиск крові (ДАТ) [1, 3, 6, 10]. Показником рівня адаптації організму до фізичних навантажень може служити тривалість відновлення до вихідного рівня вищевказаних показників [4]. Ряд науковців для оцінки адаптивних можливостей серцево-судинної системи застосовують тести з визначення тривалості відновлення функції серцево-судинної системи після дозованих фізичних навантажень на велоергометрі [3, 8, 9, 15].

З огляду на вищевикладене **мета** даного **дослідження** полягала у встановленні впливу занять спортом на функціональні можливості серцево-судинної системи юнаків 17–21 року.

Матеріал та методи досліджень. У дослідженні брали участь 135 практично здорових юнаків 17–21 року, які навчаються у закладах вищої освіти м. Вінниці. З усіх досліджених осіб (135 юнаків) 15 осіб не займалися спортом – група ОГ1, а 120 займалися спортом та були розподілені за режимом енергозабезпечення м'язової роботи на наступні групи: група ОГ2 – представники ігрових видів спорту (футболісти, баскетболісти, хокеїсти

на траві, гандболісти); група ОГ3 – волейболісти; група ОГ4 – представники силових видів спорту (штангісти, пауерліфтери); група ОГ5 – представники циклічних видів спорту (легкоатлети-бігуни на середні та довгі дистанції, велосипедисти, плавці); група ОГ6 – представники складнокоординаційних видів спорту (акробати, гімнасти); група ОГ7 – представники єдиноборств (борці, боксери). Кваліфікація спортсменів відповідала рівню кандидата в майстри спорту та першого спортивного розряду.

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 досліджений підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

З метою вивчення впливу занять спортом на функціональні можливості серцево-судинної системи використано методику, запропоновану Ю. М. Фурманом [3]. Вивчалася реакція артеріальних судин на дозовану фізичну роботу за показником ДАТ, а також здатність відновлення функції серцево-судинної системи за показниками ЧСС і АТ по її припиненню. Досліджені двічі виконували фізичну роботу на велоергометрі «Ergo-Trainer EM8» потужністю із розрахунку 1 Вт і 2 Вт на 1 кг маси тіла. Тривалість першої і другої роботи становила 5 хв, а відпочинок між ними – 3 хв. Частота педалювання – 60 об/хв. До початку дослідження, одразу після виконання роботи, а також через од-

ну, дві та три хвилини по її завершенню реєстрували частоту серцевих скорочень за допомогою монітору серцевого ритму «Beurer PM 70» та вимірювали артеріальний тиск, використовуючи сфігмоманометр «LD-91».

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою методів математичної статистики з використанням електронних таблиць Microsoft «Excel 2010». Спочатку визначалася однорідність об'єктів вибірки, параметри розподілу генеральної сукупності за результатами вибіркового дослідження з використанням критеріїв Шапіро-Уїлка. Проведений аналіз засвідчив, що всі кількісні дані, отримані в процесі дослідження, мають допустиму мінливість для нормального розподілу. Тому для встановлення вірогідності різниці середніх значень використовували t-критерій Стюдента, попередньо розрахувавши середнє арифметичне ($\bar{x}$) та похибку середнього арифметичного ($\pm S$).

Результати дослідження та їх обговорення.

У спортсменів групи ОГ2 та ОГ5 фізична робота забезпечувалася активізацією аеробних та анаеробних (лактатних) процесів енергозабезпечення; груп ОГ3 і ОГ6 – переважно анаеробними (алактатними) метаболічними процесами; групи ОГ7 – змішаним режимом енергозабезпечення, де переважав анаеробний (лактатний) метаболізм. Відновлення частоти серцевих скорочень після дозованої фізичної роботи на велоергометрі потужністю 1 Вт на 1 кілограм маси тіла у спортсменів вищевказаних груп відбулося через 3 хвилини відновного періоду (табл. 1). Подібні наукові відомості

Таблиця 1 – Відновлення частоти серцевих скорочень після дозованих фізичних навантажень у юнаків 17–21 року Подільського регіону різної спортивної спеціалізації

Групи	Потужність роботи	Частота серцевих скорочень, $\bar{x} \pm S$				
		до навантаження	після навантаження			
			одразу	через 1 хвилину	через 2 хвилини	через 3 хвилини
ОГ1 (n = 15)	1 Вт·кг ⁻¹	75,76 ± 1,47	121,87 ± 1,82***	101,07 ± 2,08***	91,93 ± 2,25***	82,40 ± 2,25*
	2 Вт·кг ⁻¹		161,93 ± 1,65***	127,53 ± 3,12***	108,67 ± 1,73***	93,13 ± 1,65***
ОГ2 (n = 43)	1 Вт·кг ⁻¹	71,91 ± 0,83	116,05 ± 1,04***	92,77 ± 1,74***	82,23 ± 1,39***	74,95 ± 1,18
	2 Вт·кг ⁻¹		155,88 ± 1,18***	118,77 ± 1,91***	100,00 ± 1,84***	85,65 ± 1,35***
ОГ3 (n = 13)	1 Вт·кг ⁻¹	73,92 ± 2,07	124,31 ± 2,85***	99,38 ± 3,63***	88,77 ± 3,11***	79,38 ± 2,76
	2 Вт·кг ⁻¹		165,00 ± 2,42***	130,15 ± 3,54***	110,38 ± 3,71***	87,77 ± 2,24***
ОГ4 (n = 16)	1 Вт·кг ⁻¹	77,38 ± 1,36	126,31 ± 1,79***	108,56 ± 4,18***	96,88 ± 3,58***	84,25 ± 2,64*
	2 Вт·кг ⁻¹		164,81 ± 1,70***	134,75 ± 3,14***	114,19 ± 3,50***	92,94 ± 2,13***
ОГ5 (n = 21)	1 Вт·кг ⁻¹	70,29 ± 1,55	115,95 ± 1,55***	93,95 ± 2,21***	82,76 ± 2,09***	72,19 ± 1,37
	2 Вт·кг ⁻¹		153,05 ± 1,85***	118,57 ± 1,91***	98,33 ± 1,49***	81,81 ± 1,61***
ОГ6 (n = 10)	1 Вт·кг ⁻¹	75,30 ± 1,56	121,00 ± 1,17***	94,70 ± 2,83***	85,00 ± 2,25**	79,70 ± 2,64
	2 Вт·кг ⁻¹		161,10 ± 1,07***	125,40 ± 1,46***	106,70 ± 1,95***	89,30 ± 1,27***
ОГ7 (n = 17)	1 Вт·кг ⁻¹	77,18 ± 1,60	124,71 ± 1,92***	101,41 ± 3,53***	92,71 ± 3,14***	82,24 ± 2,05
	2 Вт·кг ⁻¹		160,88 ± 1,34***	125,06 ± 1,92***	106,65 ± 2,50***	90,88 ± 1,41***

Примітки: Вірогідні відмінності середнього значення відносно величини зареєстрованої до навантаження:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$.

отримано Н. В. Гавриловою [8], І. В. Грузевич з співавторами [9], А. С. Сулимою [15].

У юнаків, які не займалися спортом (група ОГ1) та у спортсменів групи ОГ4, м'язова робота яких забезпечується завдяки стимуляції анаеробних алактатних процесів метаболізму, відновлення ЧСС після дозованих велоергометричних навантажень потужністю 1 Вт на 1 кілограм маси тіла через 3 хвилини не зареєстровано.

Незалежно від спортивної спеціалізації після навантаження потужністю 2 Вт на 1 кг маси відновлення ЧСС в усіх групах досліджених протягом 3 хвилин не зареєстровано.

Як засвідчили результати проведених нами досліджень, дозовані фізичні навантаження викликали у досліджених юнаків збільшення САТ, у той

час як ДАТ зменшувався, залишався без змін або збільшувався (табл. 2).

Відомо, що підвищення САТ головним чином пов'язано зі збільшенням сили серцевих скорочень, внаслідок покращення функціональних властивостей міокарда, а зниження ДАТ – з розширенням артерій у працюючих м'язах. Збільшення ДАТ розцінюється як звуження артерій у працюючих м'язах внаслідок підвищення загального периферичного опору в судинному руслі. Така реакція вважається негативною, тому що за умов посилення опору протікання крові серцевий м'яз вимушений працювати в напруженому режимі. Варто зауважити, що ступінь зростання САТ у спортсменів усіх груп залежав від інтенсивності роботи – зі збільшенням інтенсивності зростала його величина.

Таблиця 2 – Відновлення артеріального тиску після дозованих фізичних навантажень у юнаків 17–21 року Подільського регіону різної спортивної спеціалізації

Групи	Потужність роботи	Артеріальний тиск $\left(\begin{smallmatrix} \text{систолический} \\ \text{діастолічний} \end{smallmatrix} \right)$, в мм.рт.ст., $\bar{x} \pm m$				
		до навантаження	після навантаження			
			одразу	через 1 хвилину	через 2 хвилини	через 3 хвилини
ОГ1 (n = 15)	1 Вт·кг ⁻¹	$122,00 \pm 1,30$	$148,00 \pm 1,73^{***}$ $57,00 \pm 3,47^{***}$	$137,00 \pm 1,73^{***}$ $60,33 \pm 2,60^{***}$	$129,00 \pm 1,73^{**}$ $66,67 \pm 2,60^{**}$	$126,00 \pm 1,30^*$ $69,33 \pm 1,73^*$
	2 Вт·кг ⁻¹	$75,00 \pm 0,86$	$169,33 \pm 1,73^{***}$ $44,67 \pm 4,34^{***}$	$156,67 \pm 1,73^{***}$ $52,00 \pm 3,47^{***}$	$142,33 \pm 1,30^{***}$ $60,67 \pm 2,60^{***}$	$132,00 \pm 1,30^{***}$ $66,00 \pm 1,73^{***}$
ОГ2 (n = 43)	1 Вт·кг ⁻¹	$119,42 \pm 0,69$	$141,28 \pm 2,08^{***}$ $57,79 \pm 1,74^{***}$	$131,74 \pm 1,39^{***}$ $63,49 \pm 1,39^{***}$	$123,95 \pm 1,39^{**}$ $68,49 \pm 1,04^*$	$120,12 \pm 1,04$ $70,58 \pm 1,04$
	2 Вт·кг ⁻¹	$72,44 \pm 1,04$	$159,88 \pm 2,08^{***}$ $47,79 \pm 1,56^{***}$	$146,79 \pm 1,74^{***}$ $55,93 \pm 1,56^{***}$	$134,19 \pm 1,74^{***}$ $61,51 \pm 1,56^{***}$	$123,72 \pm 1,39^{**}$ $69,19 \pm 0,87^*$
ОГ3 (n = 13)	1 Вт·кг ⁻¹	$121,15 \pm 1,80$	$146,92 \pm 2,70^{***}$ $58,46 \pm 3,61^{***}$	$138,46 \pm 1,80^{***}$ $62,31 \pm 3,61^{***}$	$126,69 \pm 1,80^*$ $71,54 \pm 1,80^*$	$122,31 \pm 2,70$ $75,00 \pm 0,90$
	2 Вт·кг ⁻¹	$76,54 \pm 0,90$	$167,69 \pm 2,70^{***}$ $40,77 \pm 1,80^{***}$	$155,38 \pm 3,61^{***}$ $48,46 \pm 1,80^{***}$	$142,31 \pm 2,70^{***}$ $57,69 \pm 1,80^{***}$	$130,77 \pm 2,70^*$ $70,77 \pm 1,80^*$
ОГ4 (n = 16)	1 Вт·кг ⁻¹	$128,13 \pm 1,70$	$155,00 \pm 1,70^{***}$ $60,63 \pm 2,56^{***}$	$146,88 \pm 2,56^{***}$ $65,63 \pm 2,56^{***}$	$137,50 \pm 2,56^{***}$ $71,88 \pm 2,56^*$	$134,06 \pm 2,13^*$ $73,75 \pm 1,70^*$
	2 Вт·кг ⁻¹	$77,81 \pm 0,85$	$170,00 \pm 1,70^{***}$ $49,69 \pm 4,27^{***}$	$159,38 \pm 2,56^{***}$ $56,25 \pm 3,41^{***}$	$148,75 \pm 2,56^{***}$ $64,38 \pm 2,56^{***}$	$139,38 \pm 2,56^{***}$ $71,88 \pm 2,56^*$
ОГ5 (n = 21)	1 Вт·кг ⁻¹	$117,14 \pm 0,59$	$139,05 \pm 1,79^{***}$ $54,52 \pm 1,79^{**}$	$130,95 \pm 1,19^{***}$ $58,57 \pm 1,19^{***}$	$120,95 \pm 1,19^{**}$ $65,24 \pm 1,19^{***}$	$117,62 \pm 0,89$ $69,76 \pm 1,79$
	2 Вт·кг ⁻¹	$71,90 \pm 1,19$	$156,67 \pm 1,19^{***}$ $41,90 \pm 2,39^{***}$	$144,52 \pm 1,19^{***}$ $51,90 \pm 2,39^{***}$	$132,38 \pm 1,19^{***}$ $61,43 \pm 1,79^{***}$	$124,29 \pm 1,19^{***}$ $66,19 \pm 1,79^*$
ОГ6 (n = 10)	1 Вт·кг ⁻¹	$115,50 \pm 1,95$	$139,50 \pm 2,44^{***}$ $59,00 \pm 1,95^{***}$	$131,00 \pm 1,95^{***}$ $61,00 \pm 1,95^{***}$	$123,00 \pm 1,95^*$ $66,00 \pm 2,93^*$	$117,00 \pm 0,97$ $72,50 \pm 1,95$
	2 Вт·кг ⁻¹	$73,50 \pm 0,97$	$159,00 \pm 2,93^{***}$ $43,00 \pm 2,93^{***}$	$147,00 \pm 2,93^{***}$ $54,00 \pm 1,95^{***}$	$134,00 \pm 1,95^{***}$ $61,00 \pm 2,93^{***}$	$124,00 \pm 1,95^{***}$ $66,00 \pm 0,97^{***}$
ОГ7 (n = 17)	1 Вт·кг ⁻¹	$120,00 \pm 2,57$	$141,76 \pm 1,92^{***}$ $52,94 \pm 2,57^{***}$	$132,94 \pm 2,57^{***}$ $60,59 \pm 1,28^{***}$	$127,06 \pm 1,92^*$ $69,41 \pm 1,28^*$	$121,18 \pm 1,60$ $74,12 \pm 0,64$
	2 Вт·кг ⁻¹	$72,94 \pm 0,64$	$162,94 \pm 2,57^{***}$ $45,29 \pm 2,57^{***}$	$150,59 \pm 2,57^{***}$ $53,53 \pm 1,92^{***}$	$140,00 \pm 1,92^{***}$ $62,94 \pm 1,28^{***}$	$127,65 \pm 1,60^{***}$ $68,24 \pm 1,28^{***}$

Примітки: Вірогідні відмінності середнього значення відносно величини зареєстрованої до навантаження:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$.

У ході дослідження встановлено, що відновлення САТ і ДАТ після дозованих фізичних навантажень потужністю 1 Вт на 1 кг маси тіла у юнаків груп ОГ2 і ОГ5 (виконання фізичної роботи відбувалося у змішаному режимі енергозабезпечення), груп ОГ3 і ОГ6 (виконання м'язової роботи пов'язане з анаеробним (алактатним) енергозабезпеченням), групи ОГ7 (фізична робота пов'язана з анаеробним (лактатним) метаболізмом) відбулося через три хвилини після припинення роботи. У спортсменів групи ОГ4, м'язова робота яких забезпечується за рахунок анаеробних (алактатних) процесів енергозабезпечення та у неспортсменів (група ОГ1), відновлення САТ і ДАТ після дозованих фізичних навантажень за цей період не спостерігалось.

Незалежно від спортивної спеціалізації після дозованого фізичного навантаження потужністю 2 Вт на 1 кілограм маси в усіх групах відновлення артеріального тиску протягом 3 хвилин не зареєстровано.

Результати проведених досліджень засвідчили, що реакція артеріальних судин на дозовані фізичні навантаження у юнаків 17–21 року також залежить від спортивної спеціалізації (табл. 3).

Свідченням позитивної реакції артеріальних судин на дозовані фізичні навантаження вважається зниження діастолічного тиску нижче вихідного рівня або його незмінність [6]. У деяких осіб під час фізичного навантаження може спостерігатися так званий «феномен нескінченного тону», що створює ілюзію зниження діастолічного тиску до нульової відмітки, хоча, як відомо, зниження діастолічного тиску не сумісне з життям. Насправді діастолічний

тиск при наявності «феномену нескінченного тону» знаходиться на рівні близько 50 мм. рт. ст. Виникнення «феномену нескінченного тону» пов'язано з особливостями виміру артеріального тиску за методикою Ріва-Роччі [3]. Пояснюється це тим, що тони Короткова, які прослуховуються при вимірюванні артеріального тиску, є наслідком турбулентного руху крові крізь звужену манжеткою артерію. Коли діаметр попередньо звуженої артерії стає таким, яким був до її звуження, рух крові набуває ламінарного характеру і тони зникають. Однак, як відомо, при фізичному навантаженні об'ємна швидкість кровотоку в м'язах зростає і це може викликати турбулентний рух крові по артерії навіть нормального діаметра, тому що виникає невідповідність між об'ємом крові, що протікає по артерії та діаметром самої артерії. Отже, «феномен нескінченного тону» є фізіологічним явищем. Як патологічне явище даний феномен розглядається лише тоді, коли він простежується довше 2 хвилин після припинення роботи. В усіх досліджених юнаків, у кого зареєстровано «феномен нескінченного тону», його зникнення відбувалося протягом 1 хвилини після припинення роботи, що дає підставу розцінювати «феномен нескінченного тону» як фізіологічну реакцію артеріальних судин на дозовані фізичні навантаження.

При виконанні роботи потужністю 1 Вт на 1 кілограм маси тіла позитивна реакція артеріальних судин на дозовані фізичні навантаження спостерігалася в юнаків груп ОГ3, ОГ4 і ОГ6, у яких виконання м'язової роботи пов'язане переважно з анаеробними (алактатними) метаболічними процесами;

Таблиця 3 – Зміни діастолічного тиску відносно вихідного рівня під впливом дозованої фізичної роботи у юнаків 17–21 року Подільського регіону різної спортивної спеціалізації

Групи	Потужність роботи	Тип змін діастолічного артеріального тиску, %			
		нижче вихідного рівня	дорівнює вихідному рівню	феномен «нескінченного тону»	вище вихідного рівня
ОГ1 (n = 15)	1 Вт·кг ⁻¹	73,3	13,3	–	13,3
	2 Вт·кг ⁻¹	66,7	–	26,6	6,7
ОГ2 (n = 43)	1 Вт·кг ⁻¹	79,1	11,6	–	9,3
	2 Вт·кг ⁻¹	90,7	4,7	2,3	2,3
ОГ3 (n = 13)	1 Вт·кг ⁻¹	84,6	15,4	–	–
	2 Вт·кг ⁻¹	84,6	–	15,4	–
ОГ4 (n = 16)	1 Вт·кг ⁻¹	75,0	25,0	–	–
	2 Вт·кг ⁻¹	68,7	6,3	12,5	12,5
ОГ5 (n = 21)	1 Вт·кг ⁻¹	95,2	4,8	–	–
	2 Вт·кг ⁻¹	76,2	4,8	19,0	–
ОГ6 (n = 10)	1 Вт·кг ⁻¹	80,0	20,0	–	–
	2 Вт·кг ⁻¹	80,0	–	20,0	–
ОГ7 (n = 17)	1 Вт·кг ⁻¹	82,3	11,8	5,9	–
	2 Вт·кг ⁻¹	82,3	5,9	11,8	–

у юнаків групи ОГ5, м'язова робота яких пов'язана з активізацією аеробного та анаеробного (лактатного) метаболізму; у юнаків групи ОГ7, виконання м'язової роботи яких пов'язане переважно з анаеробним (лактатним) метаболізмом. Відповідна реакція спостерігалася у 90,7% спортсменів групи ОГ2, виконання м'язової роботи яких відбувається у режимі переключення з аеробного на анаеробний (лактатний) і навпаки. Найменше відсоткове значення відповідної реакції зафіксовано серед юнаків-неспортсменів (86,6%) (табл. 3).

Негативною реакцією артеріальних судин на дозовані фізичні навантаження вважається реакція підвищення діастолічного тиску вище за вихідний рівень, що свідчить про можливу лабільну гіпертонію або гіпертонічну хворобу [2, 11]. Такий тип реакції спостерігався у 9,3% спортсменів групи ОГ2, виконання фізичної роботи яких відбувається тривалий час у режимі переключення з аеробного на анаеробний (лактатний) і навпаки; у 12,5% спортсменів групи ОГ4, виконання фізичної роботи яких зумовлене анаеробними (алактатними) процесами метаболізму, а також у групі юнаків (ОГ1), які не займалися спортом – 13,3%. Після роботи потужністю 1 Вт на 1 кг маси тіла у групі спортсменів-єдиноборців, у яких енергозабезпечення відбувається за рахунок анаеробних (алактатних) метаболічних процесів, спостерігався феномен нескінченного тону у 5,9% юнаків, але оскільки даний феномен зникав протягом 1 хвилини відновного періоду, така реакція артеріальних судин на дозовані фізичні навантаження розцінювалася як фізіологічна.

З табл. 3 видно, що фізична робота потужністю 2 Вт на 1 кг маси тіла викликала у неспортсменів (група ОГ1); спортсменів груп ОГ3 та ОГ6, у яких енергозабезпечення під час виконання фізичної роботи зумовлено анаеробним (алактатним) метаболізмом; спортсменів групи ОГ5, виконання м'язової роботи яких пов'язане зі змішаними режимом енергозабезпечення, а також у спортсменів групи ОГ7, у яких виконання фізичних вправ зумовлено анаеробними (лактатними) метаболічними процесами, збільшення кількості тих, у кого спостерігався «феномен нескінченного тону», за рахунок зменшення кількості осіб зі зниженням діастолічного тиску, а також тих, у кого він дорівнював вихідному

рівню. Звертає на себе увагу те, що у дослідженій групі ОГ2, м'язова робота яких відбувається в змішаному режимі енергозабезпечення, зареєстровано збільшення до 90,7% осіб зі зниженням діастолічного тиску за рахунок зменшення числа тих, у кого тиск залишався незмінним, і тих, у кого зареєстровано підвищення діастолічного тиску. Однак, у спортсменів групи ОГ4, м'язова робота пов'язана з анаеробним (алактатним) енергозабезпеченням, зменшилася кількість осіб зі зниженням діастолічного тиску (68,7%), за рахунок збільшення кількості осіб із підвищеним діастолічним тиском (12,5%), а також тих, у кого зареєстровано «феномен нескінченного тону» (12,5%).

Висновки. Регулярні заняття спортом, за винятком занять силовими видами спорту, підвищують функціональні можливості серцево-судинної системи юнаків 17–21 року.

Ефективність відновлення функції серцево-судинної системи спортсменів 17–21 року після дозованих фізичних навантажень зумовлена спортивною спеціалізацією. Позитивна динаміка відновлення ЧСС і АТ після навантажень потужністю 1 Вт на 1 кг маси тіла найкраще проявилася у спортсменів ігрових та циклічних видів спорту, виконання фізичної роботи яких пов'язане зі змішаним режимом енергозабезпечення; складнокоординаційних видів спорту, у яких енергозабезпечення під час виконання вправ зумовлено анаеробним (алактатним) метаболізмом, а також єдиноборців, виконання м'язової роботи яких забезпечується переважно анаеробними (лактатними) процесами енергозабезпечення. У юнаків-неспортсменів та у спортсменів силових видів спорту, виконання вправ яких відбувається в анаеробному (алактатному) режимі енергозабезпечення, відновлення ЧСС і АТ після дозованих фізичних навантажень триває найдовше.

Заняття єдиноборствами, ігровими, циклічними, складно-координаційними видами спорту позитивно впливають на реакцію артеріальних судин на дозовані фізичні навантаження у юнаків 17–21 року.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження спрямовуватимуться на встановлення впливу занять спортом на функціональні можливості серцево-судинної системи дівчат 17–21 року.

References

1. Apanasenko GL, Popova LA, Magl'ovanyi AV. *Sanologija*. L'viv: PP Kvart; 2011. 303 s. [Ukrainian]
2. Dembo AG, Popov SN, Teslenko ZhA, Shapkaic JuM. *Sportivnaja medicina. Obshhaja patologija, vrachebnyj kontrol' s osnovami chastnoj patologii*. M: Fizkul'tura i sport; 1975. 368 s. [Russian]
3. Furman YM. *Korekcija aerobnoi' ta anaerobnoi' laktatnoi' produktyvnosti organizmu molodi bigovymy navantazhennjamu riznogo rezhymu*: Abstr. Dr. Sci. (Biol.). Kiev; 2003. 257 s. [Ukrainian]

4. Furman YM. Bioelektrychna aktyvnist' sercja i arterial'nyj tysk jak pokaznyky efektyvnosti bigovyh ozdorovchyh trenuvan'. *Pedagogika, psyhologija ta medyko-biologichni problemy fizychnogo vyhovannja i sportu*. 2001; 25: 34-8. [Ukrainian]
5. Furman YM. Dynamika vidnovlennja ChSS pislja fizychnyh navantazhen' riznoi' intensyvnosti. *Materialy konferencii' vuziv Podil's'kogo regionu*. Vinnycja; 1993.188 s. [Ukrainian]
6. Furman YM, Miroshnichenko VM, Drachuk SP. Perspektyvni modeli fizkul'turno-ozdorovchyh tehnologij u fizychnomu vyhovanni studentiv vyshhyh navchal'nyh zakladiv. *Olympic Literature*. Kiev; 2013. 176 s. [Ukrainian]
7. Furman YM, Ostafijchuk OK. Varianty reakcij arterial'nogo tysku vzalezhnosti vid rivnja fizychnoi' pidgotovky. *Materialy Mizhnarodnoi' naukovno-praktychnoi' konferencii' «Fizychna kul'tura, sport ta zdorov'ja nacii'»*. Vinnycja; 1994. s. 266-7. [Ukrainian]
8. Furman YM, Zugrava MO, Brezdenyuk OY, Sulyma AS, Nesterova SY. Adaptation of the Podil's'ky Region Students Aged 17-21 to Physical Work in the Aerobic and Anaerobic Modes of Power Supply. *UJMBS*. 2018; 3 (12): 235-42. [Ukrainian] DOI: 10.26693/jmbs03.03.235
9. Gavrylova NV. Perspektyvy zastosuvannja metodyky «endogenno-gipoksychnogo dyhannja» dlja vdoskonalennja funkcii' sercevo-sudynnoi' systemy velosypedystiv-pidlitkiv. *Fizychna kul'tura, sport ta zdorov'ja nacii'.* 2016; 1: 440-4. [Ukrainian]
10. Gruzevych I, Mel'nyk O, Gavrylova N. Vplyv endogenno-gipoksychnogo dyhannja na dynamiku vidnovlennja funkcii' sercevo-sudynnoi' systemy plavciv u pidgotovchomu periodi makrocyklu na etapi poperedn'oi' bazovoi' pidgotovky. *Fizychna kul'tura, sport ta zdorov'ja nacii'.* 2016; 2(21): 258-62. [Ukrainian]
11. Kalenichenko OV, Kovalenko SO, Tokar SI, Harchenko DM. Osoblyvosti arterial'nogo tysku u studentiv-sportsmeniv z riznoju sprjamovanistju trenuval'nogo procesu. *Pedagogika, psyhologija ta medyko-biologichni problemy fizychnogo vyhovannja i sportu*. 2011; 11: 55-8. [Ukrainian]
12. Korinchak LM. Vplyv fizychnogo navantazhennja na pokaznyky sercevo-sudynnoi' systemy studentiv. *Pedagogika, psyhologija ta medyko-biologichni problemy fizychnogo vyhovannja i sportu*. 2008. [Ukrainian]
13. Korol'chuk AP. Pidvyshhennja adaptyvnyh mozhylyvostej studentiv shljahom zastosuvannja bigovyh navantazhen' u zmishanomu rehymy energozabezpechennja. *Fizychna kul'tura, sport ta zdorov'ja nacii'.* 2012; 14: 56-61. [Ukrainian]
14. Kurinna VV, Kopajeva TV. Vplyv fizychnoi' kul'tury i sportu na organizm ljudyiny. *Teorija ta metodyka fizychnogo vyhovannja*. 2009; 4 (54): 48-51. [Ukrainian]
15. Sulyma AS. Vplyv fizychnyh trenuvan' z vykorystannjam metodyky «endogenno-gipoksychnogo dyhannja» na dynamiku vidnovlennja funkcii' sercevo-sudynnoi' systemy za chastotoju sercevyh skorochen' u kvalifikovanyh hokei'stiv na travi. *Fizychna kul'tura, sport ta zdorov'ja nacii': zbirnyk naukovykh prac'.* 2016; 20: 573-6. [Ukrainian]

УДК [612.17:796.015]–055.1–053.81(477.43/.44)

ВЛИЯНИЕ ЗАНЯТИЙ СПОРТОМ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЮНОШЕЙ 17–21 ГОДА ПОДОЛЬСКОГО РЕГИОНА

Зуграва М. А., Фурман Ю. Н., Сулима А. С.

Резюме. Учитывая, что по состоянию сердечно-сосудистой системы оценивают эффективность воздействия на организм человека спортивной тренировки, цель исследования заключалась в установлении влияния занятий спортом на функциональные возможности сердечно-сосудистой системы юношей 17–21 года.

В исследовании принимали участие 135 юношей-студентов высших учебных заведений города Винницы. Все исследуемые лица были разделены на 7 групп. В зависимости от режима энергообеспечения мышечной работы 120 юношей-спортсменов разделены на 6 групп. Также было сформировано отдельную группу неспортсменов (15 юношей). Функцию сердечно-сосудистой системы юношей оценивали по реакции артериальных сосудов на дозированную физическую работу (по показателю ДАД), а также по способности восстанавливаться после прекращения работы (по показателям АД и ЧСС).

Занятия циклическими, сложнокоординационными, игровыми видами спорта и единоборствами способствуют улучшению функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, что проявляется положительной реакцией артериальных сосудов на дозированные физические нагрузки и ускорением восстановления ЧСС и АД после дозированных физических нагрузок мощностью 1 Вт и 2 Вт на 1 кг массы тела. Наименьший процент лиц с положительной реакцией артериальных сосудов на дозированные физические нагрузки, а также с медленным восстановлением ЧСС и АД выявлено среди неспортсменов и представителей силовых видов спорта.

Ключевые слова: юноши-спортсмены, частота сердечных сокращений, артериальное давление, восстановление.

UDC [612.17:796.015]–055.1–053.81(477.43/.44)

**Influence of Sports on the Cardiovascular System Functional Possibilities
in Juniors aged 17–21 from Podilskii Region**

Zuhrava M. O., Furman Y. M., Sulyma A. S.

Abstract. The sports training effectiveness is assessed by its effect on the human body via the state of cardiovascular system.

The purpose of the study was to determine the impact of sports training on the functional possibilities of the cardiovascular system of juniors aged 17–21.

Material and methods. 135 students studying at Vinnytsia universities took part in the study. 120 athletes were divided into 6 groups depending on the mode of muscular work energy supply. We also formed a separate group of students who are not engaged in sports (15 males). The function of the cardiovascular system of youth was evaluated by the reaction of arterial vessels to metered physical work (by the indicator of diastolic blood pressure), as well as on the ability to recover after termination of work (by the parameters of blood pressure and heart rate).

Results and discussion. Classes cycling and playing sports (performance of muscle work of which is connected with the mixed mode of power supply); complex coordination (performance of physical exercises is caused by anaerobic (alactate) mode by metabolism) and martial arts (performance of muscular work is associated with anaerobic (lactate) mode of power supply) contribute to the improvement of the cardiovascular system functional possibilities. This was manifested by the positive reaction of arterial vessels to metered physical activity and acceleration of recovery of heart rate and blood pressure after metered physical loads of 1 watts and 2 watts per 1 kg of body weight. The smallest percentage of students with positive reaction of arterial vessels to metered physical activity, as well as with a slow recovery of heart rate and blood pressure were detected among students who were not engaged in sports and representatives of power sports. These individuals are involved in the performing of physical exercises with anaerobic (alactate) processes of metabolism.

Conclusions. The regular exercises, except the lessons of power sports, have a positive effect to the functional possibilities of the cardiovascular system of juniors aged 17–21.

Keywords: junior athletes, heart rate, arterial pressure, recovery.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.267

UDC 81.142:581.143:577.175.1

Kuts B. O.

REGULATION OF DONOR-ACCEPTOR RELATIONS IN THE SYSTEM OF DEPOSITION OF ASSIMILATES – GROWTH IN LEGUME PLANTS DURING GERMINATION

Vinnitsa Mikhailo Kotsiubynskyi State Pedagogical University, Ukraine

danotchka@gmail.com

The research of the last decades was important for understanding the regularities of functioning the donor-acceptor system, which is a chief mechanism for the assimilate redistribution between plant organs in ontogenesis. By the dynamics of the change in the arrival of donor-acceptor assimilates, we may establish the regularities of the system functioning and the peculiarities of their endogenous regulation at the early stages of plant development, when the capacity of the "request" for the plastic substances for the acceptor, the sensitivity to the effects is the highest. The intensity of the usage of deposited substances in cotyledons and their redistribution between vegetative and generative organs of plants, bean-rhizobial complexes, which are additional consumers of assimilates in legumes, can become an indicator of regulation in ontogenesis phases, biochemical balance in plants and culture productivity. In modern literature, the information about the bacteriothera acting as a consumer of assimilates in the process of symbiotic nitrogen fixation is negligible. Although it is clear that the capacity of the process of fixing atmospheric nitrogen is possible only in the conditions of plastic substances and energy inflow to the bacteroids, which can provide the process of photosynthesis by itself. Under shortage conditions of photochemical reactions' products, there is an incomplete restoration of the productivity level of total CO₂ fixation and the rate of oxidized compounds assimilation in the cell, vacuoles and apoplast of leaves was observed and the pH of the apoplastic fluid increased the invertase activity, stimulating the cleavage of the sucrose in the apoplast of the leaf. In addition, applied growth stimulants increase the dry mass of plants and the net productivity of photosynthesis contribute to the accumulation of various forms of carbohydrates in the roots and fruits. In stems and leaves there was a tendency of sugar and starch content decrease. Drugs significantly reduce the content of all forms of nitrogen in the roots, stems and fruits, and increase the content of protein nitrogen in the leaves. The drug induces a strong development of the photosynthetic apparatus: laying more leaves, pro-

longing their active functioning, increasing the size of chlorenchymal cells and chloroplastogenesis improving. This is accompanied by increase of plastic compounds formation in leaves, followed by their outflow to the generative organs that leads to carpogenesis intensification, increasing of yield quantity and improved yield structure, oil content and quality in flax seed was also improved.

Light is one of the key factors in the environment which not only provides the process of autotrophic feeding, but also launches the program of photomorphogenesis through the system of photoreceptors (phytochromes, cryptochromes, and phototropin). This provides the de-etiolation, the formation of chloroplasts, leaf blades and, as a consequence provides the transition to autotrophic feeding. Seedlings in legumes, such as lupins, are endowed with a characteristic hypocotyle germinating in the dark that demonstrates an exorbitantly high growth gradient with an elongated zone below the apex. Thus, germination in the dark – scotomorphogenesis is a regulator of inflow and outflow, accumulation of auxin in the hypocotyl growth zone. The practice leads to the production of high and sophisticated plants with a large number of leaves as a result of darkening, as well as low levels and quality of the crop. The usage of growth regulators can minimize the adverse effects of nitrogen feed abnormalities. The usage of retardants and growth promoters can be an effective means of improving the nutritional value and regulating the synthesis processes in subsequent stages of ontogenesis, taking into account the biochemical composition unique in its ratio. The obtained review of the theoretical material gives reasons for further experimental research and creating recommendations for introduction of the growth regulators usage of different orientations to optimize the productive process of legumes.

Keywords: heterotrophic phase, retardants, stimulants, beans, "source-sink"

Relation to the plans, themes, scientific research. The article is connected with the scientific

programs, plans and topics that are being developed at the department. The subject of the dissertation for obtaining the scientific degree of PhD biological sciences from the specialty 091 "Biology" according to the extract from the protocol No.4 of the meeting of the Academic Council of the VSPU named after M. Kotsiubynskyi of October 28, 2018: "Regulation of donor-acceptor relations in the depot system of assimilates – growth in legume plants in period of germination".

Introduction. The research of the last decades was important for understanding the regularities of the donor-acceptor system functioning, which is an important mechanism for the assimilate redistribution between plant organs in ontogenesis.

According to Poprotska I. V. [10], the combined usage of light, gibberellin and retardants for artificial regulation of the tension of donor-acceptor relationships in a plant is an effective method for studying the role of phytohormones and finding out the features of using plant's reserve compounds in experimental studies of germination processes. Implementation of donor-acceptor relations can occur in different systems: "photosynthesis-growth", "deposition of assimilates-growth", macro- and microsymbionts in the processes of symbiotic nitrogen fixation.

The main aim of research is focused on the functions of processing the "photosynthesis – growth" system, where the first one is the producer of assimilates, and the second process has the role of assimilates' consumer.

Significantly less data exist in literature about the functioning of other systems in the plant. In particular, it is known that in the regulation of the donor-acceptor system a significant role can be played by the process of depositing photosynthesis products that can be used for the needs of fruits, root crops, and other economically valuable organs of plants during the period of improvement of photosynthesis due to changes in natural or experimental conditions. For experimentation, it is advisable to use stimulants and inhibitors of growth processes, which result in changes in the flow of assimilates to the acceptor and allows to establish the peculiarities of synthesis and deposition with retardants and phytohormones acting through influencing on these processes in the opposite way. For such regulation, it is expedient to apply exogenous treatment of plants, since only the sufficient source of assimilates deposited not only in the form of starch, proteins and fats but also in the form of structural polysaccharides that take place of a resource buffer and may be implemented by the source-sink system.

Changes in the polysaccharide complex of storage cells' walls, the magnitude of using polysaccharides as back-up compounds, and especially the re-

structuring of cell walls due to the possible usage of hemicellulose and pectin fractions in the process of seed germination remain poorly understood.

By the dynamics of the change in the arrival of donor-acceptor assimilates, we may establish the regularities of the system functioning and the peculiarities of their endogenous regulation at the early stages of plant development, when the capacity of the "request" for the plastic substances for the acceptor, and the sensitivity to the effects is the highest.

The intensity of using deposited substances in cotyledons and their redistribution between vegetative and generative organs of plants, bean-rhizobial complexes, which are additional consumers of assimilates in legumes [3, 6], can become an indicator of regulation of ontogenesis phases, biochemical balance in plants and culture productivity.

In modern literature, the information about the bacteriothera acting as a consumer of assimilates in the process of symbiotic nitrogen fixation is negligible, although it is clear that the capacity of the process of fixing atmospheric nitrogen is possible only in the conditions of plastic substances and energy inflow to the bacteroids, which can provide the process of photosynthesis by itself.

Stimulators of growth influence on the anatomical-morphological, physiological and biochemical characteristics of plants, change the nature of donor-acceptor relationships in plants that intensify the production and optimize the yield of crops. As for GA₃ result, the volume of cells of columnar parenchyma of eggplant type "Almaz" according to Rohach V. V. [12] did not change significantly and the size of the spongy cells is increased. In addition, applied growth stimulants increased the dry mass of plants and the net productivity of photosynthesis, contributed to the accumulation of various forms of carbohydrates in the roots and fruits. In stems and leaves there was a tendency of sugar and starch content decrease. Drugs significantly reduced the content of all forms of nitrogen in the roots, stems and fruits, increased the content of protein nitrogen in the leaves.

Instead of it, the classical retardant action mechanism of chlormequat chloride (CCC) during replenishment on oilseeds has the opposite effect on the DAR as under the influence of retardant the inhibition of linear growth of vegetative organs with the simultaneous restructuring the anatomical structure of the shoots and leaves (increasing of the stem diameter due to better development of measles, xylem, thickening of the bast fibers), the resistance of the flaxseed to planting increased. According to the authors opinion, the drug induces a strong development of the photosynthetic apparatus: laying more leaves, prolonging their active functioning, increasing the size of

chlorenchymal cells and chloroplastogenesis improving. This is accompanied by increase of plastic compounds formation in leaves, followed by their outflow to the generative organs that leads to carpogenesis intensification, increasing of yield quantity and improved yield structure, oil content and quality in flax seed was also improved [7, 11].

The analysis of the literature revealed that under shortage conditions of photochemical reactions' products, incomplete restoration of the productivity level of total CO₂ fixation and the rate of oxidized compounds assimilation in the cell, vacuoles and apoplast of leaves was observed and the pH of the apoplastic fluid increased the invertase activity, stimulating the cleavage of the sucrose in the apoplast of the leaf [1].

Light is one of the key factors in the environment which not only provides the process of autotrophic feeding, but also launches the program of photomorphogenesis through the system of photoreceptors (phytochromes, cryptochromes, phototropin). This provides the de-etiolation, the formation of chloroplasts, leaf blades and, as a consequence provides the transition to autotrophic feeding.

Light can change the implementation of the development program of plants that can be expressed in the speed and duration of growth changing in their individual parts.

Seedlings in legumes, such as lupins, are endowed with a characteristic hypocotyle that germinating in the dark demonstrates an exorbitantly high growth gradient with an elongated zone below the apex. Thus, germination in the dark – scotomorphogenesis is a regulator of inflow and outflow, accumulation of auxin in the hypocotyl growth zone [8].

The practice leads to the production of high and sophisticated plants with a large number of leaves as a result of darkening, as well as low levels and quality of the crop. The usage of growth regulators can minimize the adverse effects of nitrogen feed abnormalities [9].

The growth of the phytohormones content in the organs of beans plants depends on the age of the plants and the illumination conditions. In the process of scotomorphogenesis there is a correlation between the change in biomass, the length of the hypocotyl and the content of the GA₃, whereas in the process of photomorphogenesis the effect of zeatin is noted. Growing in the dark is a positive trend while the same in the light is opposite. Cellular distribution in the leaf was carried out with low cytokinin content in the light, whereas cell proliferation occurred at a higher level of these hormones. The largest content of GA was characteristic for leaves at the end of their growth. The increase of ABA level is noted in intensive length and biomass growth periods of leaves, roots in the light and hypocotyl in the darkness. Light increased the

ratio of auxin and cytokinins in the roots of the beans and reduced it in the epicotyl [2]. In our opinion, one of the action mechanisms of the light can serve as artificial change in the content and phytohormones ratio, there is a small percentage of literature which discuss about the likely find differences between skotomorphogenesis still and processes for monocots and flowering plants, due to different level of phytohormones, biochemical composition and nature of spare parts.

Test for preparations for cereal seeds' pretreatment in laboratory and field conditions showed synergistic biological properties, manifested in the growth accelerating of cultivated plants; the infestation reducing of the root system of spring wheat and spring barley normal root rot and increase their productivity (in terms of complex usage with laminaria polysaccharide complexes) with a decrease in the rate of active substances' consumption [13].

In the case of using retardants is likely increased frost resistance. Thus, in the case of processing winter wheat varieties "Bunker" with tebukonazol was found out that even etiolated plants under conditions of changing the fatty acids ratio (reducing saturated palmitic fatty acid and unsaturated alpha-linolenic acid) were resistant at a temperature of -8°C [5].

Features of donor-acceptor system functioning in conditions of skoto- and photomorphogenesis jointly retardant actions confirm the determination results of the optimal paclobutrazol (PBZ) concentration to improve the growth of "Pontal" and "Supra" bean varieties. Plants, treated by PBZ of different concentrations during the pollination period demonstrated the laying of beans already on the 10th day after pollination, increasing in the number of pods; adverse effects of deviation of nitrogen nutrition were minimized. However, PBZ concentrations higher than 8 mg/L were phytotoxic [9].

Terms of first visible signs appearance of the tuberous bacteria infection of the roots in different species of legumes are different. The appearance of it mostly often occurs during the development of the first true leaves in most legume crops. However, the formation of the first tubers of alfalfa seedlings is observed on the 4-5th day after germination and on the 7-8th day this process occurs in all legumes. The maximum term is 10 days of the heterotrophic phase. This may indicate that the treatment of growth regulators can contribute to more effective inoculation of bacteria and enhance nitrogen fixation, as well as formation of protein compounds and therefore more high-quality agricultural products. One of the theoretically possible consequences is switching on to autotrophic way of feeding and harvesting in the earliest and the shortest terms due to the unique qualitative and quantitative composition of legumes.

Conclusion. The use of retardants and growth promoters can be an effective means of improving the nutritional value and regulating the synthesis processes in subsequent stages of ontogenesis, taking into account the biochemical composition unique in its ratio.

The obtained review of the theoretical material gives reasons for further experimental research: the study of the mesostructure of organs under the action of

drugs, the anatomical structure of seedlings and cotyledons during heterotrophic germination phase; the study of the intensity of photosynthetic processes, dark and light respiration, the content of proteins, carbohydrates, polysaccharide complex during germination, structural changes in hemicelluloses and pectins as well as the creating of recommendations for the introduction of the growth regulators usage of different orientations to optimize the productive process of legumes.

References

1. Chikov VI. The role of source-sink relations between photosynthetic and assimilate-consuming organs in regulation of plant photosynthesis. *Agri Res & Tech: Open Access J.* 2017; 5(2): 555659. doi:10.19080/artoaj.2017.04.555659
2. Golovatskaya IF, Karnachuk RA. Dinamika rosta rasteniy i sodержanie endogennykh fitogormonov v protsesse skoto-i fotomorfogeneza fasoli. *Fiziologiya rasteniy.* 2007; 54(3): 461-8. [Russian] doi: 10.1134/s102144370703017x
3. Golunova LA. *Regulyatsiya produktsionogo protsesu i simbiotichnoyi azotfikatsiyi soyi za dopomogoyu retardantiv:* Abstr. PhD. (Biol.). K., 2013. 20 s. [Ukrainian]
4. Kan L, Nie S, Hu J, Wang S, Cui SW, Li Y, et al. Nutrients, phytochemicals and antioxidant activities of 26 kidney bean cultivars. *Food and Chemical Toxicology.* 2017 Oct; 108(Pt B): 467-77. PMID: 27613272. doi: 10.1016/j.fct.2016.09.007
5. Korsukova AV, Gornostai TG, Grabelnych OI, Dorofeev NV, Pobezhimova TP, Sokolova NA, et al. Tebuconazole Regulates Fatty Acid Composition of Etiolated Winter Wheat Seedlings. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry.* 2015; 11(4): 118-27.
6. Kuryata VG, Golunova LA. Vpliv hlormekvathloridu na formuvannya simbiotichnoyi sistemi soya – *Bradyrhizobium japonicum*. *Naukovi zapiski Ternopil'skogo derzhavnogo pedagogichnogo universitetu. Seriya: biologiya.* 2011; 3(48): 79-83. [Ukrainian]
7. Kuryata VG, Khodanitska OO. Features of anatomical structure, formation and functioning of leaf apparatus and productivity of linseed under chlormequatchloride treatment. *Ukrainian Journal of Ecology.* 2018; 8(1): 918-26. doi: 10.15421/2018_294
8. Sánchez-Bravo J, Oliveros-Valenzuela MR, Nicolás C, Acosta M. Growing in darkness. *Plant Signal Behav.* 2008 Jun; 3(6): 406–8. PMID: 19704581. PMCID: PMC2634317. doi: 10.1007/s00425-007-0601-4
9. De Almeida OM, De Melo HC, De Aquino Portes T. Growth and yield of the common bean in response to combined application of nitrogen and paclobutrazol. *Rev Caatinga, Mossoró.* 2016; 29(1): 127-32. Doi: 10.1590/1983-21252016v29n115rc
10. Poprotska IV. Regulyatsiya donorno-akseptornih vidnosin u roslin v sistemi «depo asimilyativ – rist» u protsesi proro-stannya. Vlnnitsya: TOV «NilanLTD»; 2017. 122 p. [Ukrainian]
11. Rogach VV, Poprotska IV, Kuryata VG. Diya giberelinu i retardantiv na morfogenez, fotosintetichnyi aparat ta produktivnist kartopli. *Visnik Dniprovetrovs'kogo unversitetu. Biologiya, ekologiya.* 2016; 24(2): 416-20. [Ukrainian]
12. Rohach VV. Influence of growth stimulants on photosynthetic apparatus, morphogenesis and production process of eggplant (*Solanum melongena*). *Biosystems Diversity.* 2017; 25(4): 297-303. doi:10.15421/011745
13. Vlasenko NG, Teplyakova OI, Meteleva ES, Polyakov NE, Halikov SS, Dushkin AV. Effektivniy preparat dlya pred-posevnoy obrabotki semyan zernovyih kultur na osnove kompleksov tebukonazola s polisaharidami laminarii. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya.* 2017; 12: 28-37. [Russian] doi 10.17513/use.36601

УДК 81.142:581.143:577.175.1

РЕГУЛЯЦІЯ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНИХ ВІДНОСИН В СИСТЕМІ «ДЕПО АСИМІЛЯТИВ – РІСТ» У БОБОВИХ РОСЛИН В ПЕРІОД ПРОРОСТАННЯ

Куц Б. О.

Резюме. Дослідження останніх десятиліть стали важливими для усвідомлення закономірностей функціонування донорно-акцепторної системи, що є важливим регулюючим механізмом перерозподілу асимілятів між органами рослини в онтогенезі. За динамікою зміни надходження донорно-акцепторних асимілятів, можна встановити закономірності функціонування системи та особливості їх ендогенної регуляції на ранніх етапах розвитку рослин, коли потужність «запиту» на пластичні речовини для акцептора, чутливість до впливів є найвищими.

У сучасній літературі інформація про бактеріотере, що виступає в ролі споживача асимілятов в процесі симбіотичної фіксації азоту, незначна. Хоча очевидно, що пропускна здатність процесу фіксації

атмосферного азоту можлива тільки в умовах пластичної речовини і припливу енергії до бактеріоїди, що може забезпечити сам процес фотосинтезу. В умовах дефіциту продуктів фотохімічних реакцій спостерігається неповне відновлення рівня продуктивності загальної фіксації CO_2 і швидкості асиміляції окиснених сполук у клітині, вакуолях і апопласті листя. Крім того, стимулятори росту що застосовуються збільшують суху масу рослин, а чиста продуктивність фотосинтезу сприяє накопиченню різних форм вуглеводів в коренях і плодах. У стеблах і листках спостерігається тенденція до зниження вмісту цукру і крохмалю. Препарати значно знижують вміст всіх форм азоту в коренях, стеблах і плодах, а також підвищують вміст білка азоту в листі.

Використання ретардантів та стимуляторів росту може стати ефективним засобом підвищення харчової цінності та врегулювання процесів синтезу на подальших етапах онтогенезу з огляду на унікальний за своїм співвідношенням біохімічний склад. Інтенсивність використання депонованих в сім'ядолях резервних сполук та їх перерозподіл між органами рослин, бобово-ризобіальними комплексами можуть стати індикатором регуляції фаз онтогенезу, біохімічного балансу в рослині та продуктивності культури. Отриманий огляд теоретичного матеріалу дає підстави для подальших експериментальних досліджень, а також розробки рекомендацій щодо впровадження використання регуляторів росту різної спрямованості для оптимізації продуктивного процесу бобових культур.

Ключові слова: гетеротрофна фаза, ретарданти, стимулятори, боби, «source-sink».

УДК 81.142:581.143:577.175.1

РЕГУЛЯЦИЯ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ОТНОШЕНИЙ В СИСТЕМЕ «ДЕПО АССИМИЛЯТОВ – РОСТ» У БОБОВЫХ РАСТЕНИЙ В ПЕРИОД ПРОРАСТАНИЯ **Куц Б. А.**

Резюме. Исследования последних десятилетий стали важными для понимания закономерностей функционирования донорно-акцепторной системы, которая является важным регулирующим механизмом перераспределения ассимилятов между органами растения в онтогенезе. По динамике изменения поступления донорно-акцепторных ассимилятов, можно установить закономерности функционирования системы и особенности ее эндогенной регуляции на ранних этапах развития растений, когда мощность «запроса» на пластические вещества для акцептора, чувствительность к воздействиям являются самыми высокими. Интенсивность использования депонированных в семядолях резервных соединений и их перераспределение между органами растений, бобово-ризобияльными комплексами могут стать индикатором регуляции фаз онтогенеза, биохимического баланса в растении и производительности культуры.

В современной литературе информация о бактериотере, выступающей в роли потребителя ассимилятов в процессе симбиотической фиксации азота, незначительна. Хотя очевидно, что пропускная способность процесса фиксации атмосферного азота возможна только в условиях пластического вещества и притока энергии к бактериоидам, что может обеспечить сам процесс фотосинтеза. В условиях дефицита продуктов фотохимических реакций наблюдается неполное восстановление уровня продуктивности общей фиксации CO_2 и скорости асимилиции окисленных соединений в клетке, вакуолях и апопласте листьев. Кроме того, применяемые стимуляторы роста увеличивают сухую массу растений, а чистая продуктивность фотосинтеза способствует накоплению различных форм углеводов в корнях и плодах. В стеблях и листьях наблюдается тенденция к снижению содержания сахара и крахмала. Препараты значительно снижают содержание всех форм азота в корнях, стеблях и плодах, а также повышают содержание белка азота в листьях.

Использование ретардантов и стимуляторов роста может стать эффективным средством повышения пищевой ценности и регулирования процессов синтеза на последующих этапах онтогенеза с учетом уникального по своему соотношению биохимического состава. Полученный обзор теоретического материала дает основания для дальнейших экспериментальных исследований, а также разработки рекомендаций по внедрению использования регуляторов роста различной направленности для оптимизации продуктивного процесса бобовых культур.

Ключевые слова: гетеротрофная фаза, ретарданы, стимуляторы, бобы, «source-sink».

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.272

УДК [613.166.9+613.168]:612.112.3:616-092.9

Літовченко О. Л., Мішина М. М., Завгородній І. В., Мозгова Ю. А.

ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЛІМФОЦИТІВ ЗА ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ, ХОЛОДОВОГО ФАКТОРУ *PER SE*, ТА У ПОЄДНАННІ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Харківський національний медичний університет, Україна

latyshkaelena@gmail.com

Протягом життя людина піддається впливу різних факторів навколишнього середовища, які характеризуються можливим одночасним або комбінованим впливом. Особливу увагу слід приділити можливим наслідкам комбінованого впливу чинників різної природи, які присутні в сучасному середовищі, включаючи несприятливі мікрокліматичні умови і електромагнітне випромінювання. Імунна система є унікальним, природним захисним механізмом, і однією з перших реагує на вплив екстремальних факторів навколишнього середовища. Особливе значення має вивчення імунологічних механізмів реакції організму на електромагнітне випромінювання в умовах холодового стресу.

Експериментально досліджено фагоцитарну активність лімфоцитів з встановленням здатності до формування нейтрофільних позаклітинних пасток за впливу електромагнітного випромінювання, холодового фактору *per se* та у поєднанні. Встановлено, що на тлі більш високого рівня активності фагоцитозу нейтрофілів за впливу холодового фактору на 5-ту добу відзначені більш низькі показники його за впливу електромагнітного випромінювання *per se* та у поєднанні, але на 15-ту добу значно підвищувалася активність фагоцитарного процесу за дії електромагнітного випромінювання. Виявлено, що на 30-ту добу за впливу електромагнітного випромінювання відбувається виснаження активності фагоцитів за рахунок утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, що можна вважати компенсаторною реакцією організму. За впливу поєднаної дії холодового фактору й електромагнітного випромінювання, формується імунний статус, який відрізняється від контрольної групи та експериментальних груп за дії холодового фактору та електромагнітного випромінювання ізольовано. Відмінності полягають в зниженні активності фагоцитарного процесу, та метаболічної активності нейтрофілів. Зниження рівня активності фагоцитозу компенсується активацією утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, які формуються піс-

ля загибелі нейтрофілів та виконують функцію елімінації антигену з організму.

Ключові слова: фагоцитоз, нейтрофільні позаклітинні пастки, холодовий фактор, електромагнітне випромінювання, сполучена дія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у Харківському національному медичному університеті в рамках науково-дослідної роботи, що фінансувалася Міністерством охорони здоров'я України «Встановити механізми адаптації до сполученої дії хімічних та фізичних чинників навколишнього середовища», КПКВК 2301020, № держ. реєстрації 0113U002536.

Вступ. Проблема впливу фізичних факторів зовнішнього середовища на захисні реакції організму тривалий час є однією з найважливіших у сучасній медицині та біології. Імунна система являє собою унікальний, природний захисний механізм та однією з перших реагує при впливі екстремальних факторів природного середовища, в тому числі й електромагнітного випромінювання (ЕМВ), яке може супроводжуватися у умовах холоду. Ця система постійно зазнає впливу зовнішніх факторів, що позначається на зниженні або активації її функціональних можливостей в цілому [1]. Імунна система є першою ланкою в адаптації організму в умовах довкілля [2]. Особливу актуальність має вивчення імунологічних механізмів реагування на електромагнітне випромінювання в умовах холодового стресу. Тому на сьогоднішній день видається актуальним комплексне вивчення впливу холодового фактора (ХФ) та ЕМВ на показники клітинного імунного статусу з урахуванням терміну дії.

Дослідження неспецифічної імунної реакції, а саме фагоцитарної активності нейтрофілів є важливою складовою комплексного обстеження при ураженні клітинної ланки імунітету, що суттєво впливає на стан імунної системи організму. Тож, у даній частині дослідження кінетику фагоцитозу досліджували виходячи з визначення інтегрального

показника – фагоцитарної активності лейкоцитів, що відображає відсоток нейтрофілів і моноцитів, здатних до зв'язування з антигеном та його перетравлювання. Вивчення активності фагоцитозу дозволяє визначити якість протікання цього процесу особливо за визначення здатності до формування позаклітинних пасток нейтрофілами [3].

Метою даного дослідження було визначити вплив електромагнітного випромінювання у сполученні з холодним фактором на активність фагоцитарного процесу та здатність утворення нейтрофільних позаклітинних пасток

Матеріал та методи дослідження. З огляду на те, що в природних умовах ЕМВ впливає за різних кліматичних умов, було проведено серію експериментів з вивчення впливу ЕМВ (70 кГц, 600 В/м) в умовах холодного стресу (від +4 °С до +6 °С) у субхронічному досліді (30 діб). Експериментальні дослідження виконувалися на лабораторних щурах лінії Wistar ($n = 24$), які піддавалися ізолюваному та поєднаному впливу ЕМВ і ХФ, згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментальних і інших наукових цілей», Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження", Council Directive 2010/63/EU, Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин, затверджених МОЗ України № 755 [4–7].

Імунологічні методи: фагоцитарну активність нейтрофілів досліджували за здатністю поглинати частинки полістирольного латексу. Для визначення нейтрофільних пасток ставили реакцію з використанням клітинної суспензії нейтрофілів периферичної крові, виділених на градієнтних розчинах фікол-верографіну, з наступною активацією нейтрофілів частинками латекса, потім суспензію наносили на скло, висушували і фіксували 96% етиловим спиртом з додатковою фіксацією клітин на склі за методом Ліллі в 10% забуференому формаліні: ядерна речовина забарвлювалася в червоно-помаранчевий колір. Метаболічну активність нейтрофілів оцінювали в реакції відновлення нітросинього тетразоліа (НСТ-тест) в спонтанному і стимульованому НСТ-тесті за допомогою світлової мікроскопії. В основі цього методу лежить відновлення в цитоплазмі нейтрофілів нітросинім тетразолієм до диформаза на під впливом супероксидного аніону, що утворюється при активації клітини. Диформаза на має вигляд темно-синіх або чорних гранул, кількість яких змінюється в залежності від виразності кисневого вибуху. Для постановки використовувалися набори НСТ-тесту, активацію нейтрофілів проводили латексом [8-12]. Для статистичної обробки результатів за допомогою програми «Statistica 10» використано непараметричний метод U-критерій Манна Уїтні [13].

Результати дослідження та їх обговорення.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що показник активності фагоцитозу (рис. 1) на 5-ту добу спостереження за дії ХФ мав тенденцію до підвищення ($60,83 \pm 0,95\%$), а за дії ЕМВ – до зниження ($52,66 \pm 1,23\%$) порівняно з контрольним значенням ($57,33 \pm 2,53\%$). При сполучному впливі ЕМВ та ХФ було відмічено статистично значуще зниження активності фагоцитозу до $47,66 \pm 1,74\%$. На 15-ту добу експерименту було встановлено, що показники активності фагоцитозу за дії ХФ та ЕМВ *per se* були вищими за контрольне значення ($48,5 \pm 3,36\%$) у 1,2 рази ($59,5 \pm 1,8\%$) та 1,3 рази ($63,83 \pm 1,78\%$) відповідно ($P < 0,05$), а за дії сполученого впливу факторів – практично на рівні контролю ($52,5 \pm 2,99\%$). При порівнянні показників функціональної активності нейтрофілів крові в експерименті на 30-ту добу спостереження за дії ЕМВ фагоцитарна активність мала зворотній ефект, а саме статистично значуще зниження ($47,66 \pm 0,84\%$) відносно контролю ($51,50 \pm 1,38\%$). У групах ізолюваного впливу ХФ та сполученого впливу ЕМВ та ХФ активність нейтрофілів була близька до контрольних значень ($P > 0,05$).

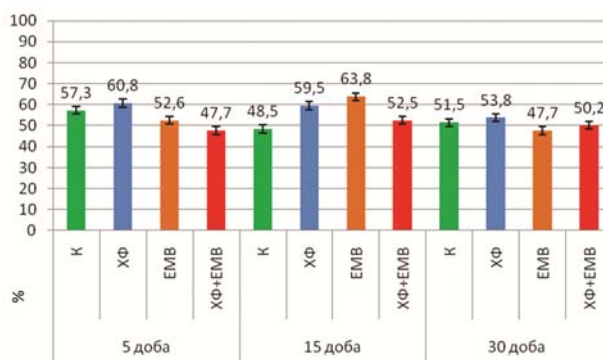


Рис. 1. Показники активності фагоцитозу у динаміці експерименту за ізолюваного та сполученого впливу ЕМВ та ХФ

Примітки: * – різниця статистично значуща ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою; К – група контролю; ХФ – група ізолюваного впливу холодного фактора; ЕМВ – група ізолюваного впливу електромагнітного випромінювання; ХФ + ЕМВ – група сполученого впливу електромагнітного випромінювання та холодного фактора.

Нейтрофіли займають одну з найбільш активних позицій в системі гуморально-клітинної кооперації крові. Це робить їх універсальною мішенню та індикатором різних порушень гомеостазу. У свою чергу, стимульовані нейтрофіли стають потужними ефекторами і одним з пускових механізмів каскадних реакцій, які й забезпечують розвиток імунної відповіді (табл. 1).

Таблиця 1 – Зміни імунологічних показників у щурів за умов впливу електромагнітного випромінювання, холодового фактору *per se* та у поєднанні

Показники		Контроль $n = 6$ ($X \pm S_x$)	Холодовий фактор $n = 6$ ($X \pm S_x$)	Електромагнітне випромінювання $n = 6$ ($X \pm S_x$)	Сполучена дія холодового фактора та електромагнітного випромінювання $n = 6$ ($X \pm S_x$)
5 доба експерименту					
Фагоцитоз, %		57,33 $\pm$ 2,53	60,83 $\pm$ 0,95	52,66 $\pm$ 1,23	47,66 $\pm$ 1,74*
НСТ-тест	Спонтанний, %	30,67 $\pm$ 0,99	26,50 $\pm$ 4,01	44,50 $\pm$ 2,60*	33,00 $\pm$ 5,43
	Стимульований, %	51,33 $\pm$ 3,12	42,00 $\pm$ 3,28	54,00 $\pm$ 2,62	55,00 $\pm$ 4,24
NETs, %		28,33 $\pm$ 1,05	16,33 $\pm$ 0,67*	49,67 $\pm$ 0,56*	68,67 $\pm$ 1,43*
15 доба експерименту					
Фагоцитоз, %		48,50 $\pm$ 3,36	59,50 $\pm$ 1,80*	63,83 $\pm$ 1,78*	52,5 $\pm$ 2,88
НСТ-тест	Спонтанний, %	18,33 $\pm$ 1,12	30,17 $\pm$ 2,95*	27,83 $\pm$ 0,95*	29,83 $\pm$ 2,71*
	Стимульований, %	42,17 $\pm$ 1,76	54,17 $\pm$ 0,83*	52,33 $\pm$ 1,99*	49,00 $\pm$ 3,66
NETs, %		29,33 $\pm$ 0,67	19,00 $\pm$ 0,68	12,00 $\pm$ 0,58*	31,00 $\pm$ 0,82
30 доба експерименту					
Фагоцитоз, %		51,50 $\pm$ 1,38	53,83 $\pm$ 2,09	47,66 $\pm$ 0,84*	50,16 $\pm$ 1,78
НСТ-тест	Спонтанний, %	30,33 $\pm$ 1,05	26,83 $\pm$ 0,87*	37,17 $\pm$ 3,22	22,67 $\pm$ 2,29*
	Стимульований, %	53,17 $\pm$ 3,62	42,67 $\pm$ 2,85	58,00 $\pm$ 4,16	45,50 $\pm$ 2,72
NETs, %		28,33 $\pm$ 0,67	32,67 $\pm$ 0,33*	75,33 $\pm$ 0,88*	29,67 $\pm$ 0,56

Примітка: * – різниця статистично значуща ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою.

Вивчення функціонального стану нейтрофілних лейкоцитів за допомогою НСТ-тесту дозволило встановити, що рівень спонтанного і НСТ-тесту (рис. 2) за умов ізолюваного впливу ЕМВ на 5-ту добу спостереження вище ($44,50 \pm 2,60\%$) ($P < 0,05$), а за впливу ХФ та сполученого впливу факторів значення були вищими за контрольні як спонтанного, так і стимульованого фагоцитозу, але достовірних змін не визначено. На 15 добу величини спонтанного та стимульованого НСТ-тесту були достовірно вищими в групах ізолюваного впливу ЕМВ та ХФ. У групі сполученого впливу факторів достовірно зрушення у бік активації стосувалося лише при спонтанній реакції ($29,83 \pm 2,71\%$). Причиною підвищення спонтанного НСТ-тесту вірогідно є активація фагоцитів, що супроводжується посиленням потреби кисню імунними клітинами. Незначне підвищення показника НСТ-стимульованого (пов'язаного) тесту на тлі вірогідного підвищення НСТ – спонтанного тесту у порівнянні з контрольними значеннями свідчить про збільшення (стимуляції) функціонального резерву нейтрофілів.

Значення спонтанного НСТ-тесту на 30-ту добу спостереження знижувалися у групі ХФ ($26,83 \pm 0,87\%$) і були менше вихідних значень 15-ї доби спостереження та контрольної групи ($30,33 \pm 1,05\%$). Такі зміни відбувалися і в групі сполученого впливу ЕМВ та ХФ ($22,67 \pm 2,29\%$). За умов дії ЕМВ показники НСТ-тесту залишалися вищими за контрольні, але не статистично значущими

($P > 0,05$). Отримані дані показують, що тривалий вплив ЕМВ та ХФ на організм призводить до зниження активації киснево-залежних систем фагоцитарного процесу (рис. 2).

Порівнюючи *in vitro* здатність до формування NETs нейтрофілами за умов сполученого впливу ХФ та ЕМВ *per se* протягом 30-ти діб було встановлено, що на 5-ту добу за впливу ХФ активність формування NETs була у 1,7 рази знижена, а за впливу ЕМВ *per se* та у поєднанні з ХФ – підвищеною у



Рис. 2. Зміна функціональної активності нейтрофілних лейкоцитів експериментальних тварин за умов впливу електромагнітного випромінювання, холодового фактору *per se* та у поєднанні протягом 30 діб спостереження за НСТ-тестом

Примітки: К – група контролю; ХФ – група ізолюваного впливу холодового фактора; ЕМВ – група ізолюваного впливу електромагнітного випромінювання; ХФ + ЕМВ – група сполученого впливу електромагнітного випромінювання та холодового фактора.

1,8 та у 2,4 рази відповідно у порівнянні з контрольними значеннями. Слід відмітити, що за умов ізолюваного впливу ЕМВ нейтрофільні пастки здатні ефективніше, ніж живі нейтрофіли вловлювати антиген, хоча за кількістю їх менше.

Аналізуючи ізолюваний вплив факторів на здатність утворення NETs на 15-ту добу у обох групах спостереження було встановлено знижений відсоток утворених NETs, що пояснюється активацією фагоцитарного процесу нейтрофілами. То при люмінесцентному дослідженні зафарбованих акридиновим помаранчевим препаратів виявлено, що після взаємодії з антигенами *in vitro* нейтрофіли NETs кількість у 2,5 рази менше за впливу ЕМВ ($12,00 \pm 0,58\%$) порівняно з контрольними значеннями ($29,33 \pm 0,67\%$).

Оцінка здобутих результатів щодо утворення NETs на 30-ту добу спостереження показала, що за дії ХФ *per se* активність формування NETs нейтрофілами була збільшена ($32,67 \pm 0,33\%$), а також за дії ЕМВ – визначалося підвищення у 2,7 рази ($75,33 \pm 0,56\%$). У групі сполученого впливу активність нейтрофільних пасток NETs на 15 та 30 добу дорівнювали контрольним значенням ($P > 0,05$) (рис. 3).



Рис. 3. Формування позаклітинних пасток (NETs) нейтрофілами за умов впливу електромагнітного випромінювання, холодового фактору *per se* та у поєднанні протягом 30 діб спостереження

Примітки: К – група контролю; ХФ – група ізолюваного впливу холодового фактору; ЕМВ – група ізолюваного впливу електромагнітного випромінювання; ХФ + ЕМВ – група сполученого впливу електромагнітного випромінювання та холодового фактору.

Отже, аналіз отриманих даних на 30 добу показав, що за дії комплексного впливу холодового фактору та електромагнітного випромінювання вперше виявлено, що показники імунного захисту: активність фагоцитозу, утворення позаклітинних нейтрофільних пасток дорівнювали контрольним значенням.

Тож, аналізуючи літературні дані [14-21] та власні дослідження можна стисло представити концепцію біологічних ефектів імунної відповіді на вплив ЕМВ та ХФ (рис. 4).

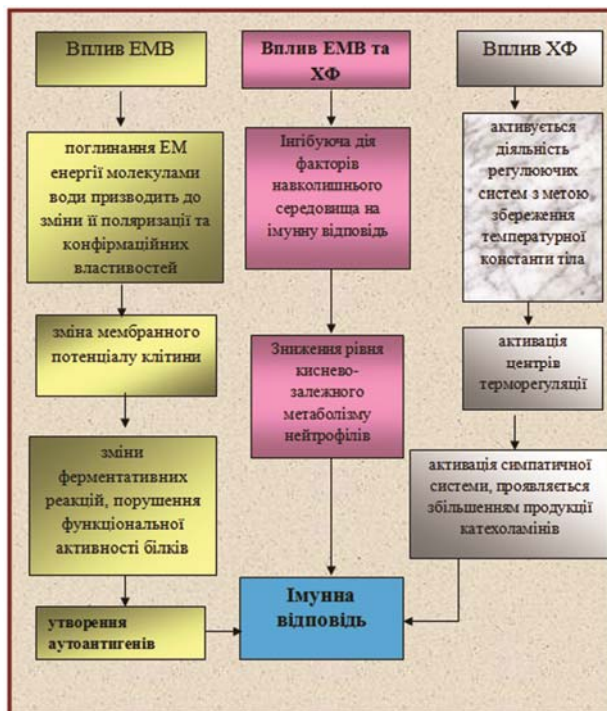


Рис. 4. Схема біологічних ефектів імунної відповіді на вплив електромагнітного випромінювання та холодового фактору на організм

Висновки

1. При впливі холодового фактору на 5 добу експерименту відзначено пригнічення утворення позаклітинних пасток та киснево-залежного фагоцитозу. На 15 добу експерименту спостерігалася активація фагоцитозу, НСТ-тесту спонтанного та стимульованого. На етапі 30 діб активність спонтанного НСТ-тесту була нижча за контрольні значення, при цьому здатність нейтрофілів до утворення позаклітинних пасток була підвищеною.
2. Під впливом електромагнітного випромінювання на етапі 5 діб було відзначено підвищення активності спонтанного НСТ-тесту та утворення позаклітинних пасток. На 15 добу спостереження активність фагоцитозу, НСТ-тесту (спонтанного, стимульованого) була збільшена при цьому відзначено зменшення позаклітинних пасток. На 30 добу реакція імунної системи мала зворотній характер, а саме пригнічення фагоцитозу та підвищення здатності утворення позаклітинних пасток.
3. При сполученому впливі холодового фактору та електромагнітного випромінювання на 5 добу відзначалося зниження активності фагоцитозу та підвищення утворення позаклітинних пасток як у порівнянні з контрольними значеннями, так і з групами ізолюваного впливу. На етапі 15 діб характеризувалося підвищення спонтанного НСТ-тесту, а на 30 добу експерименту цей показник був знижений.

4. Отримані дані свідчать про ефекти антагонізму у вигляді зниження активності фагоцитозу на початку спостереження та наближення показників (фагоцитоз, позаклітинні пастки) до контрольних значень у кінці експерименту.
5. Ізольована дія холодового фактора та електромагнітного випромінювання мають різнонаправлені механізми впливу на організм, що в свою чергу може нівелювати реакції імунної системи на сполучений вплив даних факторів.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується встановити біологічні механізми відповідних реакцій організму на сполучений вплив стресорів. З метою визначення характеру біологічних ефектів при дії комплексу чинників встановити найбільш інформативні показники. Визначити частку внеску кожного з факторів в сумарний ефект впливу електромагнітного випромінювання та холоду.

References

1. Yarilin AA. *Osnovy immunologii*. M: Meditsina; 1999. 650 p. [Russian]
2. Drannik GN. Sovremennyye predstavleniya o mekhanizмах vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta i ikh vzaimod-eystvie (chast 2). *Liki Ukrayini*. 2013; 6: 42-7. [Russian]
3. Dolgushin II, Shishkova YuS, Savochkina AYU. *Neytrofilnye lovushki i metody otsenki funktsionalnogo statusa neytro-filov*. M: RAMN; 2009. 203 p. [Russian]
4. Yevropeyska konventsia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuyutsya dlya doslidnykh ta inshykh naukovykh tsiley. Strasburg, 18 bereznya 1986 roku: ofitsiynyy pereklad [digital resource]. Verkhovna Rada Ukrayiny. Ofitsialnyy web-site. Mizhnarodnyy dokument Rady Yevropy. Available from: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137 [Ukrainian]
5. Zakon Ukrayiny vid 21 lyutogo 2006 № 3447-IV. Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokogo povodzhennya [digital resource]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15> [Ukrainian]
6. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Communities*. 2010; L 276: 33–79.
7. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 12.08.1997 № 755. Pravyla provedennya robot z vykorystanniam eksperymentalnykh tvaryn. 1997. [Ukrainian]
8. European Study on Community-Acquired Pneumonia Committee. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infection. *European Respiratory Society. European Respiratory Journal*. 1998; 11(4): 986-91. PMID: 9623709. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11040986>
9. Filatov AV, Bagurin PS, Markova NA, i dr. Issledovanie subpopulyatsionnogo sostava limfotsitov cheloveka s pomoshchyu paneli monoklonalnykh antitel. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1990; 1: 16-9. [Russian]
10. Douglas SD, Kui PG. *Issledovanie fagotsitoza v klinicheskoy praktike*. M: Meditsina; 1983. 112 p. [Russian]
11. Patent 2384844 RU. Sposob obnaruzheniya HBL / Dolgushin II, Andreeva YuS. (RU). opubl 04.2008. [Russian]
12. Menshikov VV. *Laboratornye metody issledovaniya v klinike*. M; 1987. 365 p. [Russian]
13. Rebrova OYu. Statisticheskyy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. M: Media Sfera; 2003. 312 p. [Russian]
14. Nazıroğlu M, Tokat S, Demirci S. Role of melatonin on electromagnetic radiation-induced oxidative stress and Ca²⁺ signaling molecular pathways in breast cancer. *J Rec Signal Transduct*. 2012; 32(6): 290–7. PMID: 23194197. DOI: 10.3109/10799893.2012.737002
15. Bobritskaya ON, Yugay KD, Zhukova IA, Antipin SL, Vodopyanova LA. Vliyanie elektromagnitnykh izlucheniya na funktsii ogranizma. *Problemi zooinzheneriyi ta veterinarnoyi meditsini*. 2015; 30(2): 454-9. [Russian]
16. Lutsenko YuA, Yashin SA. Pervichnye mekhanizmy vozdeystviya elektromagnitnykh izlucheniya i magnitnykh poley na tsirkulyatsiyu krovi (kratkoe soobshchenie). *Vestn novykh med tekhnologiy: period teor i nauch-prakt zhurn*. 2013; 20 (1): 106-7. [Russian]
17. Susak IP, Ponomarev OA, Shigaev AS. O pervichnykh mekhanizмах vozdeystviya elektromagnitnykh poley na biologicheskie obekty. *Biofizika*. 2005; 50(2): 367-70. [Russian]
18. Madden KS, Felten DL. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev*. 1995; 75(1): 77-106. PMID: 7831399. DOI: 10.1152/physrev.1995.75.1.77
19. Felten SY, Olschowka J. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals form synaptic-like contacts on lymphocytes in the splenic white pulp. *J Neurosci Res*. 1987; 18(1): 37-48. PMID: 2890771. DOI: 10.1002/jnr.490180108
20. Elenkov IJ, Vizi ES. Presynaptic modulation of release of noradrenaline from the sympathetic nerve terminals in the rat spleen. *Neuropharmacology*. 1991; 30(12A): 1319-24. PMID: 1686302. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(91\)90029-B](https://doi.org/10.1016/0028-3908(91)90029-B)
21. Elenkov IJ. The Sympathetic Nerve --An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. *Pharmacol Rev*. 2000; 52(4): 595-638. PMID: 11121511

УДК [613.166.9+613.168]:612.112.3:616-092.9

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ, ХОЛОДОВОГО ФАКТОРА *per se*, И В СОЧЕТАНИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Литовченко Е. Л., Мишина М. М., Завгородний И. В., Мозговая Ю. А.

Резюме. В течение жизни человек подвергается воздействию различных факторов окружающей среды, которые характеризуются возможным одновременным или комбинированным воздействием. Особое внимание следует уделить возможным последствиям комбинированного воздействия факторов различной природы, которые присутствуют в современной человеческой среде, включая неблагоприятные микроклиматические условия и электромагнитное излучение. Иммунная система является уникальным, естественным защитным механизмом, и одной из первых реагирует на воздействие экстремальных факторов окружающей среды. Особое значение имеет изучение иммунологических механизмов реакции организма на электромагнитное излучение в условиях холодового стресса. Экспериментально исследовано фагоцитарную активность лимфоцитов с установлением их способности к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек при воздействии электромагнитного излучения и холодового фактора *per se* и в сочетании. Установлено, что на фоне более высокого уровня активности фагоцитоза нейтрофилов при воздействии холодового фактора на 5-е сутки отмечены более низкие показатели по сравнению с электромагнитным излучением *per se* и в сочетании, но на 15-е сутки значительно повышалась активность фагоцитарного процесса при действии электромагнитного излучения. Выявлено, что на 30-е сутки при действии электромагнитного излучения происходит истощение активности фагоцитов за счет образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, что можно считать компенсаторной реакцией организма. При влиянии сочетанного действия холодового фактора и электромагнитного излучения, формируется иммунный статус, который отличается от контрольной группы и экспериментальных групп при действии холодового фактора и электромагнитного излучения изолированно. Различия заключаются в снижении активности фагоцитарного процесса, и метаболической активности нейтрофилов. Снижение уровня активности фагоцитоза компенсируется активацией образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые формируются после гибели нейтрофилов и выполняют функцию элиминации антигена из организма.

Ключевые слова: фагоцитоз, нейтрофильные внеклеточные ловушки, холодовой фактор, электромагнитное излучение, сочетанное действие.

UDC [613.166.9+613.168]:612.112.3:616-092.9

Evaluation of Lymphocytes Functional under the Influence of Physical Factors: Electromagnetic Radiation, Cold Factor *per se* and in Combination (Experimental Study)

Litovchenko O., Mishyna M., Zavgorodnii I., Mozgova Yu.

Abstract. During life man is always exposed to environmental factors that are characterized by possible simultaneous or combined effects. There are certain standard combinations of them. Particular attention should be paid to the possible consequences of the combined effects of factors of different nature that are present in the modern human environment, including adverse microclimatic conditions and electromagnetic radiation (EMR). Temperature difference, especially in the direction to positively low (from +2 to +6 °C), may significantly influence the action of other factors. EMR is a potent environmental factor and has a high biological activity that can affect a person in conditions of high or low environmental temperature. The immune system is a unique, natural defense mechanism and one of the first to respond for extreme environmental factors exposure. Of particular relevance is the study of the immunological mechanisms of the body's response to EMR under cold stress conditions. The article presents with experimental study of phagocytic activity of lymphocytes together with detection of the ability to form neutrophil extracellular traps under the influence of EMR, cold factor *per se* and in combination. We established that on background of a higher level of neutrophils phagocytic activity under the influence of cold factor on the 5th day its lower values were marked under the influence of EMR *per se* and in combination. On the 15th day the phagocytic activity significantly increased under the action of EMR. Due to the formation of neutrophilic extracellular traps the exhaustion of phagocytic activity took place on the 30th day of EMR influence, and this may be considered a compensatory reaction of the organism. An immune state formed under combined action of cold factor and EMR differs in the control group and the experimental group due to cold factor and EMR effects *per se*. This difference consists in a decrease of phagocytic and metabolic activities of neutrophils. Decrease in the level of phagocytic activity is offset by the activation of neutrophilic extracellular traps formation that is formed after the death of neutrophils and perform the function of eliminating antigen from the body. Thus, the *per se* effects of cold factor and EMR have multidirectional mechanisms of action on the body, that leads to leveling of the immune system's reactions to the combined influence of these factors.

Keywords: phagocytosis, neutrophilic extracellular traps, cold factor, electromagnetic radiation, combine action.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 22.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.278

УДК 615.243.4:591.433/434]:599.323.4

Макарчук В. В., Пилипенко С. В., Коваль А. А.

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ НА МІКРОФЛОРУ ШЛУНКА ТА ТОВСТОЇ КИШКИ У ЩУРІВ

Полтавський національний педагогічний університет ім. В. Г. Короленка, Україна

pilipenko_s@ukr.net

Метою даної роботи було оцінити кількісний і якісний склад мікрофлори в шлунку та товстій кишці щурів після 28-ми денного введення омепразолу і пантопразолу

В результаті проведених досліджень встановлено, що після 28 днів пригнічення секреції HCl в шлунку щурів омепразолом та пантопразолом якісний і кількісний склад мікрофлори шлунку зазнавав змін в обох піддослідних групах. Частота висіву лактобактерій значно зменшувалась. У першій піддослідній групі зросла концентрація *Enterobacter*, але у другій цей показник був навіть нижчим ніж у контролі. У щурів, яким упродовж 28-ми днів вводили пантопразол, кількісні і якісні показники висіву таких представників умовно-патогенної мікрофлори з шлунку, як *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* зовсім, а *Staphylococcus epidermidis* практично не відрізнялися від контрольних значень.

В кишечнику щурів обох піддослідних груп відмічено дисбаланс між показниками умовно-патогенної та нормальної мікрофлори.

Але в 2-й групі концентрація таких умовно-патогенних мікроорганізмів як *Escherichia coli* (гемолітична), *Escherichia coli* (зі зміненими ферментативними властивостями) майже не відрізнялась від контрольних значень. При цьому показники *Escherichia coli* (лактозонегативна), *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом) та грибів роду *Candida* були такі ж як у контролі.

Таким чином, блокада протонної помпи у разі використання омепразолу в більшій мірі усуває дію бактерицидного фактору – гідрохлоридної кислоти на мікроорганізми і створює оптимальний рН для росту і розмноження умовно-патогенної мікрофлори та суттєво знижує резистентність слизової оболонки шлунка до колонізації мікроорганізмами, тоді як пантопразол за рахунок своїх особливостей, в меншій мірі пригнічує секрецію гідрохлоридної кислоти і сприяє підтримці рН на такому рівні, при якому виживає значно менша кількість умовно-патогенних бактерій.

Ключові слова: гіпохлоргідрія, омепразол, пантопразол, дисбактеріоз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках наукової теми Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка як складова частина комплексної теми «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № держ. реєстрації 0111U004648.

Вступ. Важливою функцією шлункового соку є інактивація проковтнутих мікроорганізмів [13] Концепція «шлункового бактерицидного бар'єру» була сформульована багато десятиліть назад [8, 10].

Пізніше було підтверджено, що зниження секреції HCl в шлунку сприяє інфекційним захворюванням, викликаним різними інфекційними агентами [12].

При рН нижче 4 шлунковий сік справляє сильну бактерицидну дію, убиваючи екзогенні бактерії введені в шлунок як правило упродовж 15 хвилин.

Бактерицидний ефект соку зменшується при рН вище 4,0. Зростання внутрішньошлункового рН понад 4 з будь-якої причини призводить до надмірного бактеріального росту в усіх відділах травного тракту.

Для лікування порушень, обумовлених дією соляної кислоти: гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), стравоходу Барретта, пептичної виразкової хвороби, функціональної та недослідженої диспепсії, синдрому Золлінгера-Еллісона та інших більш рідкісних кислотозалежних захворювань широко використовують інгібітори протонної помпи (ІПП).

Крім того, ІПП є обов'язковим компонентом ерадикаційної терапії інфекції *Helicobacter pylori* і застосовуються для профілактики і лікування НПЗП-гастропатій [7, 11, 15, 19].

На сьогодні великою популярністю у гастроентерологів користується омепразол та лансопразол, які відносяться до (ІПП) 1-го покоління, а також пантопразол та рабепразол (ІПП) 2-го покоління. Цілим рядом досліджень доведено, що порівняно з омепразолом, езомепразолом та рабепразолом,

пантопразол має кращу біодоступність, яка не змінюється після першого та повторного прийомів [18]. Пантопразол є препаратом з максимальною рН-селективністю, володіє тканинною селективністю щодо парієтальних клітин шлунку [14].

Пантопразол найменше пригнічує функцію CYP2C19, особливо порівняно з лансопразолом, а також з омепразолом, езомепразолом та рабепразолом. Як наслідок найменшого пригнічення пантопразолом функції CYP2C19, він має найменший потенціал взаємодії з іншими препаратами (діазепам, варфарин, еуфілін та ін.), детоксикація яких здійснюється за участю CYP2C19 [1, 2, 4], що досить важливо під час лікування людей похилого віку і хворих з супутніми захворюваннями, яким протягом цього часу можуть знадобитися також інші лікарські препарати. Омепразол порівняно з пантопразолом значно інгібує ізоферменти CYP3A4 та CYP2C19, які характеризуються широкою індивідуальною генетично зумовленою варіабельністю активності [9, 16]. Пантопразол на відміну від омепразолу та езомепразолу майже не взаємодіє із системою цитохрому P450 [4].

Отже, кислото залежні захворювання часто вимагають тривалого медикаментозного лікування, і пацієнти, постійно приймають ІПП, що в свою чергу пригнічуючи захисну дію гідрохлоридної кислоти призводить до виникнення дисбактеріозу у травно-му тракті, який з часом тільки посилюється.

В попередніх дослідженнях нами було показано, що 28-ми денне введення омепразолу щурам, знижувало кислотність шлункового соку і тим самим призводило до надмірного бактеріального росту в шлунку та товстій кишці і як наслідок розвитку запальних процесів в цих органах.

Виходячи з того, що пантопразол має цілу низку переваг перед омепразолом ми вирішили порівняти його вплив на мікрофлору шлунку та товстої кишки щурів.

Оскільки в цьому напрямку, виконується мало систематичних експериментальних і епідеміологічних досліджень **метою** даної **роботи** було оцінити кількісний і якісний склад мікрофлори в шлунку та товстій кишці після 28-ми денного введення омепразолу і пантопразолу.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведені на 30 білих нелінійних щурах-самцях вагою 160–180 г, які рандомізовано були розділені на три групи по 10 тварин в кожній. Експерименти виконані з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), та підтверджені висновком етичного комітету Київ-

ського національного університету імені Тараса Шевченка.

Контролем (перша група) слугували щури, яким упродовж 28 діб внутрішньочеревинно (в/о) вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. Другій групі щурів один раз на добу протягом 28 діб вводили омепразол в дозі 14 мг/кг (виробництва «Sigma-Aldrich», США), який був розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій. Щурам третьої групи один раз на добу протягом 28 діб вводили пантопразол (ОМ) в дозі 0,57 мг/кг («Улсепан» виробництва «World Medicine», Великобританія), розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій.

Аналіз видового та кількісного складу мікрофлори слизових оболонок травного тракту проводили шляхом висіву 1 мл з 10-кратного розведення кожного зразку слизової оболонки шлунку та фекальних мас на диференційно-діагностичні середовища: Ендо, Плоскірева, ВСА для виявлення патогенних ентеробактерій, жовтково-сольовий агар, середовище Сабуро для визначення стафілококів та грибів, середовище Ендо і цитрат Симонса для визначення кишкової палички та умовно-патогенних ентеробактерій; 5% кров'яний агар та середовище Ендо для визначення ентерококів; середовище Блаурока для біфідобактерій та середовище MRS для лактобацил. Проведення аналізу та облік результатів при дослідженні мікробіоценозу здійснювали згідно наказу № 535 МОЗ СРСР від 1985 р. та наказу № 59 МОЗ України від 2003 р. Кількісні показники росту мікробних клітин виражались в десятичних логарифмах колонієутворюючих одиниць на 1 г взятого матеріалу (lg КУО/г).

Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи W тест Шапіро-Вілка. За цим критерієм було визначено, що якщо розподіл даних вибірок не відповідав розподілу Гауса, то для порівняння вибірок використовували непараметричний метод – ранговий критерій груп U-тест Мана-Вітні для порівняння двох незалежних вибірок та тест Вілкоксона – для залежних. У цьому випадку Отримані дані представлені у вигляді Median; (25%...75%) [5].

За нормального розподілу досліджуваного показника значимість різниці показників оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Розраховували середнє значення (*M*) і стандартну похибку середнього (*m*). Статистично значущою вважали різницю при *p* < 0,05 [3].

Результати досліджень та їх обговорення. Як видно з **таблиці 1**, із шлунка щурів контрольної групи висівали неширокий спектр бактерій. Найчастіше висівали молочнокислі бактерії, гриби роду *Candida*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*. Умовно-патогенні мікроорганізми в шлунку практично не були виявлені. Лише у 10% тварин був висіяний

Citrobacter в концентрації 10^4 КУО/г. Концентрація висіяних зі шлунка лактобактерій складала 10^2 КУО/г. Також незначними були кількісні показники висіву зі шлунка *Enterococcus*, *Escherichia coli* та грибів роду *Candida*. Концентрація *Enterococcus* складала 10^2 КУО/г, концентрація *Escherichia coli* – 10^3 КУО/г, концентрація грибів роду *Candida* – 10^2 КУО/г.

Після 28 днів пригнічення секреції HCl в шлунку щурів якісний і кількісний склад мікрофлори шлунку зазнавав змін як у першій так і в другій піддослідних групах. Частота висіву лактобактерій значно зменшувалась, а у 40% піддослідних щурів вони зовсім не висівались. У першій піддослідній групі у 1000 разів зростала колонізація шлунку умовно-патогенною мікрофлорою та грибами роду *Candida*. Майже в 10 разів зросла концентрація *Enterobacter* в першій піддослідній групі, але у другій цей показник був навіть нижчим ніж у контролі. На фоні тривалої гіпоацидності шлункового соку в обох піддослідних групах шлунок заселявся умовно-патогенними бактеріями, а саме *Escherichia coli* (лактозонегативна), а при використанні омепразолу ще були висіяні *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом), концентрація яких була значною і складала 10^4 – 10^5 КУО/г. У щурів, яким упродовж 28-ми днів вводили пантопразол, кількісні і якісні показники висіву цих же представників умовно-патогенної мікрофлори з шлунку *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* зовсім, а *Staphylococcus epidermidis* практично не відрізнялися від контрольних значень.

Бактеріологічні дослідження вмісту кишечника щурів з гіпоацидністю шлункового соку, викликану введенням омепразолу, також показали наявність негативних мікроекологічних змін, які полягали у дисбалансі між показниками умовно-патогенної та нормальної мікрофлори.

Зростала концентрація умовно-патогенних мікроорганізмів, з'явилися гемолітичні мікроорганізми: *Escherichia coli* (гемолітична) і *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом), концентрація яких була достатньо високою. Поява цих мікроорганізмів свідчить про те, що в кишечник вони потрапили оральним шляхом, а шлунковий сік втратив свої бактеріцидні властивості.

В другій піддослідній групі де в якості блокатора протонної помпи використовували пантопразол спостерігалась дещо інша картина. Концентрація таких умовно-патогенних мікроорганізмів як *Escherichia coli* (гемолітична), *Escherichia coli* (зі зміненими ферментативними властивостями) майже не відрізнялась від контрольних значень. При цьому показники *Escherichia coli* (лактозонегативна), *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом) та грибів роду *Candida* були такі ж як у контролі.

Таблиця 1 – Показники висіву мікроорганізмів з шлунку щурів після 28-ми денного введення омепразолу та пантопразолу, $M \pm m$ (lg КУО/г, $n = 10$)

Мікроорганізми	Контроль	Омепразол	Пантопразол
<i>Escherichia coli</i>	$3,1 \pm 0,02$	$5,0 \pm 0,04^*$	$4,0 \pm 0,03^\#$
<i>Escherichia coli</i> (зі зміненими ферментативними властивостями)	$2,1 \pm 0,04$	–	–
<i>Escherichia coli</i> (лактозонегативна)	–	$4,4 \pm 0,02$	$2,4 \pm 0,02$
<i>Klebsiella</i>	–	$4,0 \pm 0,03$	–
<i>Citrobacter</i>	$4,0 \pm 0,06$	$4,3 \pm 0,05^*$	$4,0 \pm 0,04^\#$
<i>Proteus</i>	–	$5,1 \pm 0,03$	–
<i>Enterobacter</i>	$3,2 \pm 0,02$	$4,0 \pm 0,04$	$2,4 \pm 0,03^\#$
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	$4,2 \pm 0,02$	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (з гемолізом)	–	$2,8 \pm 0,03$	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$2,8 \pm 0,03$	$4,0 \pm 0,03^*$	$2,9 \pm 0,01^\#$
<i>Enterococcus</i>	$2,2 \pm 0,02$	$3,4 \pm 0,02^*$	$2,6 \pm 0,04^\#$
Гриби роду <i>Candida</i>	$2,0 \pm 0,04$	$4,1 \pm 0,02^*$	$2,6 \pm 0,05^\#$
<i>Lactobacillus</i>	$2,1 \pm 0,03$	$1,6 \pm 0,02^*$	$1,8 \pm 0,01^\#$

Примітки: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ порівняно з контролем; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ порівняно з групою тварин, яким вводили омепразол.

Слід зауважити, що частота висіву лактобактерій і біфідобактерій з товстої кишки щурів при застосуванні пантопразолу була вищою ніж в групі де в якості блокатора протонної помпи використовували омепразол (табл. 2).

Для II ступеня дисбактеріозу характерна велика кількість кишкової палички *E. coli* лактозонегативної – > 10 тис КУО / мл, що еквівалентно 10^3 lg КУО/г. В наших експериментах lg КУО/г *E. coli* зростав до $8,3 \pm 0,04$, що є свідченням розвитку дисбактеріозу, зокрема II ступеня.

Одержані дані дозволили заключити, що у шлунок *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом) потрапляють шляхом міграції з кишечника висхідним шляхом.

Наш висновок узгоджується з даними літератури, за якими надмірний бактеріальний ріст в шлунку спостерігається у пацієнтів із зниженою кислотністю шлункового соку [15, 21]. При рН вище 4 в шлунку виживають мікроорганізми ротової порожнини. А якщо рН сягає більше 5, в шлунку розвивається резидентна флора, включаючи мікроорганізми фекального типу [19], що ми і спостерігали в наших експериментах.

Таблиця 2 – Показники висіву мікроорганізмів з товстої кишки щурів після 28-ми денного введення омепразолу та пантопразолу, $M \pm m$ (lg КУО/г, $n = 10$)

Мікроорганізми	Контроль	Омепразол	Пантопразол
<i>Escherichia coli</i>	7,2 ± 0,04	3,7 ± 0,03***	7,9 ± 0,04####
<i>Escherichia coli</i> (зі зміненими ферментативними властивостями)	3,1 ± 0,03	7,0 ± 0,04***	3,2 ± 0,03*/####
<i>Escherichia coli</i> (лактозонегативна)	2,2 ± 0,02	8,3 ± 0,04***	2,0 ± 0,02####
<i>Escherichia coli</i> (гемолітична)	—	6,5 ± 0,03	—
<i>Klebsiella</i>	5,0 ± 0,04	7,4 ± 0,04**	5,0 ± 0,04#
<i>Citrobacter</i>	4,0 ± 0,05	7,2 ± 0,06***	5,8 ± 0,04*/####
<i>Proteus</i>	4,0 ± 0,03	6,5 ± 0,03*	4,0 ± 0,02#
<i>Enterobacter</i>	5,1 ± 0,04	6,5 ± 0,03*	4,8 ± 0,03#
<i>Gaphnia</i>	3,0 ± 0,03	7,0 ± 0,04***	3,4 ± 0,02####
<i>Edwardsiella</i>	3,2 ± 0,02	7,3 ± 0,02*	4,0 ± 0,03####
<i>Morganella</i>	3,6 ± 0,02	7,4 ± 0,03*	4,0 ± 0,02####
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4 ± 0,04	5,6 ± 0,04*	3,1 ± 0,04#
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (з гемолізом)	—	5,2 ± 0,04	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,0 ± 0,01	5,2 ± 0,05	5,1 ± 0,02
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4,6 ± 0,03	4,8 ± 0,02	4,7 ± 0,01
<i>Enterococcus</i>	6,8 ± 0,05	3,3 ± 0,04*	6,3 ± 0,02####
Гриби роду <i>Candida</i>	3,5 ± 0,04	6,0 ± 0,02*	3,5 ± 0,04####
<i>Bifidobacterium</i>	9,1 ± 0,02	4,5 ± 0,04***	7,5 ± 0,04####
<i>Lactobacillus</i>	7,5 ± 0,02	4,7 ± 0,04***	5,8 ± 0,03####

Примітки: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ порівняно з контролем; # – $p < 0,05$, #### – $p < 0,01$ порівняно з групою тварин, яким вводили омепразол.

Діапазон рН, за якого відбувається активація ІПП, зумовлений особливостями їх молекул. Так, швидкість активації пантопразолу у разі підвищення рН до 3 падає вдвічі і практично припиняється, якщо рН становить 4. Активація інших ІПП продовжується у випадку більш високого рН: швидкість утворення сульфенамиду езомепразолу і лансопразолу знижується удвічі лише у разі, якщо рН становить 4, а омепразолу – за рівня рН 4,9. Ця особливість дозволяє розглядати пантопразол як препарат, селективний для парієтальних клітин шлунка, де рН досягає найбільш низьких значень [6].

Таким чином, блокада протонної помпи у разі використання омепразолу в більшій мірі усуває дію бактерицидного фактору – гідрохлоридної кислоти на мікроорганізми і створює оптимальний рН для росту і розмноження умовно-патогенної мікрофлори та суттєво знижує резистентність слизової оболонки шлунка до колонізації мікроорганізмами, тоді як пантопразол за рахунок своїх особливостей, в меншій мірі пригнічує секрецію гідрохлоридної кислоти і сприяє підтримці РН на такому рівні, при якому виживає значно менша кількість умовно-патогенних бактерій.

Висновки

1. Пригнічення шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів омепразолом упродовж 28-ми днів приводило до розвитку дисбактеріозу в шлунку та товстій кишці.
2. Пригнічення шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів пантопразолом упродовж 28-ми днів в меншій мірі призводить до мікробіологічних зрушень в шлунку і товстій кишці в порівнянні з групою якій вводили омепразол.

Перспективами подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження кількісного і якісного складу мікрофлори в шлунку і товстій кишці за умов моделювання тривалої шлункової гіпохлоргідрії іншими блокаторами протонної помпи, та корекції цього стану різними пробіотичними препаратами.

References

1. Blyume KH, Donat F, Varnke A, Shuh BS. Farmakokineticheskie lekarstvennye vzaymodeystviya s uchastyem ingibitorov protonnoy pompy. *Rus med zhurn.* 2009; 17(9): 622-31. [Ukrainian]
2. Bordin DS. Bezopasnost' lecheniya kak kriteriy vybora ingibitora protonnoy pompy bol'nomu gastroezofageeversual'noy refluksnoy boleznyu. *Consilium Medicum.* 2010; 12(8): 8-13. [Russian]
3. Brandt Z. *Statisticheskiye metody analiza nablyudeniy.* M: Mir; 1975. 312 s. [Russian]
4. Chernobrovyy VM, Ksenchyn OO. Pantoprazol: osoblyvosti farmakokinytyky, kyslotopryhnychival'noyi diyi, klinichnoyi efektyvnosti ta bezpechnosti zastosuvannya. *Suchasna gastroenterologiya.* 2016; 4(90): 60–6. [Ukrainian]
5. Glants G. *Mediko-biologicheskaya statistika.* M: Praktika; 1999. 459 s. [Russian]
6. Paliy I.H. Pantoprazol – inhibitor protonnoyi pompy z dovedenoyu perenosymistyuy, bezpekoyu ta efektyvnistyuy. *Zdorov'ya Ukrayiny.* 2013; 2013: 5-6. [Ukrainian]
7. Ali Khan M, Howden CW. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Upper Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2018 Mar; 14(3): 169-75. PMID: 29928161. PMCID: PMC6004044
8. Bartle HJ, Harkins MJ. The gastric secretion: its bactericidal value to man. *Amer J Med Sci.* 1925; 169: 377-88. <https://doi.org/10.1097/00000441-192503000-00008>

9. Bekkers CH, Touw DJ, Lamers CB, Geus WP. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and acidinhibitory effects of oral lansoprazole and omeprazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54(5): 553.
10. Garrod LP. A study on the bactericidal power of hydrochloric acid and of gastric juice. *St Burt Hosp Rep*. 1939; 72: 145-67.
11. Gashi Z, Bahtiri E, Gashi A, Sherifi F. Proton Pump Inhibitors Diminish Barrett's Esophagus Length: Our Experience. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6(6): 1041–5. PMID: 29983798. PMCID: PMC6026409. DOI: 10.3889/oamjms.2018.232
12. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, et al. An unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor ADMA. *Circulation*. 2013 Aug 20; 128(8): 845-53. PMID: 23825361. PMCID: PMC3838201. doi:10.1161/circulationaha.113.003602
13. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut*. 1987; 28(1): 96-107. PMID: 3546004. PMCID: PMC1432731. <https://doi.org/10.1136/gut.28.1.96>
14. Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H(2)-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001; 15(3): 355-70. PMID: 11403532. DOI: 10.1053/bega.2001.0184
15. Mukherjee S, Jana T, Pan JJ. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors on Platelet Count: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018 Apr 30; 2018: 4294805. PMID: 29854491. PMCID: PMC5952557. doi: 10.1155/2018/4294805
16. Mullin GM, Gabello M, Murray LJ, Farrell CP, Bellows J, Wolov KR, et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Disc Today*. 2009; 14(13-14): 647-60. PMID: 19443264. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.03.014
17. Prewett EJ, Hudson M, Nwokolo ChU, Sawyerr AM, Pounder RE. Nocturnal intragastric acidity during and after a period of dosing with either ranitidine or omeprazole. *Gastroenterology*. 1991; 100: 873-7. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90258-M](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90258-M)
18. Radhofer-Welte S. Pharmacokinetics and metabolism of the proton pump inhibitor pantoprazole in man. *Drugs today*. 1999; 35(10): 765-72. PMID: 12973371. <https://doi.org/10.1358/dot.1999.35.10.561695>
19. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016; 14(1): 179. PMID: 27825371. PMCID: PMC5101793. DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z
20. Stockbrugger RW, Cotton PB, Eugenides N, Bartholomew BA, Hill MJ, Walters CL. Intragastric nitrites, nitrates, and bacterial overgrowth during cimetidine treatment. *Gut*. 1982; 23: 1048-54. PMID: 7173716. PMCID: PMC1419839. <https://doi.org/10.1136/gut.23.12.1048>
21. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, Saraga E, Bille J, Gyr K, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomized double blind study. *Gut*. 1996; 39(1): 54-9. PMID: 8881809. PMCID: PMC1383231. <https://doi.org/10.1136/gut.39.1.54>

УДК 615.243.4:591.433/434]:599.323.4

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА МИКРОФЛОРУ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ У КРЫС

Макарчук В. В., Пулипенко С. В., Коваль А. А.

Резюме. Целью данной работы было оценить количественный и качественный состав микрофлоры в желудке и толстой кишке крыс после 28-ми дневного введения омепразола и пантопразола

В результате проведенных исследований установлено, что после 28 дней подавления секреции HCl в желудке крыс омепразолом и пантопразолом качественный и количественный состав микрофлоры желудка подвергался изменениям в обеих испытуемых группах. Частота высевания лактобактерий значительно уменьшалась. В первой подопытной группе возросла концентрация *Enterobacter*, но во второй этот показатель был даже ниже чем в контроле. У крыс, которым в течение 28-ми дней вводили пантопразол, количественные и качественные показатели высевания таких представителей условно-патогенной микрофлоры из желудка, как *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* совсем, а *Staphylococcus epidermidis* практически не отличались от контрольных значений.

В кишечнике крыс обеих подопытных групп отмечено дисбаланс между показателями условно-патогенной и нормальной микрофлоры.

Но во 2-й группе концентрация таких условно-патогенных микроорганизмов как *Escherichia coli* (гемолитическая), *Escherichia coli* (с измененными ферментативными свойствами) почти не отличалась от контрольных значений. При этом показатели *Escherichia coli* (лактозонегативные), *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* (с гемолизом) и грибов рода *Candida* были такие же, как в контроле.

Установлено, что блокада протонной помпы при применении омепразола в большей степени устраняет действие бактерицидного фактора – гидрохлоридной кислоты на микроорганизмы, и создает

оптимальный pH для роста и размножения условно-патогенной микрофлоры, существенно снижает резистентность слизистой оболочки желудка к колонизации микроорганизмами, тогда как пантопразол за счет своих особенностей, в меньшей степени угнетает секрецию гидрохлоридной кислоты и способствует поддержанию pH на таком уровне, при котором выживает значительно меньшее количество условно-патогенных бактерий.

Ключевые слова: гипохлоргидрия, омепразол, пантопразол, дисбактериоз.

UDC 615.243.4:591.433/434]:599.323.4

Influence of Prolonged Using of Proton Pump Blockers on the Stomach and Colon Microflora in Rats

Makarchuk V. V., Pylypenko S. V., Koval' A. A.

Abstract. *The purpose of this work was to assess the quantitative and qualitative composition of the microflora in the stomach and large intestine after 28 days of omeprazole and pantoprazole administration.*

Materials and methods. The studies were conducted on 30 white nonlinear probes-males weighing 160–180 g, which were randomized, divided into three groups of 10 animals in each. Manipulation with animals and their content in the university were carried out in accordance with international recommendations and national legislation on medical and biological research and confirmed the conclusion of the ethical committee of the Taras Shevchenko National University of Kyiv.

The first (control) group included rats, which were injected 0.2 ml of water for 28 days intraperitoneally (i.p.). The rats of the second group were injected 14 mg / kg of omeprazole (manufactured by "Sigma-Aldrich", USA) once daily for 28 days, which was dissolved in 0.2 ml of water for injection. Rats of the third group administered pantoprazole (OM) at a dose of 0.57 mg / kg once per day for 28 days ("Ulsepan" manufactured by "World Medicine", UK), dissolved in 0.2 ml of water for injection.

Results and discussion. The obtained results showed that qualitative and quantitative composition of stomach microflora was changed in both experimental groups after 28 days of suppression of HCl secretion in rats' stomach by omeprazole and pantoprazole. The rate of sowing lactobacillus was significantly decreased. The concentration of *Enterobacter* increased in the first experimental group, but it was even lower in the second group than in control. The quantitative and qualitative indexes of rats, which were injected by pantoprazole during 28 days, did not differ from the control values of sowing of such representatives of the conditionally pathogenic microflora from the stomach, as *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* at all, and *Staphylococcus epidermidis* almost.

There was an imbalance between the parameters of the conditionally pathogenic and normal microflora of the rats' intestine of both experimental groups.

However, the concentration of such conditionally pathogenic microorganisms as *Escherichia coli* (hemolytic), *Escherichia coli* (with altered fermentative properties) in the second group was almost different from the control values. In this case, the indicators of *Escherichia coli* (lactose negative), *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* (with hemolysis) and the *Candida* species fungi were the same as in the control group.

Conclusions. Suppression of gastric secretion of hydrochloric acid of the rats by omeprazole during 28 days led to the development of dysbiosis in the stomach and colon. Suppression of gastric secretion of hydrochloric acid of the rats by pantoprazole during 28 days to a lesser extent led to microbiological shifts in the stomach and colon compared to the group, which was administered omeprazole.

Prospects for further research will deal with a study of quantitative and qualitative composition of microflora in the stomach and colon under the conditions of modeling of prolonged gastric hypochlorhydria by other blockers proton pumps, and the correction of this condition by various probiotic preparations.

Keywords: hypochlorhydria, omeprazole, pantoprazole, dysbiosis.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 24.12.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.02.284

УДК 616-056.7-053.2-036.22(477.54-25)

*Федота О. М.¹, Садовниченко Ю. О.^{1, 2}, Руденко М. О.³,
Полікова Л. В.⁴, Лисак М. П.⁵, Зінов'єв Д. І.⁶,
Білодід Л. М.³, Дулич Л. А.⁴, Федота Н. М.⁵*

ТЯГАР МОНОГЕННОЇ І ХРОМОСОМНОЇ ПАТОЛОГІЇ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ПІВДЕННОГО СХОДУ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

²Харківський національний медичний університет, Україна

³КНП «Балаклійська центральна клінічна районна лікарня», Балаклія, Україна

⁴КП «Близнюківська центральна районна лікарня», Близнюки, Україна

⁵КНП «Зміївська центральна районна лікарня», Зміїв, Україна

⁶Ізюмська центральна міська лікарня, Ізюм, Україна

sadovnychenko@gmail.com

Вивчення поширеності генетичних патологій в окремих регіонах є важливим етапом в дослідженнях генетики людини, що може підвищити генетичну безпеку населення і державну політику в медичному секторі в цілому.

Метою дослідження стало вивчення генетико-епідеміологічних характеристик дитячого населення чотирьох районів Південного Сходу Харківської області – Балаклійського, Близнюківського, Зміївського та Ізюмського.

Представлено результати дослідження тягара генетичної патології у чотирьох районах Південного Сходу Харківської області. Загальна обтяженість дитячого населення цих районів моногенними і хромосомними захворюваннями у Балаклійському районі становить 0,47%, у Близнюківському – 0,47%, у Зміївському – 0,37%, а у Ізюмському – 0,36%. Виявлено 36 нозологічних форм моногенних патологій з різними типами успадкування та 3 хромосомних. Серед моногенних захворювань у всіх районах зареєстровано нейросенсорну втрату слуху двосторонню (1:1331), гіпофізарний нанізм (1:3629) та іхтіоз звичайний (1:3629), а серед хромосомних – синдром Дауна (1:1331). Співставні або нижчі за європейські показники обтяженості населення хромосомною патологією можуть бути зумовлені високою ефективністю профілактичних заходів у районах, в тому числі реалізацією скринінгових програм та ранньої діагностики цих захворювань, а також підвищенням рівня обізнаності населення завдяки просвітницькій роботі.

Проведене генетико-епідеміологічне дослідження показало співставність нозологічного спектру та показників поширеності моногенних і хромо-

сомних захворювань у чотирьох районах Харківської області з такими у східноєвропейських популяціях. Отримані дані можуть бути використані для покращення багатопланових популяційно-генетичних досліджень, а також удосконалення регіональної політики у медичній галузі.

Ключові слова: генетична патологія, поширеність, моногенні захворювання, хромосомні порушення, Харківська область.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи ХНУ імені В. Н. Каразіна «Генетичні передумови розвитку та корекції спадкової патології на різних етапах онтогенезу людини та тварин», № держ. реєстрації 0116U005341.

Вступ. Значний прогрес у боротьбі людства з інфекційними захворюваннями та покращення методів діагностики генетичної патології призвели до суттєвого зростання питомої ваги останньої у структурі смертності та захворюваності [5, 21]. До чверті дитячого населення має спадкові захворювання, в тому числі 4–5% – моногенні, а 0,6% – хромосомні, натомість у віці 25 років сумарна частота генетичної патології оцінюється близько 5% [9, 43]. У зв'язку з тим, що генофонд популяції визначається факторами популяційної динаміки, спектр і поширеність спадкових захворювань має суттєві відмінності у різних країнах, проте, зазначені розбіжності не стираються навіть внаслідок глобальних міграційних процесів [4]. Дослідження поширеності певних патологій в окремих регіонах, особливо у аспекті популяційної динаміки, є важливою ланкою

у розробці заходів підвищення генетичної безпеки населення та державної політики у медичній галузі в цілому, тому в деяких країнах, зокрема, у Канаді, Фінляндії, серед ірландських мігрантів тощо було проведено масштабні дослідження тягаря спадкових захворювань [2, 3, 23, 32]. Проте в Україні проекти щодо вивчення обтяженості населення генетичною патологією [12, 30] потребують подальшого розвитку.

Метою дослідження було вивчення генетико-епідеміологічних характеристик дитячого населення чотирьох районів Південного Сходу Харківської області – Балаклійського, Близнюківського, Зміївського та Ізюмського.

Матеріали і методи дослідження. У Балаклійському районі Харківської області чисельність дітей та підлітків у віці 0–17 років на 01.01.2016 р. склала 13636 чоловік, з них дівчаток – 6645, хлопчиків – 6991, у Близнюківському – 3623, 1799 та 1824, у Зміївському – 11957, 5763 та 6194, у Ізюмському – 10701, 5239 та 5462 відповідно. Збір первинного матеріалу проводили у 2016–2018 рр. у Головному управлінні статистики у Харківській області, КЗОЗ «Харківський обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики» та медичних установах районів області. Проаналізовано медичні карти 561 дитини та підлітка, які перебувають на диспансерному обліку, внесені до списків дітей-інвалідів та реєстрів орфанних захворювань. Предметом дослідження були випадки моногенної та хромосомної патології. Дані щодо моногенної патології було проаналізовано з використанням бази даних OMIM. Статистичний аналіз проводили за допомогою критерію χ^2 . Перевірку статистичних гіпотез здійснювали на рівні значущості 0,05 та 0,01.

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).

Результати дослідження та їх обговорення. Серед населення Балаклійського району у віці 0–17 років виявлено 22 нозологічні форми моногенних патологій з різними типами успадкування, Близнюківського – 9, Зміївського – 17, Ізюмського – 12. Зафіксовані у досліджених районах захворювання є типовими для усіх регіонів України та європейських країн в цілому.

Поширеність моногенної патології у Балаклійському районі склала 0,38%, у Близнюківському – 0,39%, у Зміївському – 0,30%, у Ізюмському – 0,27%. У середньому по світі цей показник оціню-

ється від 0,55 до 5,32%, тоді як у Східній Європі, за наявними літературними даними, він становить 0,26% [1, 43]. Варіювання показників поширеності моногенної патології серед населення досліджених районів, імовірно, зумовлене перебігом низки захворювань у стертії субклінічній формі, недостатньою частотою звернень пацієнтів, обмеженістю можливостей установ охорони здоров'я у встановленні діагнозів тощо.

Найпоширенішими моногенними патологіями виявилися нейросенсорна втрата слуху двобічна, гіпофізарний нанізм, іхтіоз звичайний та вроджений гіпотиреоз (**табл.**), проте лише перші три з них зустрічалися у всіх чотирьох районах.

У Харківській області поширеність нейросенсорної втрати слуху варіювала від 1:1189 у Ізюмському районі до 1:797 у Зміївському (**табл.**), середнє значення по чотирьох районах становило 1:1331, що співставно з таким у Красноградському районі Харківської області – 1:1295 ($p > 0,05$), по Харківській області в цілому – 1:645 ($p > 0,05$), а також по європейських країнах, зокрема, ФРН – 1:833 [13, 16, 44]. Це підтверджується й результатами медико-генетичних досліджень серед новонароджених у Дніпропетровській та Запорізькій областях, згідно з якими поширеність тільки гомозигот за характерною для східного регіону мутацією 35delG гену *GJB2* повинна складати 1:1923 [42].

Поширеність гіпофізарного нанізму у Балаклійському районі дорівнює 1:13636, у Близнюківському – 1:1812, у Зміївському – 1:2989, у Ізюмському – 1:3567, середнє значення по досліджених районах становило 1:3629 (**табл.**). У Красноградському районі цей показник визначений як 1:7767, а середньосвітовий оцінюється у 1:3000–1:10000 [16, 19].

Іншим загальним спадковим захворюванням був іхтіоз звичайний. Його поширеність у Балаклійському районі склала 1:4568, у Близнюківському – 1:2403, у Зміївському – 1:11999, у Ізюмському – 1:6763 [14], середнє значення по чотирьох районах – 1:5740. У Білорусі цей показник дорівнює 1:15500, у Ростовській області Російської Федерації – 1:22067, а у Боснії й Герцеговині – 1:129870, в Англії – 1:80–1:250 [1, 7, 26, 40].

Вроджений гіпотиреоз був встановлений у пацієнтів у трьох з чотирьох районів, при цьому його поширеність склала 1:3409 у Балаклійському районі, 1:1812 – у Близнюківському, 1:3567 – у Ізюмському (**табл.**). У Красноградському районі Харківської області у 2008 році вона становила 1:2483, а у 2015 році – 1:3884 [16]. Одержане у нашому дослідженні значення показника співставне й з такими для різних регіонів України, зокрема, у Західному регіоні він коливається від 1:16095 у Закарпатській області до 1:3907 у Чернівецькій

Таблиця – Поширеність основних моногенних захворювань дітей та підлітків Південного Сходу Харківської області

Патологія	ОМІМ	Район				Європейські популяції	Література
		Балаклійський	Близнюківський	Зміївський	Ізюмський		
Нейросенсорна втрата слуху	220290	1:974	1:906	1:797	1:1189	1:833	[44]
Гіпофізарний нанізм	173100, 262400*	1:13636	1:1812	1:2989	1:3567	1:3000–1:10000	[19]
Вроджений гіпотиреоз	218700, 274900*	1:3409	1:1812	–	1:3567	1:1660–1:2828	[28]
Муковісцидоз	219700	1:13636	–	1:11957	1:10701	1:2500	[10]
Целіакія	212750	1:13636	1:3623	–	1:5351	1:100	[25]
Спінальна м'язова атрофія	253300, 313200*	1:3409	–	1:5979	–	1:6000–1:19608	[18]
М'язова дистрофія Дюшена	310200	1:6991**	–	1:6194**	–	1:3500	[20]
Нейрофіброматоз, I тип	162200	–	1:3623	1:11957	1:3567	1:2000–1:6000	[41]
Вроджена катаракта	115665, 612968*	1:6818	1:3623	1:11957	–	1:7874	[38]
Вроджена глаукома	231300, 600975*	1:13636	1:3623	1:11957	–	1:5000–1:22000	[35]
Гемофілія А	306700	–	–	1:6194**	1:2731**	1:10000	[19]

Примітка: * – номер за ОМІМ не уточнений через гетерогенність захворювання; ** – показник розраховувався лише на осіб чоловічої статі.

($p > 0,05$), в цілому серед населення інших країн – 1:1660–1:2828, хоча найвищим у світі він є серед греків-кіпріотів – 1:800 [28, 29, 33].

Поширеність муковісцидозу була співставною в трьох районах області – 1:13636–1:10701 (**табл.**), тоді як у західному регіоні України цей показник очікується на рівні 1:3364, а у сусідніх з Україною європейських країнах – 1:2500 [10, 24]. Відмінності у значеннях поширеності цього захворювання зумовлені не лише особливостями генетико-демографічних процесів у тому чи іншому регіоні країни, а й неповною пенетрантністю та варіабельною експресивністю мутацій гену трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу *TRPM* (*CFTR*), тим більше що в пацієнтів в Україні виявлено 23 його алелі та 39 різних генотипів з понад 1800 відомих мутацій цього гена [24, 37].

Поширеність спінальної м'язової аміотрофії дорівнює 1:3409 у Балаклійському та 1:5979 у Зміївському районах (**табл.**), що в цілому відповідає встановленій для європейських країн – 1:6024–1:19608 [18].

Нейрофіброматоз I типу є характерним для трьох районів, при цьому його поширеність у Близнюківському районі становить 1:3623, у Зміївському – 1:11957, у Ізюмському – 1:3567 (**табл.**). У європейських країнах цей показник коливається від

1:2000 до 1:6000, а у Ростовській області Російської Федерації визначений як 1:8024 [1, 41].

Поширеність вродженої катаракти у вивчених районах варіює від 1:11957 у Зміївському до 1:3623 у Близнюківському (**табл.**), в цілому по Україні цей показник становить 1:16892, а у Європі він складає 1:7874, зокрема, у Великій Британії – 1:4348, а у Франції – 1:3663 [27, 38].

Серед дитячого населення двох районів – Зміївського та Ізюмського – є 3 пацієнти з гемофілією А, тож поширеність цього захворювання у цих районах була визначена як 1:6194 та 1:2731 чоловічого населення відповідно (**табл.**), при цьому по України цей показник становить 1:6858, у Білорусі – 1:7752, у Росії – 1:4386, у Європі вона складає від 1:2591 у Ісландії до 1:18182 у Боснії та Герцеговині, а середньосвітовий показник оцінюється як 1:10000 [8, 19, 39].

У кожному районі Харківської області було виявлено моногенні патології, які не було зафіксовано у інших районах. Так, у Балаклійському районі на обліку перебувають пацієнти зі спадковими порушеннями обміну речовин, очей, травної системи та іншими патологіями.

До порушень обміну речовин належали фенілкетонурія та мукополісахаридоз (тип IIIA). Поширеність фенілкетонурії серед дітей та підлітків

Балаклійського району визначена як 1:3409. По Україні цей показник оцінюється у 1:4500–1:10000, а найвищим у світі він є у Турції та Ірландії – 1:2600 та 1:4500 відповідно [19].

Мукополісахаридоз (тип IIIA) належить до лізосомних хвороб накопичення. Він спричинений мутаціями гену сульфамідази, внаслідок чого у лізосомах накопичується один тип глікозаміногліканів – гепарансульфат [11]. У Балаклійському районі поширеність мукополісахаридозу становила 1:13636. В цілому по Україні цей показник оцінюється як 1:312500, у Чеській Республіці – 1:212766, у Нідерландах – 1:86207 [31].

У Близнюківському районі також зафіксовано пацієнтів з хворобою Дежеріна-Сотта – 1:3623, хворобою Кушинга – 1:3623.

У Зміївському районі є пацієнти з порушеннями обміну речовин – хворобою Коновалова-Вільсона (1:11957), патологіями сполучної тканини – екзостозною хондродисплазією (1:11957) та синдромом Елерса-Данлоса (1:11957), нервово-м'язовою патологією – пароксизмальною міоплегією (1:5979) тощо [15].

Для Ізюмського району виявилися характерними такі захворювання як хвороба Гіршпрунга (1:5351), первинний вроджений імунodefіцит (1:5462), вроджена аплазія зорового аналізатора (1:10701), синдром Туретта (1:10701) тощо.

Виявлені відмінності розподілу моногенної патології серед дитячого населення досліджених районів потребують подальшого вивчення, з урахуванням генетико-демографічних показників, які, за літературними даними, мають суттєвий вплив на формування генофонду населення у різних регіонах [6, 34].

Тягар хромосомної патології становить 0,09% у Балаклійському районі, 0,08% у Близнюківському, 0,07% у Зміївському, 0,09% у Ізюмському. Виявлено 3 нозологічні форми хромосомної патології: синдроми Дауна, Клайнфельтера та Шерешевського-

Тернера. При цьому усі три форми було зафіксовано лише у Балаклійському районі, тоді як у інших – лише синдром Дауна.

Поширеність синдрому Дауна у Балаклійському районі становила 1:1364, у Близнюківському – 1:1208, у Зміївському – 1:1495, у Ізюмському – 1:1070, тоді як середньоевропейський показник оцінюється як 1:893 [22].

Синдром Клайнфельтера у Балаклійському районі був визначений в 1 хлопчика на 6991, тоді як у Данії поширеність цієї патології сягає 1:658 серед новонароджених хлопчиків, а у Австралії – 1:448 [17]. Синдром Шерешевського-Тернера мав поширеність 1:6645 дівчаток. В цілому по Україні цей показник становить 1:1290 дівчаток, у Німеччині – 1:2300, у Данії – 1:2500 новонароджених [36, 45].

Співставні або нижчі за європейські показники обтяженості населення хромосомною патологією можуть бути зумовлені високою ефективністю профілактичних заходів у районах, в тому числі реалізацією скринінгових програм та ранньої діагностики цих захворювань, а також підвищенням рівня обізнаності населення завдяки просвітницькій роботі.

Таким чином, тягар генетичної патології у Балаклійському районі склав 0,47%, у Близнюківському – 0,47%, у Зміївському – 0,37%, а у Ізюмському – 0,36%.

Висновки. Проведене генетико-епідеміологічне дослідження показало співставність нозологічного спектру та показників поширеності моногенних і хромосомних захворювань у чотирьох районах Харківської області з такими у східноєвропейських популяціях.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані можуть бути використані для покращення багатопланових популяційно-генетичних досліджень, а також удосконалення регіональної політики у медичній галузі. Планується продовжити генетико-епідеміологічні дослідження для інших районів та областей України.

References

1. Amelina SS, Vetrova NV, Amelina MA, Degtereva EV, Ponomareva TI, Elchinova GI, et al. The load and diversity of hereditary diseases in four raions of Rostov oblast. *Rus J Genet.* 2014; 50(1): 82–90. PMID: 25711016. doi: 10.1134/S1022795414010025
2. Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB., Lowry RB. Genetic Disorders in Children and Young Adults: A Population Study. *Am J Hum Genet.* 1988; 42(5): 677–93. PMID: 3358420. PMCID: PMC1715177
3. Beaulieu CL, Majewski J, Schwartzentruber J, Samuels ME, Fernandez BA, Bernier FP, et al. FORGE Canada Consortium, Friedman JM, Michaud JL, Boycott KM. FORGE Canada Consortium: Outcomes of a 2-Year National Rare-Disease Gene-Discovery Project. *Am J Hum Gen.* 2014; 94(6): 809–17. PMID: 24906018. PMCID: PMC4121481. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.05.003
4. Blair LM, Feldman MW. The role of climate and out-of-Africa migration in the frequencies of risk alleles for 21 human diseases. *BMC Genet.* 2015; 16; 81. PMID: 26170196. PMCID: PMC4501093. doi: 10.1186/s12863-015-0239-3
5. Blencowe H, Moorthie S, Petrou M, Hamamy H, Povey S, Bittles A, et al. Congenital Disorders Expert Group. Rare single gene disorders: estimating baseline prevalence and outcomes worldwide. *J Community Genet.* 2018; 9(4): 397–406. PMID: 30109643. PMCID: PMC6167259. doi: 10.1007/s12687-018-0376-2

6. Borinskaya SA, Yankovsky NK. Genetics and human genomics. Populations and ethnic groups in space and time: evolutionary and medical aspects. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii*. 2013; 17(4/2): 930–42. [Russian]
7. Brown SJ, Relton CL, Liao H, Zhao Y, Sandilands A, McLean WHI, et al. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children. *Brit J Dermatol*. 2009; 161(4): 884–9. PMID: 19681860. PMCID: PMC2883069. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09339.x
8. Dashkevich E, Alkhavik Yu, Rudz M, Valabueva V, Mikhailouskaya A. The analysis of prevalence of hemophilia in Belarus. *Meditsinskie novosti*. 2014; 9: 29–30. [Russian]
9. Emery and Rimoins's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics Foundations. Eds by RE Pyeritz, BR Korf, WW Grody. London-San Diego-Cambridge-Oxford: Academic Press; 2019. 572 p.
10. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008; 7(5): 450–3. PMID: 18442953. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.007
11. Fedele AO. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. *Appl Clin Genet*. 2015; 8: 269–81. PMID: 26648750. PMCID: PMC4664539. doi: 10.2147/TACG.S57672
12. Fedota AM, Ryzhko PP, Vorontsov VM, Kasyan IN, Olefirenko VG, Dmitruk LV, et al. Genetic-epidemiological study of small urban and rural populations in Kharkov region. *Medytsyna sohodni i zavtra*. 2010; 2–3(47–48): 93–8. [Russian]
13. Fedota AM, Stepanenko BA, Fedota NM, Movchan NV, Trifonova EN. Genetic-population study of deafness in Kharkov region. *Aktualni problemy akusherstva i hinekologii, klin imunologii ta med henetyky*. 2011; 21: 400–5. [Russian]
14. Fedota OM, Sadovnychenko IO, Roshchenyuk LV, Vorontsov VM, Ryzhko PP. Study of prevalence of different forms of ichthyosis in Kharkiv region. *Factors in experimental evolution of organisms*. 2018; 23: 244–8. [Ukrainian]
15. Fedota OM, Sadovnychenko YO, Lysak MP, Fedota NM, Roshchenyuk LV. Genetic-Epidemiological Study of Urban and Rural Pediatric Populations in Kharkov Region through the Example of Zmiiv District. *JMBS*. 2018; 3(4): 220–5. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs03.04.220
16. Fedota OM, Sadovnychenko YO, Movchan NV, Kolodiaznyi OV, Dolzhenkova RS, Roshcheniuk LV, et al. Genetic-epidemiological study of pediatric population of Krasnohrad district of Kharkiv region. *The Bulletin of Vavilov society of Geneticists and Breeders of Ukraine*. 2018; 16(1): 52–60. [Ukrainian]
17. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Klinefelter Syndrome – A Clinical Update. *J Clin Endocr Metab*. 2013; 98(1): 20–30. PMID: 23118429. doi: 10.1210/jc.2012-2382
18. Jones C, Oskoui M, Zielinski D, Vinikoor L, Farwell W. Systematic review of incidence and prevalence of spinal muscular atrophy (SMA). *Eur J Paediatr Neuro*. 2015; 19(S1): S64–5. doi: 10.1016/S1090-3798(15)30213-0
19. Kotvitska AA, Cherkashyna AV. Research of the prevalence indicators of orphan diseases in Ukraine. *Sotsialna farmatsiia: stan, problem ta perspektyvy: materialy nauk. sympoziumu u ramkakh VIII Nats. z'izdu farmatsevtiv Ukrainy, Kharkiv, 15-16 veresnya 2016*. Kharkiv, 2016: 29–35. [Ukrainian]
20. Kravchenko SA, Nechyporenko MV, Livshits LA. Origin of Dystrophin Gene Deletions in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from Ukraine. *Cytol Genet*. 2017; 51(3): 185–91. doi: 10.3103/S0095452717030057
21. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388(10063): 3027–35. PMID: 27839855. PMCID: PMC5161777. doi: 10.1016/S0140-6736(3016)31593-31598
22. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21(1): 27–33. PMCID: PMC3522199. PMID: 22713804. doi: 10.1038/ejhg.2012.94
23. Lynch SA, Crushell E, Lambert DM, Byrne N, Gorman K, King MD, et al. Catalogue of inherited disorders found among the Irish Traveller population. *J Med Genet*. 2018; 55(4): 233–9. PMID: 29358271. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104974
24. Makukh HV. Algorithm of CFTR gene mutations molecular-genetic analysis for cystic fibrosis practical diagnosis. *Laboratory diagnostics*. 2011; 2(56): 14–9. [Ukrainian]
25. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010; 42(8): 587–95. PMID: 21070098. doi: 10.3109/07853890.2010.505931
26. Mutevelich-Arslanagic N. Genodermatozy na territorii Respubliki Bosnii i Gercegoviny. *Vestn dermatol venerol*. 1992; 4: 40–2. [Russian]
27. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.01.2016 №49*. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Katarakta. [Ukrainian]
28. Olivieri A. Epidemiology of Congenital Hypothyroidism. *Thyroid Diseases in Childhood*. Eds by G Bona, F De Luca, A Monzani. Cham: Springer; 2015. p. 53–63. doi: 10.1007/978-3-319-19213-0_6
29. Osadchuk ZV, Hnateiko OZ, Kitsera NI, Danylevych NR, Logush SY. Dynamika vyavleniia vrodzhenoho hipotyreozy u Zakhidnykh oblastiakh Ukrainy za 2006–2009 roky. *Zhinochyi likar*. 2010; 2: 38–40. [Ukrainian]

30. Patskun EY. *The Frequency and Structure of Congenital and Hereditary Pathology in the Transcarpathian population*. Abstr. PhD. (Med.). Kharkiv; 2010. 19 p. [Ukrainian]
31. Pichkur NA, Olkhovich NV, Gorovenko NG. Lysosomal storage disease in Ukraine. *Bulletin of problems in Biology and Medicine*. 2017; 4(2): 14–9. [Ukrainian]
32. Polvi A, Linturi H, Varilo T, Anttonen AK, Byrne M, Fokkema IF, et al. The Finnish disease heritage database (FinDis) update – a database for the genes mutated in the Finnish disease heritage brought to the next-generation sequencing era. *Hum Mutat*. 2013; 34(11): 1458–66. PMID: 23904198. doi: 10.1002/humu.22389
33. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J. Rare Dis*. 2010; 5(17). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903524/pdf/1750-1172-5-17.pdf> (Last assessed 09.03.2018). doi: 10.1186/1750-1172-5-17
34. Saeb ATM, Al-Naqeb D. The Impact of Evolutionary Driving Forces on Human Complex Diseases: A Population Genetics Approach. *Scientifica*. 2016; 2016: 2079704. PMCID: PMC4904122. PMID: 27313952. doi: 10.1155/2016/2079704
35. Sampaolesi R, Zarate J, Sampaolesi JR. *The Glaucomas (Volume I). Pediatric Glaucomas*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. 486 p. doi: 10.1007/978-3-540-69146-4
36. Schweizer R, Blumenstock G, Mangelsdorf K, Ehehalt S, Rössner L, Dorn T, et al. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000–2001. *Klin Padiatr*. 2010; 222(2): 67–72. PMID: 20148377. doi: 10.1055/s-0029-1241868
37. Shawky RM. Reduced penetrance in human inherited disease. *Egypt J Med Hum Genet*. 2014; 15(2): 103–11. doi: 10.1016/j.ejmhg.2014.01.03
38. Sheeladevi S, Lawrenson JG, Fielder AR, Suttle CM. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. *Eye*. 2016; 30(9): 1160–9. PMID: 27518543. PMCID: PMC5023808. doi: 10.1038/eye.2016.156
39. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variation in the reported hemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010; 16(1): 20–32. PMID: 19845775. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x
40. Sukalo AV, Zhidko LB, Lazar EA. *Vrozhdennyj ihtioz u detej*. Minsk: Belarus navuka; 2013. 70 s. [Russian]
41. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: A total population study in Finland. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 904–6. PMID: 25354145. doi: 10.1038/jid.2014.465
42. Veropotvelyan NP, Pogulyai YS, Zhuravleva SA, Shutenko TV. Determination of total carrier frequency of mutation of 35delG gene in the connexin_26 gene among newborns of Dnipropetrovsk and Zaporizhzhia regions. *Sovremennaya pediatriya*. 2015; 1(65): 130–4. doi: 10.15574/SP.2015.65.130
43. Verma IC, Puri RD. Global burden of genetic disease and the role of genetic screening. *Semin Fetal Neonat M*. 2015; 20(5): 354–63. PMID: 26251359. doi: 10.1016/j.siny.2015.07.002
44. Zahnert T. The Differential Diagnosis of Hearing Loss. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(25): 433–44. PMCID: PMC3139416. PMID: 21776317. doi: 10.3238/arztebl.2011.0433
45. Zelinska N, Shevchenko I, Globa E, Pogadaeva N. Turner syndrome in children in Ukraine: analysis of incidence, age of diagnosis and genetic variants. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2015; 1(49): 49–54. [Ukrainian]

УДК 616-056.7-053.2-036.22(477.54-25)

ГРУЗ МОНОГЕННОЙ И ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГО-ВОСТОКА ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Федота А. М., Садовниченко Ю. А., Руденко М. А., Поликова Л. В.,
Лысак М. П., Зиновьев Д. И., Белодед Л. М., Дулич Л. А., Федота Н. М.**

Резюме. Изучение распространенности генетических патологий в отдельных регионах является важным этапом в исследованиях генетики человека, что может повысить генетическую безопасность населения и государственную политику в медицинском секторе в целом.

Целью исследования стало изучение генетико-эпидемиологических характеристик детского населения четырех районов Юго-Востока Харьковской области - Балаклейского, Близнюковского, Змиевского и Изюмского.

Представлены результаты исследования груза генетической патологии в четырех районах Юго-Востока Харьковской области. Общая отягощенность детского населения этих районов моногенными и хромосомными заболеваниями в Балаклейском районе составила 0,47%, в Близнюковском – 0,47%, в Змиевском – 0,37%, а в Изюмском – 0,36%. Выявлено 36 нозологических форм моногенных патологий с различными типами наследования и 3 хромосомных. Среди моногенных заболеваний во всех районах зарегистрированы нейросенсорная тугоухость двусторонняя (1: 1331), гипопизарный нанизм (1:3629) и ихтиоз обыкновенный (1:3629), а среди хромосомных – синдром Дауна (1:1331). Сопоставимые или ниже

европейских показатели отягощенности населения хромосомной патологией могут быть обусловлены высокой эффективностью профилактических мероприятий в районах, в том числе реализацией скрининговых программ и ранней диагностики этих заболеваний, а также повышением уровня осведомленности населения благодаря просветительской работе.

Проведенное генетико-эпидемиологическое исследование показало сопоставимость нозологического спектра и показателей распространенности моногенных и хромосомных заболеваний в четырех районах Харьковской области с таковыми в восточноевропейских популяциях. Полученные данные могут быть использованы для улучшения многоплановых популяционно-генетических исследований, а также совершенствование региональной политики в медицинской отрасли.

Ключевые слова: генетическая патология, распространенность, моногенные заболевания, хромосомные нарушения, Харьковская область.

UDC 616-056.7-053.2-036.22(477.54-25)

Genetic Burden of Single-gene and Chromosomal Pathology in Pediatric Population of the South-East of Kharkiv Region

Fedota O. M., Sadovnychenko Y. O., Rudenko M. O., Polikova L. V., Lysak M. P., Zinoviev D. I., Bilodid L. M., Dulych L. A., Fedota N. M.

Abstract. The genetic disorders burden varies widely among different countries and ethnic groups. Therefore, the study of prevalence of certain pathologies in selected regions is an important stage in human genetics research, which may increase genetic safety of the population and state policy in the medical sector in general.

The purpose of the study was to assess genetic and epidemiological characteristics of the pediatric population of four districts of south-east of the Kharkiv region: Balakliia, Blyzniuky, Zmiiv and Izium.

Material and methods. Total number of children aged 0–17 was 13636 in Balakliia district, 3623 children were in Blyzniuky district, 11957 children were in Zmiiv district and 10701 children were in Izium district. The medical information on 561 patients of target groups was analyzed in medical institutions of all four districts and the city of Kharkiv. The only single-gene and chromosome disorders were analyzed during the medical genetic survey. The genetic disorders prevalence was calculated as the ratio of the patients with certain inherited disease to the total number of population studied. The prevalence of X-linked diseases was calculated per male individuals.

Results and discussion. The burden of genetic disorders in pediatric population was 0.47% in Balakliia district, 0.47% in Blyzniuky district, 0.37% in Zmiiv district, and 0.36% in Izium district. The spectrum and prevalence of single-gene diseases were determined. The prevalence of single-gene disorders in the districts was 0.38%, 0.39%, 0.30%, and 0.27%, respectively. There were 22 nosological forms of monogenic disorders with different types of inheritance in pediatric population of Balakliia district, 9 forms were in Blyzniuky district, 17 forms were in Zmiiv district, and 12 forms were in Izium district. The most frequent genetic diseases were sensorineural hearing loss (1:1331), hypopituitarism (1:3629), and ichthyosis vulgaris (1:3629). The burden of chromosomal disorders in pediatric population was 0.09% in Balakliia district, 0.08% was in Blyzniuky district, 0.07% was in Zmiiv district, and 0.09% was in Izium district. There were 3 nosological forms of chromosomal disorders in the population studied, but only Down syndrome was a common disease for all four districts (1:1331).

Conclusions. The obtained results showed that the characteristics of genetic pathology in the South-east of the Kharkiv region were comparable to those in most of the Eastern European population both in their spectrum and prevalence.

Keywords: genetic disease, prevalence, single-gene disorders, chromosome disorders, Kharkiv region.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування