

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: 16, № 2 (54), 2016 ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

ISSN 2542-2298 (print) / ISSN 2542-2306 (online)
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 2001 році

Зміст

СТОМАТОЛОГІЯ

Бабай О.М.	5
ОКИСНЮВАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОТОВОЇ РІДИНИ НА ЕТАПАХ ОЦІНКИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ФОСФОЛІПІДІВ: РЕЗУЛЬТАТИ ТРИВАЛОГО МОНІТОРИНГУ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАТОДОНТИТ	
Брайло Н.М., Ткаченко І.М.	11
ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ МЕХАНІЧНОГО ФАКТОРА В ЕТІОЛОГІЇ КЛИНОПОДІБНИХ ДЕФЕКТІВ ЗУБІВ	
Геранін С.І.	14
ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕМОКОАГУЛЮЮЧИХ ТА АНТИСЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ОДНОСЕАНСНОМУ ВІТАЛЬНОМУ ЕКСТІРПАЦІЙНОМУ МЕТОДІ ЛІКУВАННЯ ПУЛЬПІТУ	
Григорова А.О.	19
СИСТЕМНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ВЛАСТИВОСТЕЙ РОТОВОЇ РІДИНИ З МІТОХОНДРІАЛЬНО-БІОЕНЕРГЕТИЧНИМ СТАНОМ БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ ПОШКОДЖЕНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ	
Запорожченко І. В., Король Д. М., Ярковий В. В., Коробейнікова Ю. Л., Рамусь М. О.	24
ЦИФРОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЗІОГРАМ ЗМИВУ РОТОВОЇ РІДИНИ, ЯК ПОКАЗНИК НЕЗАДОВІЛЬНОЇ ГІГІЄНИ	
Кузь В.С.	28
ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ МІЦНОСТІ ТА ПЛАСТИЧНОСТІ РІЗНИХ ГРУП БАЗИСНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ	
Мусій-Семенців Х.Г.	32
ОЦІНКА НАВИЧОК ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ АНКЕТУВАННЯ БАТЬКІВ	
Тончева К. Д., Кіндій В. Д., Кіндій Д. Д., Король Д.М., Шульженко О. Ю.	37
ЦИФРОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЗІОГРАМ ЗМИВУ РОТОВОЇ РІДИНИ У НОРМИ	
Уласевич Л.П., Каськова Л.Ф.	40
ПОКАЗНИКИ КАРІЄСУ У ДІТЕЙ 3-5 РОКІВ З ГІПЕРТРОФІЄЮ АДЕНОЇДІВ	
Yanishen I.V.	43
COMPARATIVE EVALUATION OF CLINICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF GYPSUM AS AUXILIARY DENTAL MATERIAL	
Янішен І.В., Білобров Р.В., Масловський О.С., Куліш С.А.	47
МЕТОДИКА СТВОРЕННЯ ТРИВИМІРНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ МОДЕЛІ ЗУБА	
Янішен І.В., Бреславець Н.М.	52
УДОСКОНАЛЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ В СИСТЕМІ МЕТАЛ-ПОЛІМЕР ШЛЯХОМ РОЗРОБКИ НОВОГО ПОЛІМЕРНОГО ПОКРИВНОГО ЛАКУ «СІНМА-М+V»	

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Аймедов К.В., Волощук Д.А.	56
ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ У РОДИЧІВ ХВОРИХ НА СУДИННУ ДЕМЕНЦІЮ	
Бойко Д.І.	61
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ІЗ АУТОАГРЕСИВНОЮ ПОВЕДІНКОЮ ПРИ ПЕРШОМУ ПСИХОТИЧНОМУ ЕПІЗОДІ З УРАХУВАННЯМ БІОЛОГІЧНИХ РИТМІВ	
Борзова-Коссе С.І., Кравчук П.Г.	66
РІВЕНЬ ОСТЕОПОНТИНУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ	

Винник Н.И., Совгиря С.Н., Филленко Б.Н.	70
МОДИФИКАЦІЯ ФАКТОРІВ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНИХ С ІШЕМІЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	
Глушко А.В., Литвиненко Н.В.	75
КЛІНІКО-ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ В ДЕБЮТІ ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ	
Горіла М.В., Павленко А.А.	78
БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТА ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ПРОЦЕСІВ ТЕРАПІЇ	
Гриднев А.Е.	84
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ	
Ждан В.Н., Дорофеев А.Э., Кирьян Е.А., Бабанина М.Ю., Волченко Г.В., Ткаченко М. В.	89
ОВЕРЛАП - СИНДРОМ АУТОИММУННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТА С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ	
Іващенко Д.М.	93
ВИКОРИСТАННЯ БАКТЕРІОФАГІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАН ПРИ СИНДРОМІ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ	
Іваницький І.В., Іваницька Т.А., Штомпель В.Ю.	97
УЛЬТРАЗВУКОВА ЕЛАСТОГРАФІЯ ЗСУВНОЮ ХВИЛЕЮ МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ У ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРМОБІЛЬНОСТІ СУГЛОБІВ	
Іоффе О.Ю., Цюра Ю.П., Діброва Ю.А., Кривоустов М.С., Стеценко О.П., Тарасюк Т.В.	100
ВДОСКОНАЛЕННЯ СПОСОБІВ ФОРМУВАННЯ АНАСТОМОЗІВ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНОМУ ШЛУНКОВОМУ ШУНТУВАННІ	
Катеренчук О.І.	104
ВЕГЕТАТИВНА РЕАКТИВНІСТЬ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ	
Козлов О. П.	108
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	
Кудря І.П., Шевченко Т.І., Шапошник О.А.	113
НИЗЬКОІНТЕНСИВНЕ СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ ЯК БАЗИС ДОБОВИХ КОЛИВАНЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ	
Кушніренко І.В.	116
ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ДЛЯ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ	
Лисенко Р.Б., Драбовський В.С., Микитченко В.В.	123
МЕТОД ІНФРАЧЕРВОНОЇ ДИСТАНЦІЙНОЇ ТЕРМОМЕТРІЇ В ОЦІНЮВАННІ ПЕРЕБІГУ РАНЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ПЛАСТИЧНО-РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЯХ НА ПЕРЕДНІЙ ЧЕРЕВНІЙ СТІНЦІ	
Лобурець А.В.	126
ШЛЯХИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЕНДОНАЗАЛЬНОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ФРОНТОТОМІЇ	
Ляховська Н.В., Шликова О.А., Ляховський В.І.	131
ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ БІЛКА КЛІТИН КЛАРА (CC 16) НА ПЕРЕБІГ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДОРОСЛИХ	
Макурина Г.И.	134
НОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПСОРИАЗА ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	
Мороз М. Н., Трёмбовецкая Е.М., Ювчик Е.В.	141
ОСОБЕННОСТИ РОТАЦИОННОГО ДВИЖЕНИЯ СТенок ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АНЕВРИЗМАХ	
Безкоровайна І.М., Наконечний Д.О., Безкоровайна А.О., Ткаченко М.К.	146
РОЛЬ КРИСТАЛОГРАФІЧНИХ ВІДМІННОСТЕЙ СЛІЗНОЇ РІДИНИ У ВИЗНАЧЕННІ ФОРМ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ	
Овчаренко Л.К., Циганенко І.В.	149
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ПРЕПАРАТУ «СТЕАТЕЛЬ» У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ	
Олешко Т.Б., Свириденко Д.Ю., Гарбузова В.Ю.	152
ОСОБЛИВОСТІ АСОЦІАЦІЇ LYS198ASN ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА EDN-1 З РОЗВИТКОМ ІШЕМІЧНОГО АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІНСУЛЬТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА	
Пац Н.В., Илбуть В. А., Марцинкевич Д. Н.	156
СТРУКТУРА РИСКОВ СНИЖЕНИЯ ЗРЕНИЯ У СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ БЕЛАРУСИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕКТРОННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	
Піддубна О. О.	160
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ МНОЖИННІЙ МІЄЛОМІ НА ФОНІ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ	
Пода О.А., Рум'янцева М.О., Остапенко В.П., Вовк Ю.О., Луканін А.В.	164
ОЦІНКА РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ	
Ріга О.О.	169
ДІАСТОЛІЧНА ФУНКЦІЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ НА РЕСПІРАТОРНІЙ ПІДТРИМЦІ В РАКУРСІ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЦІЛЬОВОЇ НЕОНАТАЛЬНОЇ ЕХОКАРДІОГРАФІЇ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ	

Сизова Л.М.	175
МОЛЕКУЛЯРНО–ГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІКО–ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ЗАЛЕЖНО ВІД ШВИДКОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ	
Скиба О. О.	182
ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ У ДІТЕЙ ІЗ РІЗНИМ СОМАТОТИПОМ І ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ	
Ткаченко М. В., Бабаніна М.Ю., Хайменова Г. С.	187
ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИТІЛ ДО ANTI-CCP, РЕВМАТОЇДНОГО ФАКТОРУ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ	
Хайменова Г.С.	192
СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕНЬ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХОЗЛ У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРИТОМ	
Шипко А.Ф.	196
МІЖСЕКТОРАЛЬНА СКЛАДОВА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ПРОФІЛАКТИКИ ДИСПЛАСТИКОЗАЛЕЖНОЇ ПАТОЛОГІЇ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ: МЕТОДОЛОГІЯ РОЗРОБКИ РЕГІОНАЛЬНИХ ПРОГРАМ ТА АЛГОРИТМ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ	
Щербакова Ю.В.	202
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ІМКВІМОДУ В ЛІКУВАННІ ГОСТРОКІНЦЕВИХ КОНДИЛОМ	
Ярова І.В., Шилкіна Л. М., Іваницький І. В.	206
КОРЕКЦІЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННИМ ОСТЕОПОРОЗОМ	
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	
Богданов О.В., Костенко В.О.	210
ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ	
Велика А. Я., Перепелиця О. О.	214
ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕФРОПАТІЇ НА ТЛІ СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ	
Глазков Е.О.	218
ВПЛИВ АДАПТОГЕНІВ НА РІВЕНЬ ФУНКЦІОНУВАННЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПОРУШЕННІ ПРОЦЕСІВ АДАПТАЦІЇ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ	
Дев'яткіна Н.М.	222
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ «РОТРИН-ДЕНТА» В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ	
Коваленко В. В., Ткаченко І. М.	225
ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕКТРОННОЇ МІКРОСКОПІЇ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРИ ТВЕРДИХ ТКАНИН ПРИ ПІДВИЩЕНІЙ СТЕРТОСТІ ЗУБІВ	
Литвак О.О.	228
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ПАЦІЄНТОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ УЛІПРІСТАЛА АЦЕТАТА В ЯКОСТІ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ	
Луценко Р.В., Весніна Л.Е., Сидоренко А.Г., Микитюк М.В.	234
ВПЛИВ N-(1-НАФТИЛ)АМІД-2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА СИСТЕМУ ГАМК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕВРОЗІ	
Скотаренко Т. А.	238
РЕАКЦІЯ ЗОН КОРИ НАДНИРНИКА ПРИ ВВЕДЕННІ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ У ЩУРІВ	
Сухомлин Т.А., Юдіна К.Є.	242
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ ЗМІН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ	
Тихонова О.А., Соколенко В.Н., Совгиря С.Н., Тарасенко Я.А., Винник Н.И.	246
ОСОБЕННОСТИ ФОРМЫ И СТРОЕНИЯ СТЕРЖНЕВЫХ ВОЛОС МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА	
Филенко Б.М., Ройко Н.В., Проскурня С.А.	250
ОЦІНКА ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРІВ ПРОЛІФЕРАЦІЇ K167 ТА ЦИКЛІН D1 ПРИ ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ З ОРОГОВІННЯМ	
Шиян Д.Н.	254
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯДЕР И ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ МОЗЖЕЧКА	
ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ	
Асламова М.В.	258
ВИХОВАННЯ МОРАЛЬНО-ЕТИЧНОЇ КУЛЬТУРИ МАЙБУТЬОГО ЛІКАРЯ В УМОВАХ МЕДИЧНОГО ВИШУ	
Біланов О.С., Зінченко Н.О.	261
ФІЛОСОФСЬКО-ПРАВОВІ ПРОБЛЕМИ ХОСПІСНОЇ І ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ	
Лехан В.М., Крячкова Л.В., Заярський М.І., Максименко О.П.	265
ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ФОРМУВАННЯ УПРАВЛІНСЬКИХ КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ У ЛІКАРІВ НА ДОДИПЛОМНОМУ ЕТАПІ ЇХ НАВЧАННЯ ТА ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПІДГОТОВКИ УПРАВЛІНСЬКИХ КАДРІВ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	

Макаренко О.В.	271
МІСЦЕ ДОСЛІДНИЦЬКОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ В ЗАГАЛЬНІЙ СИСТЕМІ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ МАЙБУТНЬОГО ЛІКАРЯ	

Оленець С.Ю.	275
ТЕХНОЛОГІЇ ЕФЕКТИВНОГО ЗАСВОЄННЯ ІНФОРМАЦІЇ ПІД ЧАС НАВЧАННЯ У ВИЩОМУ НАВЧАЛЬНОМУ ЗАКЛАДІ	

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Єлисєєва І.В., Бабич Є.М., Білозерський В.І., Ждамарова Л.А., Колпак С.А.	279
НЕГАТИВНІ ЕФЕКТИ, ІНДУКОВАНІ АД'ЮВАНТАМИ ВАКЦИН	

Кравченко Т.Ю., Копійка Г.К., Горностасєва Н.Ю., Лосєєва К.О., Годлевська Т.Л.	286
СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ: ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА НАПРЯМКИ ТЕРАПІЇ	

Макаренко О.М., Петров П.І., Лугіна С.В.	294
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСБАКТЕРІОЗУ	

Малюченко О. М., Король Д. М., Малюченко М. М., Ярковий В. В., Коробейніков Л. С.	300
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОРТОПЕДИЧНЕ ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ЧАСТКОВИХ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ	

Поліщук Т.В., Шешукова О.В., Труфанова В.П.	306
ВІКОВІ ПЕРІОДИ РОЗВИТКУ ОСОБИСТОСТІ ДИТИНИ ТА ЇХ ВРАХУВАННЯ НА ПРИЙОМИ У ДИТЯЧОГО СТОМАТОЛОГА	

Полстяной А.А.	311
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ	

Тагиева Ф.А.	317
ОЖИРЕНИЕ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ	

Шибінський В. Я.	320
МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФІЯ В ДІАГНОСТИЦІ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ РОЗЛАДІВ	

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.17-008.1-085.262.1-085.276

Бабай О.М.

ОКИСНЮВАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОТОВОЇ РІДИНИ НА ЕТАПАХ ОЦІНКИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ФОСФОЛІПІДІВ: РЕЗУЛЬТАТИ ТРИВАЛОГО МОНІТОРИНГУ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАТОДОНТИТ

Харківський національний медичний університет

Тривалий клінічний моніторинг груп пацієнтів з ГП, що отримували лікування за диференційованими ТСП, дозволив виявити закономірності окиснювально-відновних властивостей ротової рідини на етапах перебігу захворювання та визначити, що використання есенціальних фосфоліпідів дозволяє значно корегувати змінені функції АОС та зменшувати інтенсивність процесів ПОЛ мембран клітин і забезпечує більш тривалий та стійкий термін метаболічної ремісії ГП. Застосування препаратів групи есенціальних фосфоліпідів слід застосовувати у комплексній патогенетично обґрунтованій терапії, що у разі депонування препарату шляхом інфільтраційних ін'єкцій в поєднанні з застосуванням пародонтальної пов'язки є більш ефективним, ніж лише при внутрішньовенному введенні. Отримані закономірності динаміки змін індикативних показників ротової рідини можна застосовувати у якості критеріїв добору та повторності застосування терапевтичних стоматологічних програм для попередження загострень генералізованого пародонтиту.

Ключові слова: стоматологія, генералізований пародонтит, есенціальні фосфоліпіди, ефективність лікування.

Дослідження проведено згідно з планом НДР Харківського національного медичного університету, кафедри терапевтичної стоматології «Удосконалення та розробка нових методів діагностики та лікування хворих з патологією щелепно-лицьової області», № держ. реєстрації 0106U001858.

Вступ

Проблема лікування захворювань тканин пародонту є одним з актуальних питань сучасної стоматології. Генералізований пародонтит (ГП) вважають одним з найбільш тяжких та поширених стоматологічних захворювань, що характеризується масовою розповсюдженістю, високою частотою загострень та поступовим підвищенням рівня захворюваності в осіб молодого віку [5, 6]. Незважаючи на велику кількість досліджень даної патології та різноманітність методик лікування захворюваність населення продовжує зростати. Тому підвищення ефективності лікування ГП знаходиться в центрі уваги багатьох дослідників [5, 6, 14].

У виникненні та розвитку ГП значну роль відіграє функціонально-структурний стан мембран клітин; він є провідним фактором, що визначає норму, виникнення та розвиток різних патологічних процесів. Пусковим механізмом цих процесів є мембраноушкоджуючі, серед яких значне місце займає перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) мембран клітин та систем антиоксидантного захисту (АОЗ). В нормальних умовах таке вільнорадикальне окислення (ВРО) ліпідів обмежується та пригнічується фізіологічною антиоксидантною системою (АОС). При недостатній активності ферментів або зриві захисних фізіологічних механізмів АОС ротової рідини (РР), в тканинах пародонту лавиноподібно розвивається неконтрольоване ВРО ліпідів мембран, унаслідок - розвивається синдром пероксидації, що порушує

мікроциркуляцію, послаблюючи адаптивні властивості тканин пародонту [2, 3, 7, 10].

Чисельними дослідженнями було доведено, що на ці ланцюги патогенетичних механізмів розвитку патології тканин пародонту дієво впливають ліпосомальні форми есенціальних фосфоліпідів (ЛФФ), наприклад, яєчний фосфатидилхолін, який є природним антиоксидантом, мембранопротектором та антигіпоксантом [1, 2, 9, 12, 13, 16-18]. РР є універсальним біологічним матеріалом, яка може бути використана для вивчення окислювально-метаболічних процесів в тканинах пародонту.

На даному етапі достатньо не вивчено вплив ліпосомальних препаратів на загострений перебіг ГП, тому вважаємо актуальним дослідження ефективності лікування цієї патології за рахунок використання в комплексній терапії ЛФФ, а порівняльну характеристику показників ПОЛ та АОС в тривалому моніторингу розглядати як контроль ефективності лікування.

Мета дослідження

Мета дослідження полягала у вивченні динаміки змін метаболічних показників РР на етапах тривалого моніторингу хворих на ГП задля оцінки клінічної ефективності диференційованого застосування ліпосомальної форми есенціальних фосфоліпідів.

Об'єкт і методи дослідження

В клініці були досліджені 110 хворих на ГП в стадії загострення I-II ступеня тяжкості. Розподі-

лені на підгрупи ($n_0=55$ осіб, $n_1=30$ осіб, $n_2=25$ осіб), залежно від обсягів ТСК застосованих при їх лікуванні та пацієнти групи контролю ($n_k=25$ осіб). Лікування пацієнтів проведено з використанням трьох ТСК: ТСК₀ – лікування згідно до клінічного протоколу, ТСК₁ – ТСК₀ з додатковим внутрішньовенним застосуванням препарату «Ліпін» [5, 8], ТСК₂ – ТСК₀ з додатковим депонуванням препарату шляхом інфільтраційних ін'єкцій та пародонтальної пов'язки [1, 16]. Оцінку стану АОЗ виконували на етапах тривалого клінічного моніторингу (НМ-I – для лікування, КМ-II – через 1-3 доби, КМ-III – через 30 діб, КМ-IV – 6 міс та КМ-V – 12 міс після лікування) за показниками у РР каталази (КАТ) [3], супероксиддесмутази (СОД) [11], дієнових кон'югатів (ДК) [8], вмісту SH груп [15] та малонового діальдегіду (МДА; за методом Uchiyama M. & Michara M. у модифікації Волчегорського І.А. за

тестом з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [19]. При обробці результатів застосовано методи варіаційної статистики, з розрахунком середніх величин (середнє значення та середня похибка) та статистичною оцінкою достовірності за одностороннім критерієм Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Динаміка вмісту у РР дієнових кон'югатів ($ДК_k=29,15\pm 0,36$ ммоль/дм³) серед пацієнтів трьох груп, які отримували ТСК на етапах КМ характеризувалася достовірним (практично в 2,1-2,3 рази) зменшенням. Так, безпосередньо після лікування (КМ-I), рівень вмісту ДК сягав референтних рівнів контрольної групи (табл. 1, рис.1), зберігаючись на референтному рівні в групах пацієнтів з ТСК₁ та ТСК₂ впродовж 1 міс. після лікування.

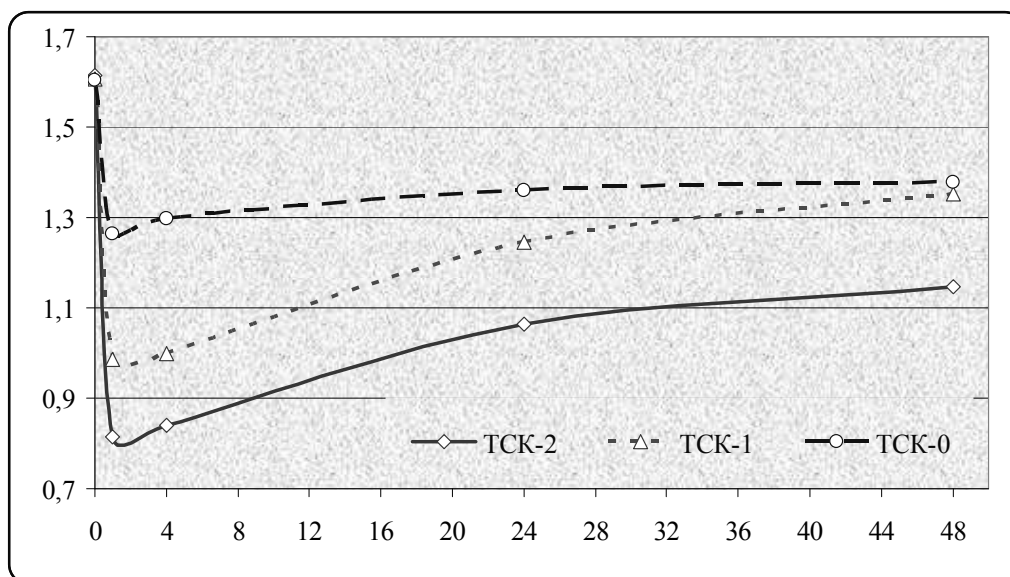


Рис. 1. Динаміка зміни середнього вмісту дієнових кон'югатів у ротовій рідині пацієнтів залежно від застосованих ТСК впродовж 12 міс після лікування (Y – стандартизований референтними значеннями рівень ДК, X – тижні КМ).

Таблиця 1.
Індикативні показники окиснювально-метаболических властивостей ротової рідини на етапах лікування хворих на генералізований пародонтит.

Показники ФСС та застосовані ТСК		Етапи клінічного моніторингу (КМ)				
		КМ-I	КМ-II	КМ-III	КМ-IV	КМ-V
$ДК_k=29,15\pm 0,36$ ммоль/дм ³	n_0 , ТСК ₀	46,74±1,73	36,8±1,36 ^c	37,84±1,41	39,61±1,6	40,15±1,7
	n_1 , ТСК ₁	46,83±1,72	28,7±1,5 ^{a,c}	29,1±1,43 ^a	36,3±1,4 ^{a,c}	39,4±1,22
	n_2 , ТСК ₂	47,03±1,59	23,7±1,3 ^{a,b,c}	24,5±1,3 ^{a,b}	31,0±1,6 ^{a,b,c}	33,4±1,6 ^{a,b}
$МДА_k=4,46\pm 0,91$ мкмоль/дм ³	n_0 , ТСК ₀	7,40±0,22	5,04±0,15 ^c	5,58±0,14 ^c	6,8±0,17 ^c	6,8±0,18
	n_1 , ТСК ₁	7,38±0,23	4,37±0,1 ^{a,c}	4,44±0,14 ^a	5,0±0,12 ^{a,c}	5,4±0,1 ^{a,c}
	n_2 , ТСК ₂	7,41±0,21	4,29±0,1 ^{a,c}	4,33±0,1 ^{a,b}	4,64±0,1 ^{a,b}	4,9±0,16 ^{a,b}
$СОД_k=4,81\pm 0,07$ од.	n_0 , ТСК ₀	3,24±0,14	4,30±0,1 ^c	4,01±0,15	3,6±0,11 ^c	3,34±0,11
	n_1 , ТСК ₁	3,28±0,14	4,86±0,1 ^{a,c}	4,84±0,09 ^a	4,4±0,08 ^{a,c}	4,1±0,1 ^{a,c}
	n_2 , ТСК ₂	3,26±0,17	5,1±0,1 ^{a,c}	5,0±0,1 ^{a,b}	4,7±0,1 ^{a,b,c}	4,4±0,1 ^{a,b,c}
$КАТ_k=3,43\pm 0,08$ од.	n_0 , ТСК ₀	1,94±0,16	2,42±0,08 ^c	2,46±0,07	1,95±0,08 ^c	1,98±0,06
	n_1 , ТСК ₁	1,98±0,15	3,5±0,07 ^{a,c}	3,46±0,08 ^a	3,1±0,07 ^{a,c}	2,8±0,08 ^{a,c}
	n_2 , ТСК ₂	1,96±0,18	3,7±0,07 ^{a,b,c}	3,7±0,06 ^{a,b}	3,3±0,07 ^{a,b,c}	3,1±0,08 ^{a,b,c}
$SH_k=4,91\pm 0,07$ мкмоль/дм ³	n_0 , ТСК ₀	2,10±0,09	4,32±0,08 ^c	4,30±0,09	3,67±0,13 ^c	3,7±0,16
	n_1 , ТСК ₁	2,06±0,09	5,0±0,07 ^{a,c}	4,95±0,07 ^a	4,46±0,08 ^{a,c}	4,2±0,06 ^{a,c}
	n_2 , ТСК ₂	2,07±0,08	5,1±0,10 ^{a,c}	5,08±0,13 ^a	4,78±0,06 ^{a,b}	4,5±0,1 ^{a,b,c}

Примітка: ФСС – функціональний стоматологічний статус, ДК – дієнові кон'югати, МДА – малоновий діальдегід, СОД – супероксиддесмутаза, ^{a,b} – $p < 0,05$ при порівнянні з відповідною групою n_0, n_1 у відповідному періоді КМ, ^c – $p < 0,05$ при порівнянні у межах груп з попереднім періодом КМ.

Однак, вже через 6 міс. в групі пацієнтів, що отримували ТСК₀ показник вмісту ДК значимо та достовірно зріс, насамперед в групі пацієнтів з ТСК₀ (до $39,61 \pm 1,6$ ммоль/дм³), тоді як в групах ТСК₁ та ТСК₂ він також зростав, але менш виразно (відповідно ТСК₁ – до $36,3 \pm 1,4$ ммоль/дм³; ТСК₂ – до $31,0 \pm 1,6$ ммоль/дм³). Через рік після застосування диференційованих ТСК в групі п₂ зареєстровано найнижчі рівні вмісту у РР ДК, що були достовірно нижчими, ніж в інших групах (ТСК₀ – $40,15 \pm 1,7$ ммоль/дм³; ТСК₁ – до $39,4 \pm 1,22$ ммоль/дм³; ТСК₂ – до $33,4 \pm 1,6$ ммоль/дм³).

Рівень вмісту у РР малонового діальдегіду (МДА_к = $4,46 \pm 0,91$ ммоль/дм³) серед пацієнтів трьох груп, які отримували ТСК на етапах КМ характеризувалася достовірним (практично в 1,2-1,7 разів) зменшенням. Так, безпосередньо після лікування (КМ-I), рівень вмісту МДА сягав референтних рівнів контрольної групи (табл. 1, рис. 2), зберігаючись на референтному рівні в групах пацієнтів з ТСК₁ та ТСК₂ впродовж 1 міс. після лікування.

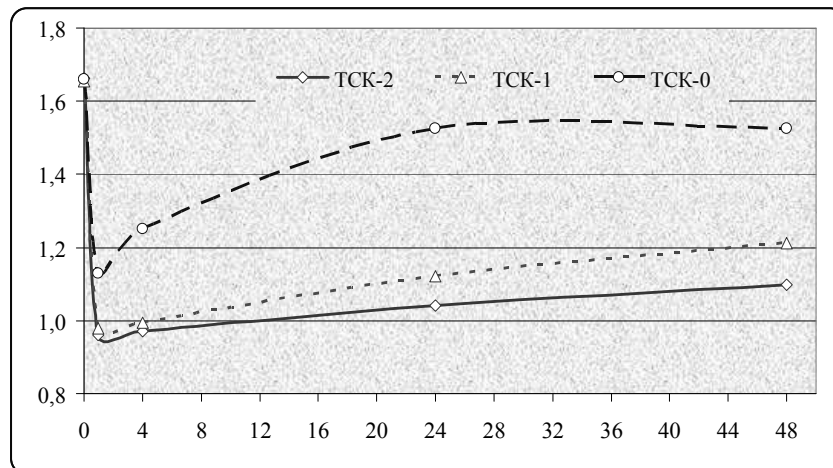


Рис. 2. Динаміка зміни середнього вмісту малонового діальдегіду у ротовій рідині пацієнтів залежно від застосованих ТСК на етапах клінічного моніторингу (Y – стандартизований референтними значеннями рівень ДК, X – тижні КМ).

Однак, вже через 6 міс в групі пацієнтів, що отримували ТСК, показник вмісту у РР МДА значимо та достовірно зріс, насамперед в групі пацієнтів з ТСК₀ (до $6,8 \pm 0,17$ ммоль/дм³), тоді як в групах ТСК₁ та ТСК₂ він також зростав, але менш виразно (відповідно ТСК₁ – до $5,0 \pm 0,12$ ммоль/дм³; ТСК₂ – до $4,64 \pm 0,1$ ммоль/дм³). Через рік після застосування диференційованих ТСК в групі п₂ зареєстровано найнижчі рівні вмі-

сту у РР МДА, що були достовірно нижчими, ніж в інших групах (ТСК₀ – $4,64 \pm 0,1$ ммоль/дм³; ТСК₁ – до $5,4 \pm 0,1$ ммоль/дм³; ТСК₂ – до $4,9 \pm 0,16$ ммоль/дм³).

Рівень вмісту у РР супероксиддесмутази серед трьох груп пацієнтів, які отримували ТСК на етапах КМ характеризувалася достовірним (практично в 1,2-1,7 разів) зменшенням.

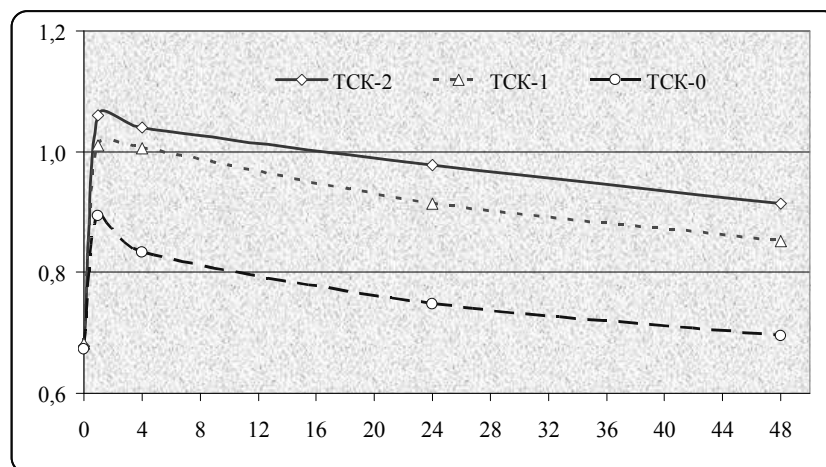


Рис. 3. Динаміка зміни середнього вмісту супероксиддесмутази у ротовій рідині пацієнтів залежно від застосованих ТСК на етапах клінічного моніторингу (Y – стандартизований референтними значеннями рівень ДК, X – тижні КМ).

Так, безпосередньо після лікування (КМ-I), рівень вмісту СОД в групах ТСК₁ та ТСК₂ сягав референтних рівнів контрольної групи (СОД_к = 4,81±0,07 од), зберігаючись на референтному рівні в групах пацієнтів з ТСК₁ та ТСК₂ впродовж 1 міс. після лікування, на відміну від пацієнтів з ТСК₀ (табл. 1, рис. 3). Однак, вже через 6 міс в групі пацієнтів, що отримували ТСК₀₋₁ показник у РР СОД значимо та достовірно зменшився, насамперед в групі пацієнтів з ТСК₀ (до 6,8±0,17 од), тоді як в групах ТСК₁ та ТСК₂ він також зростає, але менш виразно (відповідно ТСК₁ – до

3,6±0,11 од; ТСК₂ – до 4,4±0,08 од). Через рік після застосування диференційованих ТСК в групі п₂ зареєстровано найвищі рівні у РР СОД, що були достовірно вищими, ніж в інших групах (ТСК₀ – 3,34±0,11 од; ТСК₁ – 4,1±0,1 од; ТСК₂ – 4,4±0,1 од).

Активність у РР каталази серед пацієнтів трьох груп, які отримували ТСК на етапах КМ характеризувалася достовірним (практично в 1,2-2,1 рази) зростанням (табл. 1, рис. 4).

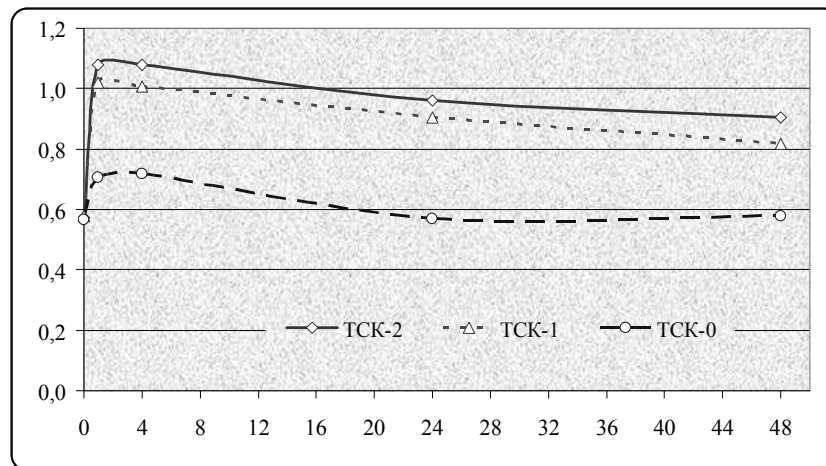


Рис. 4. Динаміка зміни середнього вмісту каталази у ротовій рідині пацієнтів залежно від застосованих ТСК на етапах клінічного моніторингу (Y – стандартизований референтними значеннями рівень ДК, X – тижні КМ).

Так, безпосередньо після лікування (КМ-I), рівень вмісту КАТ в групах ТСК₁ та ТСК₂ практично сягав референтних рівнів контрольної групи (КАТ_к = 3,43±0,08 од), зберігаючись на референтному рівні серед пацієнтів цих груп впродовж 1 міс. після лікування, на відміну від пацієнтів з ТСК₀ (серед яких після лікування не досягнуто навіть референтного рівня активності ферменту). Однак, вже через 6 міс. в групі пацієнтів, що отримували ТСК₀ показник КАТ у РР відповідав висхідному рівню (до лікування), в групі пацієнтів з ТСК₁ від був достовірно вищим ніж до лікування, але нижчим референтних значень активності. Через рік після застосування диференційованих ТСК в групі п₂ зареєстровано найвищі рівні у РР активності КАТ, що були достовірно вищими, ніж в інших групах (ТСК₀ – 1,98±0,06 од; ТСК₁ – 2,8±0,08 од; ТСК₂ – 3,1±0,08 од).

Динаміка вмісту у РР SH-груп серед пацієнтів трьох груп, які отримували ТСК на етапах КМ характеризувалася достовірним (практично в 2,0-2,6 рази) зростанням. Так, безпосередньо після лікування (КМ-I), вміст SH-груп в групах ТСК₁ та ТСК₂ практично сягав середніх рівнів контрольної групи (SH_к = 4,91±0,07 мкмоль/дм³), зберігаючись на референтному рівні серед пацієнтів цих груп впродовж 1 міс. після лікування, на відміну від пацієнтів з ТСК₀ (серед яких після лікування не досягнуто навіть референтного рівня активності ферменту).

Однак, вже через 6 міс. в групі пацієнтів, що отримували ТСК₀ показник вмісту SH-груп у РР повторно достовірно зменшився (табл.1, рис. 5), тоді як в групі пацієнтів з ТСК₁ від був достовірно вищим ніж до лікування, але нижчим за референтні значення активності. Через рік (КМ-V) після застосування диференційованих ТСК в групі п₂ зареєстровано найвищі рівні вмісту у РР SH-груп, що були достовірно вищими, ніж в інших групах (ТСК₀ – 3,7±0,16 мкмоль/дм³; ТСК₁ – 4,2±0,06 мкмоль/дм³; ТСК₂ – 4,5±0,1 мкмоль/дм³).

Висновки

1. Тривалий клінічний моніторинг груп пацієнтів з ГП, що отримували лікування за диференційованими ТСП дозволив виявити закономірності окиснювально-відновних властивостей ротової рідини на етапах перебігу захворювання та визначити, що використання есенціальних фосфоліпідів дозволяє значно корегувати змінні функції АОС та зменшувати інтенсивність процесів ПОЛ мембран клітин і забезпечує більш тривалий та стійкий термін метаболічної ремісії ГП.

2. Застосування препаратів групи есенціальних фосфоліпідів слід застосовувати у комплексній патогенетично обґрунтованій терапії, що у разі депонування препарату шляхом інфільтраційних ін'єкцій в поєднанні з застосуванням пародонтальної пов'язки є більш ефектив-

ним, ніж лише при внутрішньовенному введенні.

3. Отримані закономірності динаміки змін індикативних показників ротової рідини можна застосовувати у якості критеріїв добору та повторності застосування терапевтичних стоматологічних програм для попередження загострень гене-

ралізованого пародонтиту.

Перспективи подальших досліджень з цієї проблематики пов'язані з вивченням взаємозв'язків між зміною індикативних окиснювальних-метаболических показників з морфологічними показниками тканин пародонту.

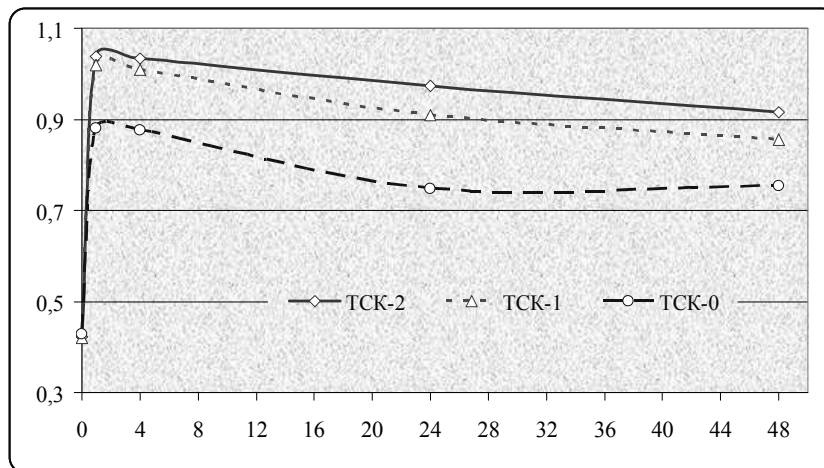


Рис. 5. Динаміка зміни середнього вмісту SH-груп у ротовій рідині пацієнтів залежно від застосованих ТСК на етапах клінічного моніторингу (Y – стандартизований референтними значеннями рівень ДК, X – тижні КМ).

Література

- Бабай О.М. Эффективность применения «Липина» в комплексном лечении генерализованного пародонтита / О.М. Бабай, Ю.М. Краснополский // Стоматолог. – 2003. – № 5. – С. 34–35.
- Бажутин Н.Б. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике / Н.Б. Бажутин, В.В. Золин, А.А. Колокольцов // Здоровье Украины. – 2007. – № 3. – С. 71.
- Барабой В. А. Методические особенности исследования перекисного окисления / В. А. Барабой, В. Э. Орел, И. М. Карнаух // Перекисное окисление и радиация. – К. : Наукова думка, 1991. – С. 52–75.
- Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой. – Киев : Чернобильинтеринформ. – 1997. – 423 с.
- Борисенко А.В. Заболевания пародонта: учебное пособие / А.В. Борисенко. – Киев : ВСН «Медицина». – 2013. – 456 с.
- Борисенко А.В. Практична пародонтологія: Науково-методичне видання / А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко, Л.Ф. Сидельнікова. – Київ : ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – 472 с.
- Брехман И.Н. Перекисное окисление и стресс / И.Н. Брехман, В.Г. Голотин, В.А. Барабой. – Санкт-Петербург : Наука. – 1992. – 140 с.
- Вавилова Т. П. Избранные лекции по стоматологической биохимии / Т. П. Вавилова. – М. : ММСИ, 1994. – 51 с.
- Дудниченко А.С. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике / А.С. Дудниченко, Ю.М. Краснополский, В.И. Швеца. – Харьков : РА-Каравелла. – 2001. – 143 с.
- Катеринюк В.Ю. Характеристика перекисного окиснения липидов та анти-оксидантної системи у хворих хронічним генералізованим пародонтитом / Ю.В. Катеринюк, А.О. Клименко // Галицький лікарський вісник. – 2001. – № 2. – С. 91–93.
- Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
- Краснополский Ю.М. Фармацевтическая биотехнология: бионанотехнология в фармазии и медицине / Ю.М. Краснополский, А.С. Дудниченко, В.И. Швеца. – Харьков : Издательский центр НТУ «ХПИ». – 2011. – 227 с.
- Липосомы в биологических системах / Под ред. Г. Грегориадиса, А. Аллисона. – Москва : Медицина. – 1983. – 384 с.
- Машенко И.С. Болезни пародонта / И.С. Машенко. – Дрогобич : Коло. – 2003. – 272 с.
- Определение числа сульфгидрильных групп с реактивом Эллмана: практикум по биохимии / Под ред. С. Е. Северина, Т. А. Соловьевой. – М : Изд-во МГУ, 1989. – С. 160–161.
- Пат. № 55454 Україна, С2: А61К6/00, А61К31/685, А61К31/07, А61К31/355. Спосіб лікування запальних та запально-деструктивних процесів у пародонті / О.М. Бабай, Ю.М. Краснополський, А.М. Бабай (UA); власник: О.М. Бабай, Ю.М.

- Краснополский, А.М. Бабай (UA) // Заявка №99126560 від 02.12.1999; опубл. 15.04.2003, Бюл. №4.
- Седлецка А.О. Обґрунтування застосування лецитину в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту в осіб похилого віку : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / А.О. Седлецка; Одеський державний медичний університет. – Одеса, 2005. – 23 с.
- Сейфулла Р.Д. Фармакологія липосомальних препаратів / Р.Д. Сейфулла. – Москва : Глобус Континенталь. – 2010. – 241 с.
- Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов. Медицинская лабораторная диагностика / Под редакцией проф. А. И. Карпищенко. – Санкт-Петербург : Интермедика, 1997. – С. 48–52.

References

- Babaj O.M. Jeftektivnost' primenenija «Lipina» v kompleksnom lechenii generalizovannogo parodontita / O.M. Babaj, Ju.M. Krasnopolskij // Stomatolog. – 2003. – № 5. – S. 34–35.
- Bazhutin N.B. Perspektivy primenenija liposomal'nyh preparatov v medicinskoj praktike / N.B. Bazhutin, V.V. Zolin, A.A. Kolokol'cov // Zdorov'e Ukrainy. – 2007. – № 3. – S. 71.
- Baraboj V. A. Metodicheskie osobennosti issledovanija perekisnogo okislenija / V. A. Baraboj, V. Je. Orel, I. M. Karnauh // Perekisnoe okislenie i radiacija. – K. : Naukova dumka, 1991. – S. 52–75.
- Baraboj V.A. Okislitel'no-antioksidantnyj gomeostaz v norme i pri patologii / V.A. Baraboj, D.A. Sutkovej. – Kiev : Chernobyl'interinform. – 1997. – 423 s.
- Borisenko A.V. Zabelevanija parodonta: uchebnoe posobie / A.V. Borisenko. – Kiev : VSN «Medicina». – 2013. – 456 s.
- Borisenko A.V. Praktichna parodontologija: Naukovo-metodichne vidannja / A.V. Borisenko, M.Ju. Antonenko, L.F. Sidel'nikova. – Kiiv : TOV «Doktor-Media», 2011. – 472 s.
- Brehman I.N. Perekisnoe okislenie i stress / I.N. Brehman, V.G. Golotin, V.A. Baraboj. – Sankt-Peterburg : Nauka. – 1992. – 140 s.
- Vavilova T. P. Izbrannye lekcii po stomatologicheskoi biohimii / T. P. Vavilova. – M. : MMSI, 1994. – 51 s.
- Dudnichenko A.S. Liposomal'nye lekarstvennye preparaty v jeksperimente i klinike / A.S. Dudnichenko, Ju.M. Krasnopolskij, V.I. Shvec. – Har'kov : RA-Karavella. – 2001. – 143 s.
- Katerinjuk V.Ju. Harakteristika perekisnogo okisnennja lipidiv ta anti-oksидantnoї sistemi u hvorih hronichnim generalizovanim parodontitom / Ju.V. Katerinjuk, A.O. Klimenko // Galic'kij likars'kij visnik. – 2001. – № 2. – S. 91–93.
- Kostjuk V.A. Prostoj i chuvstvitel'nyj metod opredelenija aktivnosti superoksiddismutazy, osnovannyj na reakcii okislenija kvercetina / V. A. Kostjuk, A. I. Potapovich, Zh. V. Kovaleva // Voprosy med. himii. – 1990. – № 2. – S. 88–91.

12. Krasnopol'skij Ju.M. Farmaceuticheskaja biotehnologija: bionanotehnologija v farmacii i medicine / Ju.M. Krasnopol'skij, A.S. Dudnichenko, V.I. Shvec. – Har'kov : Izdatel'skij centr NTU «HPI». – 2011. – 227 s.
13. Liposomy v biologicheskijh sistemah / Pod red. G. Gregoriadis, A. Allisona. – Moskva : Medicina. – 1983. – 384 s.
14. Mashhenko I.S. Bolezni parodonta / I.S. Mashhenko. – Droboch : Kolo. – 2003. – 272 s.
15. Opredelenie chisla sul'fgidril'nyh grupp s reaktivom Jellmana: praktikum po biohimii / Pod red. S. E. Severina, T. A. Solov'evoy. – M : Izd-vo MGU, 1989. – S. 160–161.
16. Pat. № 55454 Ukraina, S2: A61K6/00, A61K31/685, A61K31/07, A61K31/355. Sposib likuvannja zapal'nih ta zapal'no-destruktyvnyh procesiv u parodonti / O.M. Babaj, Ju.M. Krasnopol'skij, A.M. Babaj (UA); vlasnik: O.M. Babaj, Ju.M. Krasnopol'skij, A.M. Babaj (UA) // Zajavka №99126560 vid 02.12.1999; opubl. 15.04.2003, Bjul. №4.
17. Sedlec'ka A.O. Obruntuvannja zastosuvannja lecitinu v kompleksnomu likuvanni generalizovanogo parodontitu v osib pohilogo viku : avtoref. dis. na zdobuttja naukovoogo stupenja kand. med. nauk : spec. 14.01.22 «Stomatologija» / A.O. Sedlec'ka; Odes'kij derzhavnij medichnij universitet. – Odesa, 2005. – 23 s.
18. Seifulla R.D. Farmakologija liposomal'nyh preparatov / R.D. Seifulla. – Moskva : Globus Kontinental'. – 2010. – 241 s.
19. Spektrofotometricheskoe opredelenie produktov perekisnogo okslenija lipidov. Medicinskaja laboratornaja diagnostika / Pod redakciej prof. A. I. Karpishhenko. – Sankt-Peterburg : Intermedika, 1997. – S. 48–52.

Реферат

ОКИСЛИТЕЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ НА ЭТАПАХ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭСSENЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Бабай О.М.

Ключевые слова: стоматология, генерализованный пародонтит, эссенциальные фосфолипиды, эффективность лечения.

Длительный клинический мониторинг пациентов с генерализованным пародонтитом (ГП), которые лечились с применением дифференцированных терапевтических комплексов (ТСК), позволил выявить закономерности окислительно-метаболических свойств ротовой жидкости (РЖ) на этапах течения ГП и установить, что применение эссенциальных фосфолипидов позволяет в значительной мере корегировать измененные функции антиоксидантной системы (АОС), уменьшать интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОП) мембран клеток, обеспечивать более стойкий и выраженный эффект метаболической ремиссии. Применение указанной группы препаратов рекомендовано применять в комплексном лечении, которое в случае депонирования препарата путём инфильтрационных инъекций в сочетании с его применением в виде пародонтальной повязки является более эффективным, чем при внутривенном введении. Полученные закономерности динамики изменений индикативных показателей ротовой жидкости в качестве критериев выбора и повторности применения ТСК для предупреждения обострений ГП.

Summary

OXIDATION AND METABOLIC PROPERTIES OF ORAL LIQUID AT THE STAGES OF EVALUATING CLINICAL EFFICACY OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS: RESULTS OF LONG-TERM MONITORING PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

Babay O. M.

Key words: dentistry, generalized periodontitis, essential phospholipids, therapeutic effectiveness.

Prolonged clinical monitoring of patients with generalized periodontitis who were treated by using differentiated therapeutic complexes has shown some patterns of oxidation and metabolic properties typical for oral liquid at the stages of the course of generalized periodontitis. This study has also demonstrated the application of essential phospholipids can largely correct altered functions of antioxidant system (AOS), reduce the intensity of lipid peroxidation of cell membranes, providing a more stable and pronounced effect of metabolic remission. The medication described can be recommended as a component of the integrated therapy, which in the case of depositing by infiltration injections in combination with its application as periodontal dressings is more effective than intravenous administration. The patterns of dynamic changes in oral fluid indicators may be used as criteria of choice and the reapplication of this therapeutic complex can be used for preventing exacerbations of generalized periodontitis.

УДК 616.314-056.37-02

Браїлко Н.М., Ткаченко І.М.

ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ МЕХАНІЧНОГО ФАКТОРА В ЕТІОЛОГІЇ КЛИНОПОДІБНИХ ДЕФЕКТІВ ЗУБІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Поширеність клиноподібних дефектів впродовж останніх років стала збільшуватися, особливо у осіб молодого віку в результаті впливу несприятливих чинників навколишнього середовища - неправильного чищення зубів щітками з жорсткою щетиною і абразивними засобами гігієни порожнини рота. Аналіз методики чищення зубів показав, що однією з причин появи клиноподібних дефектів є горизонтальні рухи зубної щітки, тобто неправильна техніка чищення зубів. Аналізуючи дані про тривалість виконання процедури чищення зубів, ми отримали наступні результати. Більшість обстежених, що мають клиноподібні дефекти зубів, на дану процедуру витрачали не менше 2-3 хвилин. Поряд з ними, особи, які не мають даної патології, приділяли чищенню зубів менший час - 1-2 хвилини.

Ключові слова: клиноподібні дефекти зубів, зубна щітка, методика чищення зубів.

Дослідження являється фрагментом НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Морфофункціональні особливості тканин ротової порожнини і їх вплив на проведення лікувальних заходів і вибір лікувальних матеріалів», № держреєстрації 0115U00112.

Вступ

За даними ряду досліджень [3,6,8,9,10,13], поширеність клиноподібних дефектів впродовж останніх років стала збільшуватися, особливо у осіб молодого віку в результаті впливу несприятливих чинників навколишнього середовища - неправильного чищення зубів жорсткими щітками і абразивними засобами гігієни порожнини рота [1,12], також наслідком дії кислот, або ж ураженням з боку внутрішніх органів [5,7].

Клиноподібний дефект зубів - особливе ураження твердих тканин зубів некаріозного походження, що розвивається після прорізування. Виділяють чотири стадії розвитку клиноподібних дефектів зубів [2]:

I стадія - початкові прояви з майже невидимою втратою тканин і незначною гіперестезією шийок зубів. При забарвлюванні 5% спиртовим розчином йоду видно тонку смужку.

II стадія - поверхневі щілоподібні ушкодження глибиною до 0,2 мм, довжиною 3-3,5 мм поблизу емалево-цементної межі з блискучою поверхнею і вираженою гіперестезією. Добре фарбуються 5% спиртовим розчином йоду, проте, не помітні при фарбуванні розчином метиленового синього.

III стадія - середні ушкодження, утворені двома площинами під кутом 40-45° при глибині 0,2-0,3 мм і довжині 3,5-4,0 мм з жовтуватим відтінком гладкого дентину, добре фарбуються 5% спиртовим розчином йоду, але не фарбуються розчином метиленового синього. Гіперестезія виражена помірно.

IV стадія - глибокі, довжиною 5 мм з ураженням глибоких шарів дентину аж до коронкової порожнини зуба, з блискучою, гладкою поверхнею і рівним краєм. Добре фарбуються 5% спиртовим розчином йоду, що не забарвлюється розчином метиленового синього, із сильно вираженою гіперестезією. I і II стадії частіше зустрічаються у пацієнтів молодого віку (до 30 років), III та IV - зазвичай розвиваються у осіб серед-

нього і похилого віку (40-60 років і старших).

Лікування клиноподібних дефектів твердих тканин зубів має бути диференційованим в залежності від стадії розвитку і розміру ураженої ділянки, виходячи з клінічної фази перебігу захворювання.

В залежності від прогресування патології застосовують ремінералізуючу терапію, терапевтичне та ортопедичне лікування. При лікуванні повинен застосовуватися комплексний підхід [4,11], що включає виключення або зменшення споживання легких вуглеводів, що викликають утворення і нашарування зубного нальоту; призначення фтор- та кальцій-вмісних препаратів, зниження чутливості зубів; ретельний і правильний гігієнічний догляд за порожниною рота.

Мета дослідження

Вивчення впливу зовнішніх чинників на розвиток клиноподібних дефектів зубів: дотримання правил гігієни порожнини рота; особливостей індивідуальних засобів гігієни.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводилося серед студентів 2 курсу стоматологічного факультету ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Дослідження стоматологічного статусу проводилося в стоматологічному кабінеті одним дослідником за допомогою стандартного набору інструментів при штучному освітленні. Дані оглядів заносили в запропоновані нами карти обстеження.

Проведено анкетування всіх 140 обстежених пацієнтів віком 18-20 років. Питання анкети містили інформацію про частоту, методику і тривалість чищення зубів; особливості вибору зубних щіток і паст; особливості харчування; наявність супутньої патології, а також давність появи скарг пацієнтів.

Обстеження включало:

1. Визначення інтенсивності карієсу зубів за індексом КПУ (карієс, пломба, видалений зуб),

гігієнічного стану порожнини рота за індексом гігієни ОНІ-S (Грін-Вермільон, 1964), індекс гігієни Федорова-Володкіної (1971 р.), ступеню запалення ясен за індексом GI (Loe, Silness, 1967).

2. Для реєстрації клиноподібних дефектів ми використовували класифікацію, розроблену А.С. Бурлуцьким (1984) з урахуванням стадій розвитку клиноподібних дефектів зубів, запропонованих С.М. Махмудхановим (1968) і М.І. Грошиковим (1985).

Лікувальні заходи включали навчання пацієнтів правилам догляду за порожниною рота і рекомендації по підбору засобів гігієни.

Результати дослідження

Із 140 обстежених виділено студентів та поділено їх на дві групи відповідно: основну – студенти, що мають клиноподібні дефекти зубів – 22 чол., та контрольну – студенти, що не мають некаріозної патології – 20 чол.

За даними клінічних обстежень показник інтенсивності карієсу (індекс КПВ) в основній групі складав 54,54% , а в контрольній – 20%.

При структурному аналізі індексу ОНІ-S виявлено, що низький показник гігієнічного індексу та відповідно «добрий» стан гігієни порожнини рота зареєстровано у 4 чоловік (18,18%) основної групи та 5 чоловік (25%) – контрольної, середнє значення індексу ОНІ-S та, відповідно, «задовільний» стан гігієни зафіксовано у 8 чоловік (36,36%) основної групи та 9 (45%) – контрольної, високий показник ОНІ-S («незадовільна» гігієна) виявлено у 6 осіб (27,27%) основної групи та 4 (20%) – контрольної, та дуже високий індекс ОНІ-S («погана» гігієна) виявлено у 4 осіб (18,18%) основної групи та 2 (10%) – контрольної. Можна зазначити, що гігієнічний стан пацієнтів не задовольняє отриманими результатами, проте в контрольній групі він дещо кращий, ніж в основній.

Аналізуючи дані про локалізацію клиноподібних дефектів зубів, ми встановили, що:

1) зуби з лівого боку верхньої і нижньої щелеп травмувалися частіше, ніж зуби справа. Таку закономірність можна пояснити тим, що більшість людей чистку зубів проводять правою рукою і відповідно більш інтенсивно чистять зуби з лівого боку;

2) найбільш часто пошкоджувалися премоляри і ікла нижньої і верхньої щелеп. Дані групи зубів виступають з зубного ряду, що також підтверджує вплив механічного фактора в етіології клиноподібних дефектів зубів.

Тому дуже важливим є вивчення впливу таких чинників, як дотримання правил чищення зубів і особливості вибору засобів гігієни порожнини рота.

При вивченні особливостей вибору зубних щіток було встановлено, що обстежувані з клиноподібними дефектами зубів, частіше використовували зубні щітки з жорсткою щетиною – 8 чоловік з 22 (36,36% обстежених), в порівнянні з

контрольною групою, що не має даної патології.

У групі пацієнтів, які не мають клиноподібних дефектів зубів, число осіб, що використовують щітки з жорсткою щетиною було значно нижче – 3 чоловіки з 20 (13,63% обстежених).

Разом з тим, число користувачів м'яких зубних щіток серед обстежених, що не мають клиноподібних дефектів зубів, значно перевищувало число таких серед осіб з даною патологією: 11 чоловік – 55% і 4 чоловіки – 18,18% відповідно. Проте, користувачі м'яких зубних щіток, у яких виявлено клиноподібні дефекти, відмітили, що щітка за два-три тижні стає непридатною до використання в результаті деформування щетинок. Це свідчить про велику силу тиску щіткою на поверхні зубів під час чищення. Користувачів щіток з середньою жорсткістю в основній групі – 10 чоловік – 45,45% і 6 чоловік контрольної групи – 30% відповідно. Користувачі електричних щіток в дослідженні участі не брали.

Аналіз методики чищення зубів цікавий, оскільки однією з причин появи клиноподібних дефектів є вплив зовнішніх механічних факторів. До них відносяться горизонтальні рухи зубної щітки, тобто неправильна техніка чищення зубів. В результаті аналізу методики чищення зубів отримані наступні результати. Велика частина обстежених пацієнтів з клиноподібними дефектами зубів (13 чол. – 59,09%) чистить зуби різноманітними рухами, як вертикальними, так і круговими, і горизонтальними. Однак певна частина пацієнтів, що мають клиновидні дефекти зубів, чистить зуби виключно горизонтальними рухами (9 чол. – 40,95%).

Аналізуючи дані про тривалість виконання процедури чищення зубів, ми отримали наступні результати. Більшість обстежених, що мають клиновидні дефекти зубів, на дану процедуру витрачали не менше 2-3 хвилин. Поряд з ними, особи, які не мають даної патології, приділяли чищенню зубів менший час – 1-2 хвилини.

Висновки

Таким чином, можна припускати, що важливими етіологічними факторами в розвитку клиноподібних дефектів зубів є порушення правил гігієни порожнини рота і особливості вибору засобів гігієни. Використання жорстких зубних щіток і неправильної методики чищення зубів сприяє утворенню клиноподібних дефектів зубів.

Література

1. Бурлуцкий А. С. Роль механического фактора в возникновении и развитии клиновидных дефектов зубов / А. С. Бурлуцкий. – Воронеж, 1988. – 6 с.
2. Бурметьева О. С. Роль анатомо-топографических и функциональных параметров преддверия полости рта в этиопатогенезе клиновидных дефектов зубов / О. С. Бурметьева, А. И. Пылков, С. М. Бурметьев. // Российский стоматологический журнал. – 2009. – №6. – С. 15–18.
3. Грошиков М.И. Некариозные поражения тканей зуба. / М.И. Грошиков– М.: Медицина, 1985. – 176 с.
4. Максимовский Ю.М. Современный взгляд на лечение эрозии и клиновидного дефекта твердых тканей зуба / Ю.М. Максимовский, В.А. Кудряшова, В.М. Гринин // Стоматология для всех. – 2005. – № 1. – С. 22–23.

5. Николаев А.И. Системный подход к диагностике и комплексному лечению кариозных и пришеечных некариозных поражений твердых тканей зубов (клинико-лабораторное исследование) : автореферат дис. д-ра мед. наук : 14.01.14 / А.И. Николаев ; Смолен. гос. мед. академия. - Смоленск, 2012. - 37 с.
6. Огрызко К.Н. Распространенность и особенности этиологии абразивного износа (клиновидных дефектов) у взрослого населения г. Витебска / К.Н. Огрызко, Т.А. Отвалко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 63-й итог. науч.-практ. конф. студентов и мол. ученых, 21-22 апр. 2011г. - Витебск, 2011. - С. 260-261.
7. Рыбникова Е.П. Кариозные и некариозные поражения твердых тканей пришеечной области зуба / Е.П. Рыбникова // Клиническая стоматология: Ежеквартальный ж-л для стоматологов-практиков. - 2013. - N3. - С. 72-77.
8. Рубежова Н.В. Особенности клинического течения и лечения больных с эрозиями, клиновидными дефектами и повышенной стираемостью зубов : дис. канд. мед. наук. - СПб., 2000. - 183 с.
9. Садиков Р. А. Клиновидные дефекты твердых тканей зубов / Р. А. Садиков, А. В. Цимбалстов, О. Л. Пихур. - Москва: СпецЛит, 2011. - 108 с.
10. Тарасенко О.А. Распространенность некариозных пришеечных дефектов зубов среди населения г. Минска [Текст] / О.А. Тарасенко // Перспективные научные направления в современной стоматологии: сб. тр. 2 стоматол. конгр. Респ. Беларусь, Минск, 22-24 окт. 2014 г. - Минск, 2014. - С. 97-99.
11. Ткаченко І.М. Визначення фізіологічних розмірів коронкової частини зубів як одного з головних параметрів при встановленні діагнозу підвищеної стертість твердих тканин зубів / І.М. Ткаченко // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - Т. 2, № 2. - С. 169-173.
12. Улитовский С.Б. Гигиена полости рта в пародонтологии / С.Б. Улитовский. — М.: Медицинская книга, 2006. — С. 108—111.
13. Фёдоров Ю.А. Некариозные поражения, развившиеся после прорезывания зубов / Ю.А. Фёдоров, В.А. Дрожижина, Н.В. Рубежова // Новое в стоматологии. - 1997. - № 10. - С. 67—119.

References

1. Burluckij A. S. Rol' mehanicheskogo faktora v vozniknovenii i razvitiі klinovidnyh defektov zubov / A. S. Burluckij. - Voronezh, 1988. - 6 s.
2. Burmet'eva O. S. Rol' anatomo-topograficheskikh i funktsional'nyh parametrov preddverija polosti rta v jetiopatogeneze klinovidnyh

- defektov zubov / O. S. Burmet'eva, A. I. Pytkov, S. M. Burmet'ev. // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. - 2009. - №6. - S. 15-18.
3. Groshnikov M.I. Nekarioznye porazheniya tkanej zuba. / M.I. Groshnikov- M.: Medicina, 1985. - 176 s.
4. Maksimovskij Ju.M. Sovremennij vzgljad na lechenie jerozii i klinovidnogo defekta tverdyh tkanej zuba / Ju.M. Maksimovskij, V.A. Kudrjashova, V.M. Grinin // Stomatologija dlja vseh. - 2005. - № 1. - S. 22-23.
5. Nikolaev A.I. Sistemnyj podhod k diagnostike i kompleksnomu lecheniju karioznyh i prishechnykh nekarioznyh porazhenij tverdyh tkanej zubov (kliniko-laboratornoe issledovanie) : avtoreferat dis. d-ra med. nauk : 14.01.14 / A.I. Nikolaev ; Smolen. gos. med. akademija. - Smolensk, 2012. - 37 s.
6. Ogrzyko K.N. Rasprostranennost' i osobennosti jetiologii abrazivnogo iznosa (klinovidnyh defektov) u vzroslogo naselenija g. Vitebska / K.N. Ogrzyko, T.A. Otvalko // Aktual'nye voprosy sovremennoj mediciny i farmacii : materialy 63-j itog. nauch.-prakt. konf. studentov i mol. uchenyh, 21-22 apr. 2011g. - Vitebsk, 2011. - S. 260-261.
7. Rybnikova E.P. Karioznye i nekarioznye porazhenija tverdyh tkanej prishechnoj oblasti zuba / E.P. Rybnikova // klinicheskaja stomatologija: Ezhekvartal'nij zh-l dlja stomatologov-praktikov. - 2013. - N3. - S. 72-77.
8. Rubezhova N.V. Osobennosti klinicheskogo techenija i lechenija bol'nyh s jerozijami, klinovidnymi defektami i povyshennoj stiraemost'ju zubov : dis. kand. med. nauk. - SPb., 2000. - 183 s.
9. Sadikov R. A. Klinovidnye defekty tverdyh tkanej zubov / R. A. Sadikov, A. V. Cimbaltov, O. L. Pihur. - Moskva: SpecLit, 2011. - 108 s.
10. Tarasenko O.A. Rasprostranennost' nekarioznyh prishechnykh defektov zubov sredi naselenija g. Minska [Tekst] / O.A. Tarasenko // Perspektivnye nauchnye napravlenija v sovremennoj stomatologii: sb. tr. 2 stomatol. kongr. Rесп. Belarus', Minsk, 22-24 okt. 2014 g. - Minsk, 2014. - S. 97-99.
11. Tkachenko I.M. Vznachennja fiziologichnih rozmiriv koronkovoї chastini zubiv jak odnogo z golovnih parametrov pri vstanovlenni diagnozu pidvishhena stertist' tverdih tkanin zubiv / I.M. Tkachenko // Visnik problem biologii i medicini. - 2014. - T. 2, № 2. - S. 169-173.
12. Ulitovskij S.B. Gigiena polosti rta v parodontologii / S.B. Ulitovskij. — M.: Medicinskaja kniga, 2006. — S. 108—111.
13. Fjodorov Ju.A. Nekarioznye porazhenija, razvivshiesja posle prerezivanja zubov / Ju.A. Fjodorov, V.A. Drozhzhina, N.V. Rubezhova // Novoe v stomatologii. - 1997. - № 10. - S. 67—119.

Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ МЕХАНИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ЭТИОЛОГИИ КЛИНОВИДНЫХ ДЕФЕКТОВ ЗУБОВ

Браилко Н.Н., Ткаченко І.М.

Ключевые слова: клиновидные дефекты зубов, зубная щетка, методика чистки зубов.

Распространенность клиновидных дефектов на протяжении последних лет стала увеличиваться, особенно у лиц молодого возраста в результате воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды - неправильной чистки зубов щетками с жесткой щетиной и абразивными средствами гигиены полости рта. Анализ методики чистки зубов показал, что одной из причин появления клиновидных дефектов являются горизонтальные движения зубной щетки, то есть неправильная техника чистки зубов. Анализируя данные о длительности выполнения процедуры чистки зубов, мы получили следующие результаты. Большинство обследованных, имеющих клиновидные дефекты зубов, на данную процедуру тратили не меньше 2-3 минут. Рядом с ними, лица, не имеющие данной патологии, уделяли чистке зубов меньше времени – 1-2 минуты.

Summary

EVALUATING THE ROLE OF MECHANICAL FACTOR IN ETIOLOGY OF WEDGE-SHAPED DENTAL DEFECTS

Brailko N. N., Tkachenko I. M.

Key words: wedge-shaped defects of teeth, toothbrush, techniques of tooth brushing.

The prevalence of wedge defects in recent years has been increasing, especially among people of young age as a result of exposure to adverse environmental factors as improper tooth cleaning with hard bristle brushes and abrasive oral hygiene products. The analysis of tooth-brushing techniques has shown that one of the caused leading to the emergence of wedge-shaped defects is horizontal movements with the toothbrush, i.e. improper tooth brushing technique. Having analyzed the data on the duration of the tooth cleaning procedure, we have found out the following results. The most of surveyed individuals having dental wedge-shaped defects brush their teeth no less than 2-3 minutes. While those who do not have the defects, brush their teeth less than 1-2 minutes.

УДК: 616.314.18-002-085.28

Геранін С.І.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕМОКОАГУЛЮЮЧИХ ТА АНТИСЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ОДНОСЕАНСНОМУ ВІТАЛЬНОМУ ЕКСТИРПАЦІЙНОМУ МЕТОДІ ЛІКУВАННЯ ПУЛЬПІТУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Ускладнення карієсу в структурі стоматологічних захворювань зустрічаються у 40-60% випадків. Тому після впровадження в практичну стоматологію нових ендодонтичних інструментів, медикаментів і технологій перевагу надають односеансному методу лікування пульпиту. Для вирішення поставлених завдань нами були проведені клінічні, рентгенологічні та статистичні методи дослідження. Всім хворим проводився односеансний екстирпаційний метод лікування пульпиту, протягом якого використовувався один із 4 досліджуваних препаратів - "Алюмогель", "Віедент" (ВладМиВа), "Фосфадент" (ВладМиВа) та "Тіедент" (ВладМиВа). Отримані нами результати досліджень свідчать про те, що найбільш доцільними для застосування при односеансному екстирпаційному методі лікування пульпиту є силери на основі евгенолу "Тіедент" та гідроксиду кальцію "Фосфадент". Запропонований нами односеансний екстирпаційний метод лікування пульпиту дозволить у найближчі строки спостережень отримати позитивні результати у 90% хворих із хронічним фіброзним пульпитом та у 95% хворих із загостренням хронічного пульпиту, що дає підставу для його широкого використання в практичній стоматології.

Ключові слова: пульпіт, екстирпація, гемокоагуляція, антисептики.

Робота є фрагментом ініціативної теми кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів ВДНЗУ "УМСА" "Відновлення стоматологічного здоров'я пацієнтів з основними стоматологічними захворюваннями та їх реабілітація" № 0111U006300.

Ускладнення карієсу в структурі стоматологічних захворювань зустрічаються у 40-60% випадків [5]. Відомо, що відсоток позитивних результатів лікування пульпиту з використанням традиційних методів (біологічний, хірургічний після девіталізації пульпи) дуже незначний і коливається від 30 до 70% випадків [3].

Тому після впровадження в практичну стоматологію нових ендодонтичних інструментів, медикаментів і технологій перевагу надають односеансному методу лікування пульпиту [1]. Цей метод дозволяє усунути виснажливий біль і закінчити лікування хворого в одне відвідування.

Проте, як і інші, він має певні недоліки, що пов'язано, в першу чергу, з анатомо-фізіологічними особливостями пульпо-періодонтального комплексу, подразненням та інфікуванням пульпи, появою кровотечі після екстирпації пульпи, виникненням болю після пломбування, запаленням верхівкового періодонту тощо. Отже, активне впровадження в практику сучасних матеріалів і технологій ендодонтичного лікування потребує удосконалення традиційних підходів до лікування пульпиту [7].

Ефективність односеансного методу лікування пульпиту значною мірою залежить від точно встановленого діагнозу, вибору адекватного методу лікування, якості медико-інструментальної обробки та obturaції кореневого каналу. Для медико-інструментальної обробки кореневого каналу широко використовують гіпохлорит натрію, який має виражені антисептичні властивості, але в концентрації 3-5,25% розчиняє живі тканини [2]. Таким чином, при наявності після екстирпації пульпи ранової кровоточивої поверхні, застосування розчину гіпохлориту натрію (концентрованого лужного розчину) – значного подразника живих тканин, на нашу думку, пот-

ребує подальших досліджень. Проте чітких рекомендацій щодо його диференційованого застосування в ендодонтичному лікуванні ускладненого карієсу (пульпіт, періодонтит) ми не знайшли.

Для якісного знеболення запаленої пульпи при односеансному методі лікування хворих використовують інфільтраційне або провідникове знеболення гілок трійчастого нерва з використанням анестетиків лідокаїнового чи артикаїнового ряду, що містять у своєму складі вазоконстриктори [4]. Однак, після закінчення дії анестетика та вазоконстриктора внаслідок розширення судин і можливої появи кровотечі з місця відриву пульпи виникає післяпломбувальний біль, гостре чи хронічне запалення періодонту. Важливу роль у виникненні та перебігу запальних процесів в органах і тканинах людського організму відіграють процеси гемокоагуляції та фібринолізу [6].

Тому актуальним, на наш погляд, є пошук напрямків оптимізації лікування пульпиту в одне відвідування, розроблення заходів для запобігання виникнення ускладнень у найближчі та віддалені терміни спостережень.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань нами були проведені клінічні, рентгенологічні та статистичні методи дослідження. У клінічній серії досліджень проведено обстеження та лікування 109 хворих з різними формами пульпиту, віком від 18 до 35 років, з них 53 (48,6%) жінки і 56 (51,4%) чоловіків, у яких проліковано 141 зуб. Розподіл хворих за статтю залежно від форми пульпиту наведений в таблиці 1.

Таблиця 1
Розподіл хворих за статтю та формою пульпіту

Стать	Форма пульпіту					
	Гострий дифузний пульпіт		Загострення хронічного пульпіту		Хронічний фіброзний пульпіт	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Жінки	3	2,8	27	24,7	23	21,1
Чоловіки	5	4,4	27	24,9	24	22,1

Загалом у 7,2% було діагностовано гострий дифузний пульпіт, у 49,6% – загострення хронічного пульпіту, а у 43,2% – хронічний фіброзний пульпіт.

Серед 141 пролікованих зубів з приводу пульпіту, в 12 випадках (8,5%) діагностували го-

стрий дифузний пульпіт, у 68 (48,3%) – загострення хронічного пульпіту, у 61 випадку (43,2%) – хронічний фіброзний пульпіт. Кількість пролікованих зубів залежно від поставленого діагнозу наведена в таблиці 2.

Таблиця 2
Кількість пролікованих зубів залежно від поставленого діагнозу

Форми пульпіту	Кількість пролікованих зубів	
	абс.	%
Гострий дифузний пульпіт	12	8,5
Загострення хронічного пульпіту	68	48,3
Хронічний фіброзний пульпіт	61	43,2

Клінічне обстеження хворих проводили за єдиною, загальноприйнятою схемою, яка включала збирання скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, дані об'єктивного обстеження. При огляді звертали увагу на локалізацію та глибину каріозної порожнини. Для визначення остаточного діагнозу визначали поріг збудливості пульпи за допомогою електроодонтодіагностики [9].

У сумнівних випадках проводили рентгенологічне дослідження. Для встановлення патогенетичних зв'язків між пульпітом та станом пародонту, визначали гігієнічний індекс (ГІ) за Green-Vermillion та індекс РМА за С. Parma [10].

Діагностику пульпіту проводили за класифікацією Київського національного медичного університету.

Вибір односеансного методу лікування пульпіту проводили на основі сучасних досягнень терапевтичної стоматології та нових підходів до діагностики [8, 11, 12].

Всім хворим після встановленого діагнозу проводився односеансний екстирпаційний метод лікування пульпіту. Для визначення результатів оптимізації односеансного екстирпаційного методу лікування пульпіту всіх хворих було розподілено на дві групи.

Для цього, хворим основної групи при односеансному екстирпаційному методі лікування застосовували оптимізований спосіб медико-інструментальної обробки та obturaції кореневих каналів.

Після проведення ін'єкційного знеболення анестетиком на основі артікаїну, препарування каріозної порожнини, розкриття порожнини зуба та накладання кофердама, видаляли коронкову, а потім кореневу пульпу. Безпосередньо на ранову поверхню на місце відриву пульпи після її екстирпації впродовж 30с. за допомогою паперового штифта вносили гемостатичний препарат "Алюмогель".

Механічну обробку та формування кореневих каналів виконували за методикою "Step-Back" техніки. З метою антибактеріальної обробки проводили іригацію кореневого каналу 2% роз-

чином хлоргексидину об'ємом 5 мл. Після завершення медико-інструментальної обробки проводили obturaцію кореневого каналу методом латеральної конденсації гутаперчі з використанням різних груп силерів.

Для визначення найбільш оптимального завершального етапу ендодонтичного лікування, всі хворі основної були розподілені на три підгрупи, в залежності від застосованого силеру.

У першій підгрупі хворих використовували "індиферентний" матеріал "Віедент" (ВладМиВа) на основі епоксидних смол, аналог матеріалу "AH Plus" (Dentsply).

До складу матеріалів входять: "Віедент" – пластифікована епоксидна смола, необхідної плінності, затверджувач епоксидних смол низки амінів та рентгенконтрастний наповнювач; "AH Plus" Паста А – бісфенол-А епоксидна смола, бісфенол-Е епоксидна смола, вольфрамат кальцію, діоксид цирконію, кварц, пігменти оксиду заліза. Паста В – дібензилдіамін, аміноадамантан, трициклодекандіамін, вольфрамат кальцію, діоксид цирконію, кварц, силіконова олія.

У другій підгрупі хворих obturaцію кореневих каналів проводили кальційвмісним матеріалом "Фосфадент" (ВладМиВа), аналогом матеріалу "Sealapex" (Kerr). До складу матеріалів входять: "Фосфадент" рідина – водний розчин пластифікатора, порошок – оксид кальцію і наповнювач; "Sealapex" – окис кальцію, сульфат барію, окис цинку, субмікрон кремнію, двоокис титану, стеарат цинку.

У третій підгрупі хворих obturaцію кореневих каналів проводили з використанням матеріалу "Тіедент" (ВладМиВа), аналог матеріалу "Endomethasone" (Septodont). Склад матеріалів: "Тіедент" – окис цинку, тимол-йодид, гідрокортизону ацетат, дексаметазон, еugenol, пластифікатор та рентгенконтрастний наповнювач, "Endomethasone" – дексаметазон, гідрокортизону ацетат, ді-йодотімол, параформальдегід, рентгеноконтрастний наповнювач, еugenol, ментолова олія.

У хворих групи порівняння обтурацію корневих каналів проводили із застосуванням силеру на основі епоксидних смол “Віедент” (ВладМиВа) після його медико-інструментальної обробки загальноприйнятими методами.

Найближчі результати лікування хворих оцінювали на 1-3 добу за результатами загальноприйнятих клінічних та рентгенологічних досліджень.

Рентгенологічне дослідження проводили з метою діагностики та оцінки якості обтурації корневих каналів.

Віддалені результати лікування оцінювали через 12 і 24 місяці за результатами загальноприйнятих клінічних та рентгенологічних досліджень.

На рентгенівських знімках визначали зміни в периапікальних тканинах за визначенням індексу PAI.

Отримані клініко-лабораторні дані оброблялись методом варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Найближчі результати односеансного лікування хворих з різними формами пульпітів оцінювались за даними клінічного обстеження, а також даних анкетування в терміни 1-3 доби. У 43 хворих проліковано 141 зуб, у 30,5% спостерігалась патологія тканин пародонту.

Найближчі результати лікування хворих за даними анкетування та клінічного обстеження наведені в таблиці 3.

Таблиця 3.
Найближчі результати лікування хворих з різними формами пульпітів

Групи хворих	Форми пульпіту			
	загострення хронічного пульпіту		хронічний фіброзний пульпіт	
	n	M±m	n	M±m
Група порівняння	11	7,82±0,58	9	6,78±0,83
Основна група (перша підгрупа)	21	4,95±0,60 p<0,01	19	4,31±0,60 p<0,01
Основна група (друга підгрупа)	22	2,19±0,46 p<0,001 p ₁ <0,01	18	1,39±0,47 p<0,001 p ₁ <0,001
Основна група (третя підгрупа)	21	0,38±0,26 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	20	0,40±0,27 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітки: p – вірогідність відмінностей до показників хворих групи порівняння;
p₁ – вірогідність відмінностей до показників хворих основної групи першої підгрупи;
p₂ – вірогідність відмінностей до показників хворих основної групи другої підгрупи;
n – кількість спостережень.

Таблиця 4
Показники індексу PAI через 12 місяців після проведеного лікування у хворих з різними формами пульпіту

Групи хворих	Форми пульпіту			
	Загострення хронічного пульпіту		Хронічний фіброзний пульпіт	
	n	M±m	n	M±m
Група порівняння	10	2,00±0,21	8	2,25±0,17
Основна група (перша підгрупа)	18	1,78±0,17 p>0,05	17	1,76±0,18 p>0,05
Основна група (друга підгрупа)	20	1,31±0,13 p<0,01 p ₁ <0,05	16	1,31±0,116 p<0,001 p ₁ <0,05
Основна група (третя підгрупа)	18	1,16±0,090 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	17	1,17±0,095 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05

Примітки: p – вірогідність відмінностей до показників хворих групи порівняння;
p₁ – вірогідність відмінностей до показників хворих основної групи першої підгрупи;
p₂ – вірогідність відмінностей до показників хворих основної групи другої підгрупи;
n – кількість спостережень.

Отримані нами результати досліджень свідчать про те, що у найближчі терміни спостережень у всіх хворих основної групи, яким медико-інструментальну обробку проводили з використанням гемостатичного препарату “Алюмогель” та 2% антисептичного розчину хлоргексидина, кількість ускладнень були значно менше ніж у хворих групи порівняння, яким для медико-інструментальної обробки кореневого каналу використовували 5,25% розчин гіпохлориту натрію та 3% розчин перекису водню.

Найменша кількість ускладнень була відмічена у хворих основної групи третьої підгрупи (p<0,001), яким обтурацію корневих каналів проводили з використанням матеріалу “Тіедент” (ВладМиВа) на основі евгенолу.

Аналогічні результати отримані у хворих основної групи другої підгрупи, у яких в якості силеру використовували матеріал “Фосфафент” (ВладМиВа) (p<0,001).

Дещо більше ускладнень було відмічено у основної групи першої підгрупи, яким, як і у хво-

рих групи порівняння, для obturaції корневих каналів застосовували силер "Віедент" (Влад-МиВа).

Проте, кількість ускладнень суттєво відрізнялась від показників хворих групи порівняння ($p < 0,01$), що пов'язано з різною методикою медико-інструментальної обробки корневих каналів.

Відомо, що у хворих групи порівняння ми застосовували в якості антисептичної обробки корневих каналів 5,25% розчин гіпохлориту натрію і 3% розчин перекису водню, а у хворих основної групи першої підгрупи в якості антисептика – 2% розчин хлоргексидину, а в якості гемостатика – препарат "Алюмогель" на основі хлористого алюмінію.

Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок, що засоби для медико-інструментальної обробки корневих каналів (3% розчин перекису водню та 5,25% розчин гіпохлориту натрію) не мали достатньої кровоспинної дії, подразнювали ранову поверхню, а використання індиферентного силеру "Віедент" (ВладМиВа), на основі епоксидних смол не впливало на процеси гемокоагуляції та фібринолізу, що призводило до появи післяпломбувального болю. Віддалені результати лікування пульпіту оцінювались за клініко-рентгенологічними даними, з визначенням індексу PAI через 12 та 24 місяці.

Через 12 місяців результати лікування хворих з різними формами пульпіту односеансним вітальним екстирпаційним методом наведені в таблиці 4.

Висновки

1. Вивчення впливу пломбувальних матеріалів для постійної obturaції корневих каналів на процеси гемокоагуляції та фібринолізу показало, що найбільш доцільними для застосування при односеансному екстирпаційному методі лікування пульпіту є силери на основі еugenolu "Тіедент" та гідроксиду кальцію "Фосфадент", менш доцільними – "Sealapex" та "Endomethasone", найгірші показники гемостазу мають силери на основі епоксидних смол "АН plus" та "Віедент".

2. На основі проведених клінічних, рентгенологічних, мікробіологічних та коагулологічних методів дослідження розроблений оптимізований односеансний екстирпаційний спосіб лікування хворих із різними формами пульпіту, що включає: гемостатичний препарат "Алюмогель", 2% антисептичний розчин хлоргексидину та силер для постійного пломбування корневих каналів "Тіедент".

3. Застосування запропонованого нами односеансного екстирпаційного методу лікування пульпіту дозволило у найближчі строки спостережень отримати позитивні результати у 90% хворих із хронічним фіброзним пульпітом та у

95% хворих із загостренням хронічного пульпіту, а у віддалені – у 88% хворих із хронічним фіброзним пульпітом та у 92% хворих із загостренням хронічного пульпіту, що дає підставу для його широкого використання в практичній стоматології.

Література

1. Винниченко Ю.А. Адгезивна техніка в ендодонтиї / Ю.А. Винниченко, А.Ф. Гілязетдинов, А.В. Винниченко // Клиническая стоматология. – 2001. – № 1. – С.14-17.
2. Радчинский Г.И. Гипохлорит натрия: широкие возможности в стоматологии / Г.И. Радчинский, В.П. Чувев, Р.Х. Камалов [и др.] // Стоматолог. – 2001. – №6. – С. 12-19.
3. Ковальов Є.В. Пульпіт. Патоморфологія, клініка, лікування / Є.В. Ковальов, В.М. Петрушанко, А.І. Сидорова. – Полтава, 1998. – 118 с.
4. Кононенко Ю.Г. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии / Ю.Г. Кононенко, Н.М. Рошко, Г.П. Рузин. – М.: Книга-плюс, 2002. – 319 с.
5. Максимовский Ю.М. Медикаментозная и инструментальная обработка корневого канала / Ю.М. Максимовский, Т.Д. Чиркова // Новое в стоматологии. – 2001. – № 6. – С.54-60.
6. Мищенко В.П. Питание, гемостаз и здоровье / В.П. Мищенко, И.В. Мищенко, Л.А. Муляр. – Полтава, 2004. – 116 с.
7. Ніколішин А.К. Современная эндодонтия практического врача / А.К. Ніколішин. – 4-е издание – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 236 с.
8. Петрикас А.Ж. Пульпэктомия / А.Ж. Петрикас. – Тверь, 2000. – 368 с.
9. Рабухина Н.А. Рентгенодиагностика в стоматологии / Н.А. Рабухина, А.П. Аржанцев. – Москва, 1999. – 451 с.
10. Терапевтична стоматологія: підручник у 2 т. / [А.К. Ніколішин, В.М. Ждан, А.В. Борисенко та ін.]; за ред. А.К. Ніколішина. – Т.1. – Вид. 2. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 392 с.
11. Athanassiadis B. The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics / B. Athanassiadis, P. Abbott, L. Walsh // Aust Dent J. – 2007. – Vol. 52. – P. 64-82.
12. Gursoy U.K. Palatal mucosa necrosis because of accidental sodium hypochlorite injection instead of anesthetic solution / U.K. Gursoy, V. Bostanci, H.H. Kosger // Int. Endod J. – 2006. – Vol. 39. – P. 157-161.

References

1. Vinnichenko Ju.A. Adgezivnaja tehnika v jendodontii / Ju.A. Vinnichenko, A.F. Giljazetdinov, A.V. Vinnichenko // Klinicheskaja stomatologija. – 2001. – № 1. – S.14-17.
2. Radchinskij G.I. Gipohlorit natrjaja: širokie vozmozhnosti v stomatologii / G.I. Radchinskij, V.P. Chuev, R.H. Kamalov [i dr.] // Stomatolog. – 2001. – №6. – S. 12-19.
3. Koval'ov Є.V. Pul'pit. Patomorfologija, klinika, likuvannja / Є.V. Koval'ov, V.M. Petrushanko, A.I. Sidorova. – Poltava, 1998. – 118 s.
4. Kononenko Ju.G. Mestnoe obezbolivanie v ambulatornoj stomatologii / Ju.G. Kononenko, N.M. Roshko, G.P. Ruzin. – M.: Kniga-pljus, 2002. – 319 s.
5. Maksimovskij Ju.M. Medikamentoznaja i instrumental'naja obrabotka kornevogo kanala / Ju.M. Maksimovskij, T.D. Chirkova // Novoe v stomatologii. – 2001. – № 6. – S.54-60.
6. Mishhenko V.P. Pitanie, gemostaz i zdorov'e / V.P. Mishhenko, I.V. Mishhenko, L.A. Muljar. – Poltava, 2004. – 116 s.
7. Nikolishin A.K. Sovremennaja jendodontija prakticheskogo vracha / A.K. Nikolishin. – 4-e izdanie – Poltava: Divosvit, 2007. – 236 s.
8. Petrikas A.Zh. Pul'pjektomija / A.Zh. Petrikas. – Tver', 2000. – 368 s.
9. Rabuhina N.A. Rentgenodiagnostika v stomatologii / N.A. Rabuhina, A.P. Arzhancev. – Moskva, 1999. – 451 s.
10. Terapevtichna stomatologija: pidruchnik u 2 t. / [A.K. Nikolishin, V.M. Zhdan, A.V. Borisenko ta in.]; za red. A.K. Nikolishina. – T.1. – Vid. 2. – Poltava: Divosvit, 2007. – 392 s.
11. Athanassiadis B. The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics / B. Athanassiadis, P. Abbott, L. Walsh // Aust Dent J. – 2007. – Vol. 52. – P. 64-82.
12. Gursoy U.K. Palatal mucosa necrosis because of accidental sodium hypochlorite injection instead of anesthetic solution / U.K. Gursoy, V. Bostanci, H.H. Kosger // Int. Endod J. – 2006. – Vol. 39. – P. 157-161.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОКОАГУЛИРУЮЩИХ И АНИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ОДНОСЕАНСНОМ ВИТАЛЬНОМ ЭКСТЕРПАЦИОННОМ МЕТОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ПУЛЬПИТА

Геранин С.И.

Ключевые слова: пульпит, экстирпация, гемокоагуляция, антисептики.

Осложнения кариеса в структуре стоматологических заболеваний встречаются в 40-60% случаев. Поэтому после внедрения в практическую стоматологию новых эндодонтических инструментов, медикаментов и технологий предпочтение отдается односеансному методу лечения пульпита. Для решения поставленных задач нами были проведены клинические, рентгенологические и статистические исследования. Всем больным проводился Односеансный экстирпационный метод лечения пульпита, в течение которого использовался один из 4 исследуемых препаратов - "Алюмогель", "Виодент" (Владмива), "Фосфадент" (Владмива) и "Тиедент" (Владмива). Полученные нами результаты исследований свидетельствуют о том, что наиболее целесообразными для применения при односеансном экстирпационном методе лечения пульпита являются силеры на основе эвгенола "Тиедент" и гидроксида кальция "Фосфадент". Предложенный нами односеансный экстирпационный метод лечения пульпита позволил в ближайшие сроки наблюдений получить положительные результаты у 90% больных с хроническим фиброзным пульпитом и у 95% больных с обострением хронического пульпита, что дает основание для его широкого использования в практической стоматологии.

Summary

APPLICATIONS OF TOPICAL HAEMOSTATIC AND ANTISEPTIC AGENTS DURING ONE-VISIT VITAL EXTIRPATION TECHNIQUE IN TREATMENT OF PULPITIS

Geranin S.I.

Key words: pulpitis, extirpation, hemocoagulation, antiseptics.

Caries complications in the structure of dental disease occur in 40-60% of cases. Therefore, since new endodontic instruments, medicines and techniques have been introduced into practical dentistry one-visit treatment of pulpitis seems to be more preferable. In order to achieve the objectives of our research we carried out clinical, radiological investigations and statistical analysis. All the patients underwent one-visit extirpation treatment of pulpitis during which we used one of four test drugs as "Alumogel," "Viodent" (VladMiVa), "Fosfudent" (VladMiVa) and "Tiedent" (VladMiVa). The findings obtained indicate that eugenol sealers "Tiedent" and calcium hydroxide "Fosfudent" are the most appropriate to be used in one-visit extirpation treatment of pulpitis. This one-visit treatment of pulpitis we developed allowed us to obtain positive results in 90% of patients with chronic fibrous pulpitis in short-term periods and in 95% of patients with acute exacerbation of chronic pulpitis, which gives reasons to recommend it for wider use in dental practice.

УДК 616.31:[616.176.8+617.52]-001-036-07-08-084-092

Григорова А.О.

СИСТЕМНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ВЛАСТИВОСТЕЙ РОТОВОЇ РІДИНИ З МІТОХОНДРІАЛЬНО-БІОЕНЕРГЕТИЧНИМ СТАНОМ БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІЮ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ ПОШКОДЖЕНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Харківський національний медичний університет

Комунальний заклад охорони здоров'я

«Харківська обласна клінічна лікарня – Центр екстренної медичної допомоги та медицини катастроф»

На етапах клінічного моніторингу (КМ) 179 пацієнтів з пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) з'ясовано, що формування дезадаптивного типу мітохондріально-біоенергетичного обміну (МБО) букального епітелію у меншій мірі було взаємозв'язано з такими факторами, як активність сепероксиддесмутази (СОД), каталази та вмістом секреторного імуноглобуліну А (slgA) і лізоциму – кореляційний взаємозв'язок з якими - зворотній середньої сили; ці індикатори стану РР слід розглядати у якості факторів позитивного впливу на її гомеостатичні властивості. Основними відмінностями гомеостатичного стану у першому імібілізаційному періоді, на відміну від доімібілізаційного є зростання активності уреазу та СОД РР на тлі високої частоти формування дезадаптивного типу МБО. У другому імібілізаційному періоді основні відмінності гомеостатичного стану наступні: на тлі збереження дезадаптивного типу МБО та активності уреазу РР має місце зменшення швидкості слиновиділення практично в 2,7-3 рази, порівняно з доімібілізаційним періодом. Основними відмінностями післяімібілізаційного етапу є додаткове зменшення (у порівнянні з доімібілізаційним періодом) концентрації slgA у РР.

Ключові слова: хірургічна стоматологія, пошкодження, ротова рідинка, букальний епітелій, лікування, реабілітація.

Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України (ректор – член – кореспондент НАМН України, професор В.М. Лісовий), зокрема кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії (наук. кер. - проф. В.П. Рузін) «Лікування та реабілітація при захворюваннях та пошкодженнях щелепно-лицевої ділянки з урахуванням психофізіологічного стану пацієнтів» (2013-2015 р.) та є фрагментом кваліфікаційної наукової роботи автора.

Вступ

У низці попередніх публікацій висвітлені актуальні аспекти лікування та реабілітації пацієнтів з пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) [2-8]. Зокрема [2], на етапах клінічного моніторингу (КМ) досліджені біофізичні та біохімічні властивості РР у 179 пацієнтів з пошкодженнями ЩЛД і виявлені значимі відмінності: у доімібілізаційному періоді буферна ємкість (БЄ) ротової рідини (РР) була нижчою, ніж у першому та другому імібілізаційному періодах, тоді як в післяімібілізаційному періоді – не відрізнялась від досягнутих значень. Доведено, що в'язкість РР достовірно зростала в першому та другому імібілізаційному періодах, тоді як у післяімібілізаційному відбулося відносно її зменшення; зменшувались також і середньогрупові значення рН; це відбувалось на тлі зменшення швидкості слиновиділення, а підтримка кислотно-лужного стану ротової порожнини (РП) забезпечувалась зменшенням БЄРР (на 22,0%), зменшенням рН (на 23,0%) на тлі зростання її в'язкості (на 13,0%) при зменшенні швидкості слиновиділення (ШСВ; на 67,0%). При аналізі стану місцевого неспецифічного захисту РР у пацієнтів з пошкодженнями ЩЛД [2] встановлено зростання активності лізоциму у першому періоді та його стрімке зниження у післяімібілізаційному, що супроводжувалось достовірним зростанням ступеня мікробного обсіменіння РП, на що вказували зміни абсолютної та відносної активності уреазу, а також зростання дисбіозу у другому імібілізаційному та післяімібілізаційному періодах, що відповідало клінічно декомпенсованій стадії

дисбіозу. Серед осіб з пошкодженнями ЩЛД виявлено дезадаптивний її тип МБО у (43,0±3.7)%, при цьому у осіб з ПФА частота типів дезадаптивного реагування біоенергетичного обміну (БЕО) букального епітелію достовірно ($p<0,05$) зросла з (53,2±4,4)% до (70,3±4,2)%, тоді як у пацієнтів без ПФА – залишалась практично стабільною (у першому періоді – (16,4±4,7)%, у другому – (13,1±4,3)%, $p>0,05$). Одже, у пацієнтів з пошкодженнями ЩЛД виявлені зміни БЕО букального епітелію залежно від тривалості імібілізації, що проявляються формуванням визначених його дезадаптаційних типів, а також від ПФА, урахування та корекція яких може підвищити ефективність лікування. Однак, ці динамічні у часі та інтенсивності зміни слід розглядати у системному взаємозв'язку, що і визначило актуальність даного дослідження.

Мета дослідження

Мета дослідження полягала у вивченні та аналізі кореляційних взаємозв'язків між окремими імунометаболічними показниками та мітохондріально-біоенергетичним станом букального епітелію у пацієнтів з пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки на етапах комплексного лікування та реабілітації.

Об'єкт і методи дослідження

Вивчення властивостей РР 179 пацієнтів з пошкодженнями ЩЛД виконано на етапах їх клінічного моніторингу (КМ): на першому етапі – у доімібілізаційному періоді, на другому етапі – на момент закінчення першого імібілізаційного періоду, на третьому етапі – на момент закінчення другого пе-

ріоду іммобілізації та на четвертому – у післяіммобілізаційному періоді. На етапах оцінки ефективності лікування, до та у різні терміни після лікування у ротовій рідині (РР) пацієнтів визначали наступні показники: швидкість слиновиділення, рН РР, її в'язкість та активність уреаз в РР, з подальшим розрахунком БЄРР та показника відносної активності уреаз [12, 14, 15, 17, 20]. Визначали у РР рівні вмісту / активності каталази (КАТ) [1], супероксиддесмутази (СОД) [13], глутатіону відновленого (ГВ) [19], секреторного імуноглобуліну А та ступінь дисбіозу РР; тип мітохондріально-біоенергетичного обміну також визначали на етапах КМ [16]. Дослідження виконано за стандартизованою програмою збирання, накопичення та аналізу результатів. При виконанні дослідження застосовано відомі та широко вживані клініко-статистичні: анамнестичний кількісний аналіз, варіаційна статистика, імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою достовірності результатів [18]. Застосовано метод інформаційного аналізу факторних комплексів з розрахунком інформативності окремих показників та елементи дисперсійного аналізу для якісних ознак нерівномірних комплексів і кореляційний (метод рангів та метод лінійної кореляції) [9, 10].

Результати досліджень та їх обговорення

Виходячи із принципів клінічної інформатики [9-11], за стандартною методикою отримання інформаційно-ентропійних показників проведено системний аналіз властивостей РР пацієнтів з пошкодженням ЩЛД на етапах їхнього комплексного лікування. Так, у першому іммобілізаційному періоді (табл. 1) найбільшу невпорядкованість (ентропію) до багатофакторної гомеостатичної системи «ротова рідина» чинили: змінений стан МБО букального епітелію ($h=0,530$ біт або 20,0%), погіршення мікробіоценозу РР з відповідним зростанням показника відносної активності уреаз ($h=0,528$ біт або 19,9%) та зміни активності у ротовій рідині ферменту окислювальних реакцій СОД (17,8%); тобто, ці три індикативних показника на 57,7% визначали ступінь невпорядкованості гомеостатичної системи «ротова рідина». При цьому, зазначаємо, що у порівнянні з доіммобілізаційним періодом, невпорядкованість цієї гомеостатичної системи зросла більш ніж в 2 рази ($H=2,647$ біт, при середньому значенні факторної ентропії на рівні $(0,221\pm 0,051)$ біт).

Таблиця 1.
Діагностична інформативність імунометаболічних змін ротової рідини та типу біоенергетичного стану букального епітелію на етапах лікування пацієнтів з пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки

Імунометаболічні властивості ротової рідини та біоенергетичного стану букального епітелію	Клінічна інформативність показника ротової рідини (h, біт)			Питомий вклад показника ротової рідини (P, %)		
	КМ-II	КМ-III	КМ-IV	КМ-II	КМ-III	КМ-IV
рН ротової рідини	0,079	0,187	0,279	3,0	5,6	10,8
В'язкість РР	0,116	0,194	0,161	4,4	5,8	6,2
Буферна ємкість РР	0,181	0,266	0,284	6,8	8,0	11,0
Швидкість слиновиділення	0,273	0,503	0,177	10,3	15,0	6,9
Відносна активність уреаз	0,528	0,378	0,020	20,0	11,3	0,8
Супероксиддесмутаза РР	0,471	0,505	0,003	17,8	15,1	0,1
Глутатіон відновлений РР	0,095	0,056	0,242	3,6	1,7	9,4
Каталаза РР	0,111	0,164	0,142	4,2	4,9	5,5
slgA РР	0,077	0,047	0,412	2,9	1,4	16,0
Відносна активність лізоциму	0,023	0,089	0,223	0,9	2,7	8,6
Ступінь дисбіозу РР	0,164	0,435	0,108	6,2	13,0	4,2
Деадаптивний тип МБО	0,530	0,520	0,524	20,0	15,5	20,4
Середні значення (показники)	0,221±0,051	0,279±0,050	0,214±0,042	8,3±1,9	8,3±1,5	8,3±1,6
Разом (абсолютні показники)	2,647	3,343	2,573	100,0	100,0	100,0

Примітка: МБО – мітохондріально-біоенергетичний обмін букального епітелію; slg – секреторний імуноглобулін;
h – відносна інформативність відповідного показника ($h=-p_i \cdot \log_2 p_i$, де p_i – співвідношення показника на етапі лікування до значення у доіммобілізаційному періоді); КМ-II – перший іммобілізаційний, КМ-III – другий та КМ-IV – післяіммобілізаційний періоди клінічного моніторингу (КМ).

У другому іммобілізаційному періоді (табл. 1) найбільшу невпорядкованість (ентропію) до багатофакторної гомеостатичної системи «ротова рідина» чинили: змінений стан МБО букального епітелію ($h=0,520$ біт або 15,5%), зміни активності у ротовій рідині ферменту окислювальних реакцій СОД ($h=0,505$ біт, 15,1%) та зміна швидкості слиновиділення ($h=0,503$ біт або 15,0%); тобто, ці три індикативних показника на 45,6% визначали ступінь невпорядкованості гомеостатичної системи «ротова рідина». При цьому зазначаємо, що у порівнянні з першим іммобілізаційним періодом, невпорядкованість цієї гомеостатичної системи зросла та відповідно у першому періоді становила $H=2,647$ біт, у другому –

$H=3,343$ біт. У післяіммобілізаційному періоді (табл. 2) найбільшу невпорядкованість (ентропію) до багатофакторної гомеостатичної системи «ротова рідина» чинили: змінений стан МБО букального епітелію ($h=0,524$ біт або 20,4%), зміни вмісту у ротовій рідині секреторного імуноглобуліну А ($h=0,412$ біт, 16,0%) та зміна буферної ємкості ротової рідини ($h=0,284$ біт або 11,0%); тобто, ці три індикативних показника на 47,4% визначали ступінь невпорядкованості гомеостатичної системи «ротова рідина». При цьому, зазначаємо, що у порівнянні з другим іммобілізаційним періодом, невпорядкованість цієї гомеостатичної системи зросла (відповідно, $H=3,343$ біт та $H=2,573$ біт).

Таблиця 2 Кореляційні взаємозв'язки властивостей ротової рідини та мітохондріально-біоенергетичного стану букального епітелію на етапах лікування пацієнтів з пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки

	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆	F ₇	F ₈	F ₉	F ₁₀	F ₁₁	F ₁₂	F ₁₃
F ₁													
F ₂	-0,810												
F ₃	0,903	-0,969											
F ₄	0,958	-0,930	0,955										
F ₅	-0,894	0,983	-0,997	-0,964									
F ₆	-0,936	0,935	-0,943	-0,997	0,957								
F ₇	0,962	-0,652	0,804	0,844	-0,776	-0,805							
F ₈	0,997	-0,852	0,931	0,976	-0,925	-0,958	0,941						
F ₉	0,902	-0,494	0,674	0,739	-0,640	-0,694	0,981	0,867					
F ₁₀	0,904	-0,483	0,637	0,760	-0,617	-0,728	0,953	0,869	0,977				
F ₁₁	0,763	-0,683	0,646	0,836	-0,685	-0,863	0,605	0,775	0,543	0,677			
F ₁₂	0,756	-0,660	0,626	0,823	-0,665	-0,850	0,602	0,766	0,546	0,684	0,999		
F ₁₃	-0,988	0,715	-0,841	-0,903	0,823	0,873	-0,990	-0,974	-0,952	-0,709	-0,706		
F ₁₄	-0,788	0,968	-0,975	-0,873	0,971	0,862	-0,678	-0,827	-0,525	-0,461	-0,504	-0,479	0,709

Примітка: (тут і на рис.) F₁ – pH ротової рідини; F₂ – в'язкість ротової рідини; F₃ – буферна ємність ротової рідини; F₄ – швидкість слиновиділення; F₅ – активність уреазу абсолютна; F₆ – активність уреазу відносна; F₇ – активність супероксиддесмутази; F₈ – активність глутатіону відновленого; F₉ – активність каталази; F₁₀ – slgA; F₁₁ – активність лізоциму абсолютна; F₁₂ – активність лізоциму відносна; F₁₃ – ступінь дисбіозу; F₁₄ – тип мітохондріально-біоенергетичного стану букального епітелію.

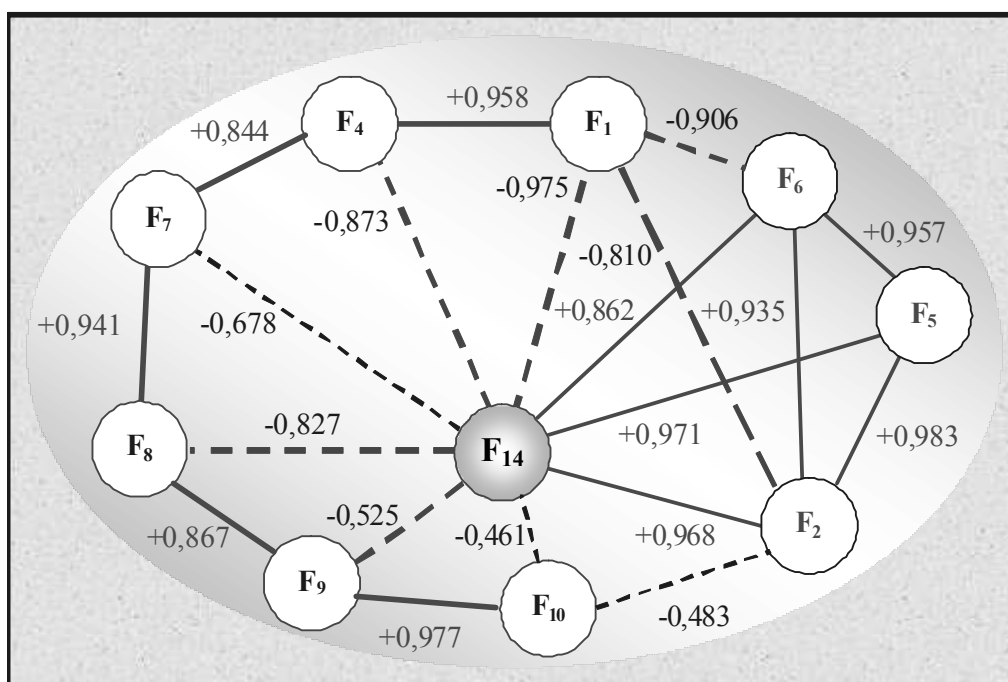


Рис. 1. Корелогорама взаємозв'язків основних властивостей ротової рідини зі станом мітохондріально-біоенергетичного обміну букального епітелію у пацієнтів з пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки.

Одже, залежно від етапу лікування пацієнтів з пошкодженнями ЩЛД, така гомеостатична система, як «ротова рідина» характеризується різним рівнем синологічної впорядкованості і, відповідно, різною діагностичною значимістю окремих індикаторних її показників (рис.1). Саме тому, вивчені кореляційні взаємозв'язки між окремими властивостями РР на етапах лікування пацієнтів з пошкодженнями ЩЛД.

В цілому, система парних взаємозв'язків між окремими властивостями РР та типом МБО букального епітелію на етапах лікування пацієнтів з пошкодженнями ЩЛД може бути охарактеризована як кореляційна решітка з можливою кіль-

кістю цих взаємозв'язків K=396. У якості прикладу наводимо частину найбільш значимих взаємозв'язків (k=20, рис.1), якими характеризується мітохондріально-біоенергетичний стан букального епітелію.

Висновки

1. З'ясовано, що формування дезадаптивного типу МБО букального епітелію (F₁₄) у меншій мірі було взаємозв'язано з такими факторами, як активність СОД (F₇), каталази (F₉), вміст секреторного імуноглобуліну А (F₁₀) та лізоциму (F₁₁) - середньої сили зворотні кореляційні взаємозв'язки ($r_{xy}=(-0,479)/(-0,678)$). Тобто, ці фактори слід розглядати у якості факторів позитив-

ного впливу на гомеостатичні властивості РР.

2. Основними відмінностями гомеостатичного стану у першому іммобілізаційному періоді, на відміну від доіммобілізаційного є зростання активності уреаз (практично в 3,5 рази) та СОД (на 7,1%) РР на тлі високої частоти формування дезадаптивного типу МБО (до $(43,0 \pm 3,7)\%$ пацієнтів).

3. У другому іммобілізаційному періоді основними відмінностями гомеостатичного стану, на тлі збереження дезадаптивного типу МБО та активності уреаз РР, є зменшення швидкості слиновиділення практично в 2,7-3 рази, порівняно з доіммобілізаційним періодом. Основними відмінностями післяіммобілізаційного етапу є додаткове зменшення (на 21,0%, у порівнянні з доіммобілізаційним періодом) концентрації slgA у РР.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням ефективності корекції мітохондріально-біоенергетичного обміну букального епітелію на етапах реабілітації.

Література

1. Барабой В. А. Методические особенности исследования перекисного окисления / В. А. Барабой, В. Э. Орел, И. М. Карнаух // Перекисное окисление и радиация. – К. : Наукова думка, 1991. – С. 52-75.
2. Григорова А.О. Властивості ротової рідини та біоенергетика букального епітелію на етапах лікування пошкоджень щелепно-лицевої ділянки / А.О. Григорова // Український медичний альманах. – 2015. – № 4. – С. 275-279.
3. Григорова А.О. Інтенсивність ураження карієсом та узагальнені індекси потреби у лікуванні пародонту на етапах іммобілізації при пошкодженнях щелепно-лицевої ділянки / А.О. Григорова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, Том 4 (116). – С. 324-327.
4. Григорова А.О. Клініко-патогенетичний аналіз реабілітаційної тактики хірурга-стоматолога при пошкодженнях щелепно-лицевої ділянки: проблемні питання та інноваційне удосконалення / А.О. Григорова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : Збірник наукових праць. – 2014. – № 2 (122). – С. 186-193.
5. Григорова А.О. Обґрунтування та застосування алгоритму нейро-стоматологічної стратифікації пацієнтів з пошкодженнями та запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки / А.О. Григорова // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 2, Том 2 (119). – С. 40-44.
6. Григорова А.О. Стан тканин пародонту на етапах лікування та реабілітації пацієнтів з пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки / А.О. Григорова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, Т. 2 (114). – С. 312-317.
7. Григорова А.О. Функціональний стоматологічний статус на етапах лікування та реабілітації пацієнтів з пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки: стан тканин пародонту / А.О. Григорова // The European professional scientific publication: collection of scientific articles and theses according to the results of International Scientific and Practical Congress «GLOBAL SCIENTIFIC UNITY 2014» (26-27 September 2014). – Prague (Czech Republic), 2014. – Vol. II. – P. 92-98.
8. Григорова І.А. Применение афобазола в лечении панических атак у больных с травматической болезнью головного мозга / И.А. Григорова, Н.А. Некрасова, А.А. Григорова // Междунар. мед. журнал. – 2007. – № 5. – С. 111-116.
9. Гублер Е.В. Болезнь как процесс аварийного регулирования в живом организме / Е.В. Гублер. – Москва : Бионика, 1965. – С. 460-463.
10. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. – Ленинград : Медицина, 1990. – 176 с.
11. Догле Н.В. Использование основных показателей информационно-энтропийного анализа в исследованиях состояния здоровья работающих / Н.В. Догле, Т.К. Радионова // Советское здравоохранение. – 1986. – № 6. – С. 14-19.
12. Комарова А.Г. Саливология / А.Г. Комарова, О.П. Алексеева. – Нижний Новгород : НГМА. – 2006. – 180 с.
13. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.

14. Леонтьев В.Г. Изменение структурных свойств слюны при изменении pH / В.Г. Леонтьев, М.В. Галиулина, И.В. Ганзина // Стоматология. – 1999. – № 2. – С. 22-24.
15. Леус П.А. Смешанная слюна (состав, свойства, функции): Учебно-методическое пособие / П.А. Леус, О.С. Троцкая. – Минск : БГМУ. – 2004. – 42 с.
16. Пат.92052, Україна. МПК (2014.01): A61B 10/00. Спосіб оцінки типу мітохондріального біоенергетичного обміну букального епітелію / А.О. Григорова (UA); Л.В. Черкашина (UA). – Харківська медична академія післядипломної освіти (UA). – Заявка № u201403899; Заявлено 06.03.2014. – Оpubліковано 25.07.2014, Бюл. № 14/2014.
17. Попруженко Т.В. Профилактика основных стоматологических заболеваний / Т.В. Попруженко, Т.Н. Терехова. – Москва : МЕДпресс-информ. – 2009. – 464 с.
18. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я. Підручник / Заг. ред. В.М. Москаленко, Ю.В. Вороненко. – Тернопіль, 2002. – С. 50-75.
19. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов. Медицинская лабораторная диагностика / Под редакцией проф. А. И. Карпищенко. – Санкт-Петербург: Интермедика, 1997. – С. 48-52.
20. Шаныгина Д.В. Неинвазивные методы исследования в клинике ортопедической стоматологии / Д.В. Шаныгина, Г.В. Большаков, А.А. Подколзин // Институт стоматологии. – 2002. – № 3. – С. 46-48.

References

1. Baraboj V. A. Metodicheskie osobennosti issledovaniya perekisnogo okisleniya / V. A. Baraboj, V. Je. Orel, I. M. Karnauh // Perekisnoe okislenie i radiacija. – K. : Naukova dumka, 1991. – S. 52-75.
2. Grigороva A.O. Vlastivosti rotovoi ridini ta bioenergetika bukal'nogo epiteliyu na etapah likuvannja poskodzhenn' shhelepno-licevoi diljanki / A.O. Grigороva // Ukraїns'kij medichnij al'manah. – 2015. – № 4. – S. 275-279.
3. Grigороva A.O. Intensivnist' urazhennja kariesom ta uzagal'neni indeksu potrebi u likuvanni parodontu na etapah immobilizacij pri poskodzhennjah shhelepno-licevoi diljanki / A.O. Grigороva // Visnik problem biologii i medicini. – 2014. – Vip. 4, Tom 4 (116). – S. 324-327.
4. Grigороva A.O. Kliniko-patogenetichnij analiz reabilitacijnoi takтики hirurga-stomatologa pri poskodzhennjah shhelepno-licevoi diljanki: problemni pitannya ta innovacijne udoskonalennja / A.O. Grigороva // Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi imunologii : Zbirnik naukovih prac'. – 2014. – № 2 (122). – S. 186-193.
5. Grigороva A.O. Obgruntuvannja ta zastosuvannja algoritmu nejro-stomatologichnoi stratifikacij pacijentiv z poskodzhennjami ta zapal'nimi zahvorjuvannjami shhelepno-licevoi diljanki / A.O. Grigороva // Visnik problem biologii i medicini. – 2015. – Vip. 2, Tom 2 (119). – S. 40-44.
6. Grigороva A.O. Stan tkanin parodontu na etapah likuvannja ta reabilitacij pacijentiv z poskodzhennjami shhelepno-licevoi diljanki / A.O. Grigороva // Visnik problem biologii i medicini. – 2014. – Vip. 4, T. 2 (114). – S. 312-317.
7. Grigороva A.O. Funkcional'nij stomatologichnij status na etapah likuvannja ta reabilitacij pacijentiv z poskodzhennjami shhelepno-licevoi diljanki: stan tkanin parodontu / A.O. Grigороva // The European professional scientific publication: collection of scientific articles and theses according to the results of International Scientific and Practical Congress «GLOBAL SCIENTIFIC UNITY 2014» (26-27 September 2014). – Prague (Czech Republic), 2014. – Vol. II. – P. 92-98.
8. Grigороva I.A. Primenenie afobazola v lechenii panicheskikh atak u bol'nyh s travmaticheskoi bolezn'ju golovnoho mozga / I.A. Grigороva, N.A. Nekrasova, A.A. Grigороva // Mezhdunar. med. zhurnal. – 2007. – № 5. – S. 111-116.
9. Gubler E.V. Bolezn' kak process avarijnogo regulirovanija v zhivom organizme / E.V. Gubler. – Moskva : Bionika, 1965. – S. 460-463.
10. Gubler E.V. Informatika v patologii, klinicheskoi medicine i pediatrii / E.V. Gubler. – Leningrad : Medicina, 1990. – 176 s.
11. Dogle N.V. Ispolzovanie osnovnyh pokazatelej informacionno-jentropijnogo analiza v issledovanijah sostojanija zdorov'ja rabotajushchih / N.V. Dogle, T.K. Radionova // Sovetskoe. zdoravooxranenie. – 1986. – № 6. – S. 14-19.
12. Komarova A.G. Salivalogija / A.G. Komarova, O.P. Alekseeva. – Nizhnij Novgorod : NGMA. – 2006. – 180 s.
13. Kostjuk V.A. Prostoј i chuvstvitel'nyj metod opredelenija aktivnosti superoksiddismutazy, osnovannyj na reakcii okislenija kvercetina / V. A. Kostjuk, A. I. Potapovich, Zh. V. Kovaleva // Voprosy med. himii. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
14. Leont'ev V.G. Izmenenie strukturnyh svojstv sljyny pri izmenenii pH / V.G. Leont'ev, M.V. Galiulina, I.V. Ganzina // Stomatologija. – 1999. – № 2. – S. 22-24.
15. Leus P.A. Smeshannaja sljuna (sostav, svojstva, funkcii): Uchebno-metodicheskoe posobie / P.A. Leus, O.S. Trockaja. – Minsk : BGMU. – 2004. – 42 s.

16. Pat.92052, Ukraïna. MPK (2014.01): A61B 10/00. Sposib ocinki tipu mitohondrial'nogo bioenergetichnogo obminu bukal'nogo epiteliu / A.O. Grigorova (UA); L.V. Cherkashina (UA). – Harkivs'ka medichna akademija pisljadiplomnoi osviti (UA). – Zajavka № u201403899; Zajavleno 06.03.2014. – Opublikovano 25.07.2014, Bjul. № 14/2014.
17. Popruzhenko T.V. Profilaktika osnovnyh stomatologicheskikh zabolevanij / T.V. Popruzhenko, T.N. Terehova. – Moskva : MEDpress-inform. – 2009. – 464 s.
18. Social'na medicina ta organizacija ohoroni zdorov'ja. Pidruchnik / Zag. red. V.M. Moskalenko, Ju.V. Voronenko. – Ternopil', 2002. – S. 50-75.
19. Spektrofotometricheskoe opredelenie produktov perekisnogo okislenija lipidov. Medicinskaja laboratornaja diagnostika / Pod redakciej prof. A. I. Karpishhenko. – Sankt-Peterburg: Intermedika, 1997. – S. 48–52.
20. Shanygina D.V. Neinvazivnye metody issledovanija v klinike ortopedicheskoi stomatologii / D.V. Shanygina, G.V. Bol'shakov, A.A. Podkolzin // Institut stomatologii. – 2002. – № 3. – S. 46–48.

Реферат

СИСТЕМНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СВОЙСТВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ С МИТОХОНДРИАЛЬНО-БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ
Григорова А.О.

Ключевые слова: хирургическая стоматология, повреждения, ротовая жидкость, буккальный эпителий, лечение, реабилитация.

На этапах клинического мониторинга (КМ) 179 пациентов с повреждениями челюстно-лицевой области (ЧЛО) установлено, что формирование дезадаптивного типа митохондриально-биоэнергетического обмена (МБО) буккального эпителия в меньшей мере взаимосвязано с такими факторами, как активность супероксиддесмутаза (СОД), каталазы, содержанием секреторного иммуноглобулина А (IgA) и лизоцима – корреляционная взаимосвязь с которыми – обратная средней силы; эти индикаторы состояния ротовой жидкости (РЖ) следует рассматривать в качестве факторов позитивного влияния на гомеостатические свойства РЖ. Основным отличием гомеостатического состояния РЖ в первом иммобилизационном периоде, в отличие от доиммобилизационного, является возрастание активности уреазы и СОД РЖ на фоне высокой частоты дезадаптивных типов МБО. Во втором иммобилизационном периоде основным отличием является уменьшение скорости слюноотделения на фоне возрастающей частоты формирования дезадаптивных типов МБО; в послеиммобилизационном периоде – зарегистрировано дальнейшее уменьшение концентрации IgA в РЖ.

Summary

SYSTEMIC RELATIONSHIP BETWEEN ORAL FLUID PROPERTIES AND MITOCHONDRIAL BIOENERGETIC STATE OF BUCCAL EPITHELIUM DURING THE TREATMENT OF MAXILLOFACIAL DAMAGES

Grigorova S. A.

Key words: oral surgery, damages, oral fluid, buccal epithelium, treatment, rehabilitation.

The findings obtained at all the stages of clinical monitoring of 179 patients with maxillofacial injuries have shown the formation of maladaptive type of mitochondrial-bioenergetic metabolism in buccal epithelium correlates in the least with such factors as activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, and content of secretory immunoglobulin A (IgA), and lysozyme, correlation with which is the reverse of medium strength; these indicators of oral fluid (OF) state should be regarded as factors of positive influence on OF homeostatic properties. The main difference between the OF state in the first period of immobilization, unlike pre-immobilization period is increasing of OF urease and SOD activity against high frequency of maladaptive types of mitochondrial-energetic metabolism. In the second immobilization period, the main difference is a decrease in salivation rate against the background of increasing frequency of occurrence of maladaptive types of IBM; and during post-immobilization period we recorded a further decrease in the concentration of IgA in oral fluid.

УДК 616.311-089.165.4-003.2-07:616-083

Запорожченко І. В., Король Д. М., Ярковий В. В., Коробейнікова Ю. Л., Рамусь М. О.

ЦИФРОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЗІОГРАМ ЗМИВУ РОТОВОЇ РІДИНИ, ЯК ПОКАЗНИК НЕЗАДОВІЛЬНОЇ ГІГІЄНИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

У статті автори звертають увагу на актуальність безконтактних методів діагностики, а саме вивчення ротової рідини та її властивостей за допомогою кристалографії. Збір нативної ротової рідини чи її змиву зручний і простий, він безболісний, а вміст в ній багатьох речовин відображає їх концентрацію в крові. Метою роботи стало визначення особливостей кристалографічного малюнка змиву ротової порожнини у практично здорових пацієнтів молодого віку в залежності від стану гігієни порожнини рота, а також визначення відсотку площі білкових фрагментів у кристалографічних зразках досліджуваних груп, порівняння отриманих числових даних з результатами кристалографії у досліджуваних групах та проведення статистичного аналізу отриманих даних. Стаття показує, що кристалографічний малюнок зразків змиву ротової порожнини рота у групі пацієнтів, що мають незадовільний, поганий та дуже поганий індекс гігієни порожнини рота мають певне розташування білкових фракталів, що відзначається на площі. Отримані результати дослідження дозволяють говорити про об'єктивне відображення стану загальної гігієни порожнини рота у досліджуваних групах пацієнтів.

Ключові слова: кристалографія, тезіограма, змив ротової порожнини, індекс гігієни.

При діагностиці різних патологічних процесів у різних сферах медицини останнім часом стали надавати перевагу безконтактним методам досліджень біологічних рідин, одним з яких є кристалографія [1,2]. Використання кристалографічного методу відкриває нові можливості у вивченні функціональної організації живих систем, він зручний і простий, безболісний та має найменший ризик зараження медичного персоналу. Будь-яка біологічна рідина організму в процесі дегідратації проявляє властивості єдиної складної системи, яка має свої фізико-хімічні властивості і здатна до самоорганізації. Процес кристалізації і характер кристалографічної картини фації біологічної рідини визначається впливом зовнішніх і внутрішніх факторів на організм в цілому. Дослідження структурної організації кристалографічного малюнку залежить від молекулярного складу і характеру взаємодії компонентів біологічної рідини. Це має діагностичне значення, оскільки поява в біологічній рідині будь-якого нового компоненту при різноманітних патологічних станах призводить до зміни хімічного складу і міжмолекулярної взаємодії, що відображається в особливостях кристалічних структур. Кристалографія дає можливість дослідити та проаналізувати цифрове зображення фацій різних рідин організму, а також провести статистичний числовий аналіз, використовуючи такі показники як площа та фрактальність [2,3,4].

Останнім часом значно підвищився інтерес до вивчення ротової рідини та її властивостей. Збір нативної ротової рідини чи її змиву зручний і простий, він безболісний, а вміст в ній багатьох речовин відображає їх концентрацію в крові, що може бути маркером для виявлення патологічного процесу на ранніх стадіях [5,6].

Одним з простих методів вивчення складу біологічних рідин є метод клиноподібної дегідратації, який заснований на оцінці здатності їх до

кристалізації. Враховуючи, швидкість виконання методу аналізу цифрових зображень ротової рідини, його легкість та доступність, дана методика не має чітких та інформативних числових характеристик кристалографічного малюнка при різних патологічних станах ротової порожнини та організму в цілому [2,6].

Мета дослідження

Метою нашої роботи стало визначення особливостей кристалографічного малюнка змиву ротової порожнини у практично здорових пацієнтів молодого віку в залежності від стану гігієни порожнини рота. Для цього було сформульовано такі завдання:

- визначити відсоток площі білкових фрагментів у кристалографічних зразках досліджуваних груп;
- порівняти отримані числові дані з результатами кристалографії у досліджуваних групах;
- провести статистичний аналіз отриманих даних.

Матеріали

та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали мікропрепарати змиву порожнини рота на скельці у кількості 123 зразків, отриманих шляхом клиноподібної дегідратації на основі ізотонічного розчину NaCl.

Особливістю формування груп став молодий вік учасників дослідження (від 18 до 23 років) та інтактність зубів та тканин пародонту. У дослідженні приймали участь студенти, які дали добровільну та усвідомлену згоду на використання результатів роботи в наукових цілях. Кількість осіб у групі дорівнювала 41, серед них було 22 дівчини та 19 хлопців. Клінічний забір матеріалу та мікроскопія проводилися на базі наукової лабораторії кафедри пропедевтики ортопедичної стоматології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава). Загальна

кількість проаналізованих тезіограм становила 123 зразків. Головною умовою відбору зразків для подальшого аналізу був їх повноцінний кристалічний малюнок.

На першому етапі нами проводилось визначення індексу гігієни порожнини рота за Федоровим – Володкіною, за результатами якого відбувся подальший розподіл осіб по групах, а саме:

I група – 19 чоловік, серед них 13 дівчат та 6 хлопців, з незадовільним гігієнічним індексом, який становив від 2 до 2,5 балів;

II група – 16 чоловік, з них 7 дівчат та 9 хлопців, з поганим гігієнічним індексом, який становив від 2,7 до 3,8 балів;

III група – 6 чоловік, з них 2 дівчини та 4 хлопця, дуже поганий гігієнічний індекс, він становив від 4 до 5 балів.

Наступним етапом дослідження було отримання змивів ротової рідини. Дані змиви отримувалися шляхом активного полоскання пацієнтами ротової порожнини ізотонічним розчином NaCl протягом 10 секунд. Після спльовування рідини у стерильну пробірку одноразовим шприцем з середини зразка робився негайний забір матеріалу та перенесення його трьома краплями на предметне скло. Діаметр краплі – 10 мм.

Оптичні характеристики: 4-кратне збільшення лінзи у поєднанні з цифровою камерою, 40% по-

ле зору; розширення зображення. Аналіз кристалограм проводився за допомогою оптичного мікроскопу Levenhuk D50L NG, цифрової камери Levenhuk DEM 200, програмного пакета обробки зображень Levenhuk ToupView та ImageJ V1.48. Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми Statistica 10.0. Графічними та математичними методами параметричного та непараметричного аналізу проведена оцінка цифрових тезіограм змиву ротової порожнини у досліджуваних групах. Перевірка гіпотези про відповідність розподілу значень вибірки нормальному закону.

Результати дослідження

З допомогою графічних методів була проведена первинна оцінка відповідності розподілу отриманих значень при аналізі цифрових тезіограм змиву порожнини рота, яка показала умовну відповідність нормальному розподілу у виборці. В даному дослідженні довірчий інтервал становить 95%, вірогідність відповідає $p=0,05$.

У I групі дослідження при незадовільному індексі гігієни ротової порожнини спостерігається співпадіння середнього значення площі білкових фракталів та медіани, які становлять 130,5. Мінімальний показник площі білкових фракталів становить 101,0, максимальний 160,0 (рис.1).

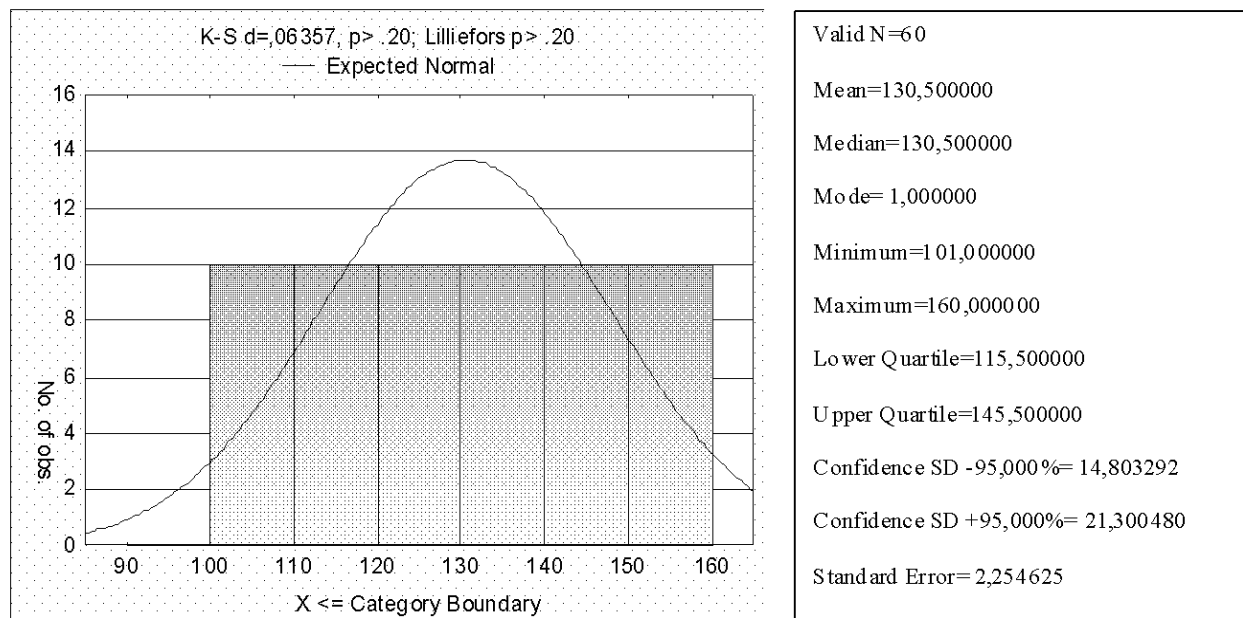


Рис. 1. Статистичний аналіз даних кристалографії змиву порожнини рота у I групі (з незадовільною гігієною порожнини рота)

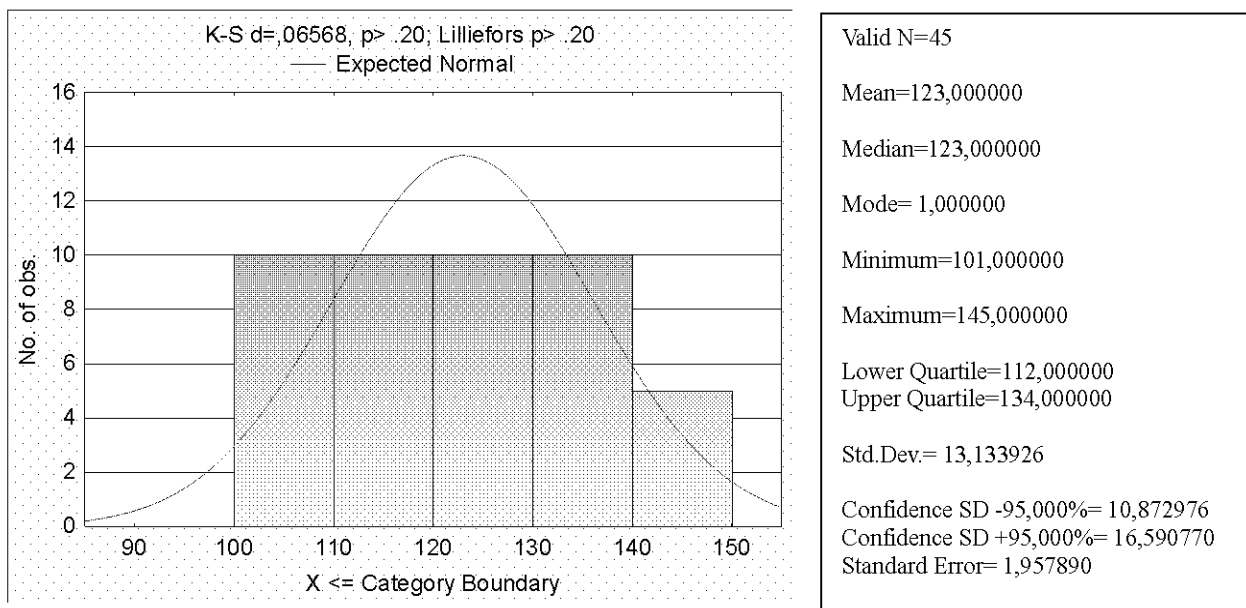


Рис. 2. Статистичний аналіз даних кристалографії змиву порожнини рота у II групі (з поганою гігієною ротової порожнини).

У II групі дослідження при поганому індексі гігієни ротової порожнини спостерігається співпадіння середнього значення площі білкових фракталів та медіани, які становлять 123. Мінімальний показник площі білкових фракталів становить 101,0, максимальний 145,0 (рис.2).

дексі гігієни ротової порожнини середнє значення площі білкових фракталів становить 25,0, медіана – 24,793. Мінімальний показник площі білкових фракталів становить 17,552, максимальний – 37,304 (рис.3).

У III групі дослідження при дуже поганому ін-

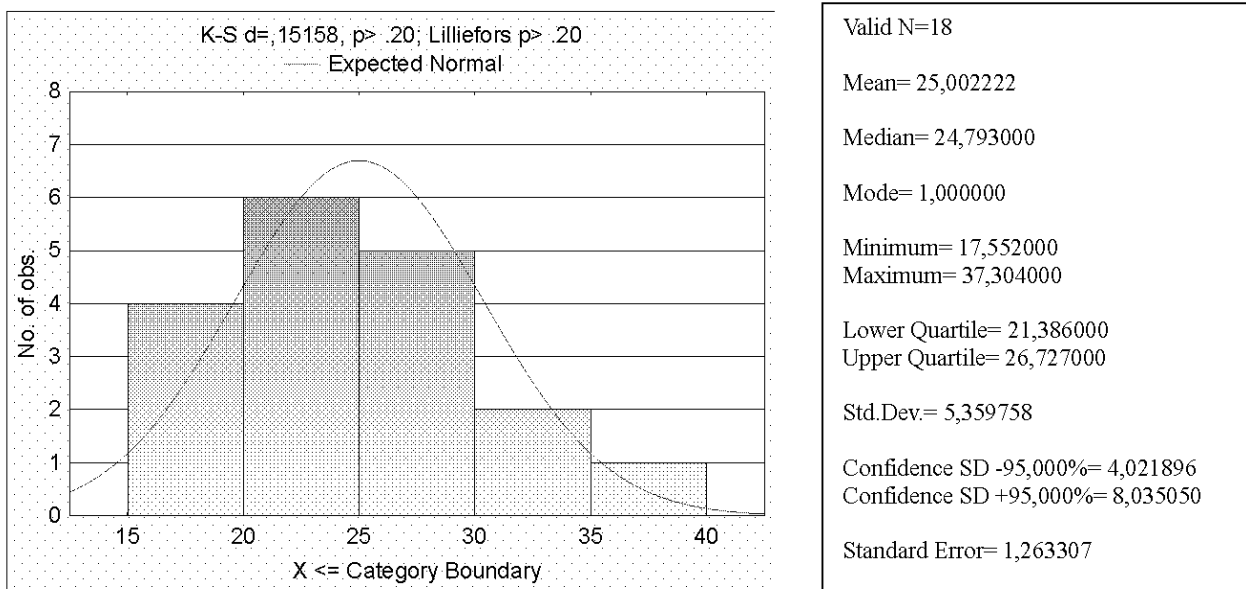


Рис. 3. Статистичний аналіз даних кристалографії змиву порожнини рота у III групі (з дуже поганою гігієною порожнини рота)

Порівняння середніх значень площі білкових фракталів у трьох досліджуваних групах представлено на рисунку 4.

I група, з незадовільним гігієнічним індексом -

130,5;

II група, з поганим гігієнічним індексом - 123;

III група, дуже поганий гігієнічний індекс - 25,0.

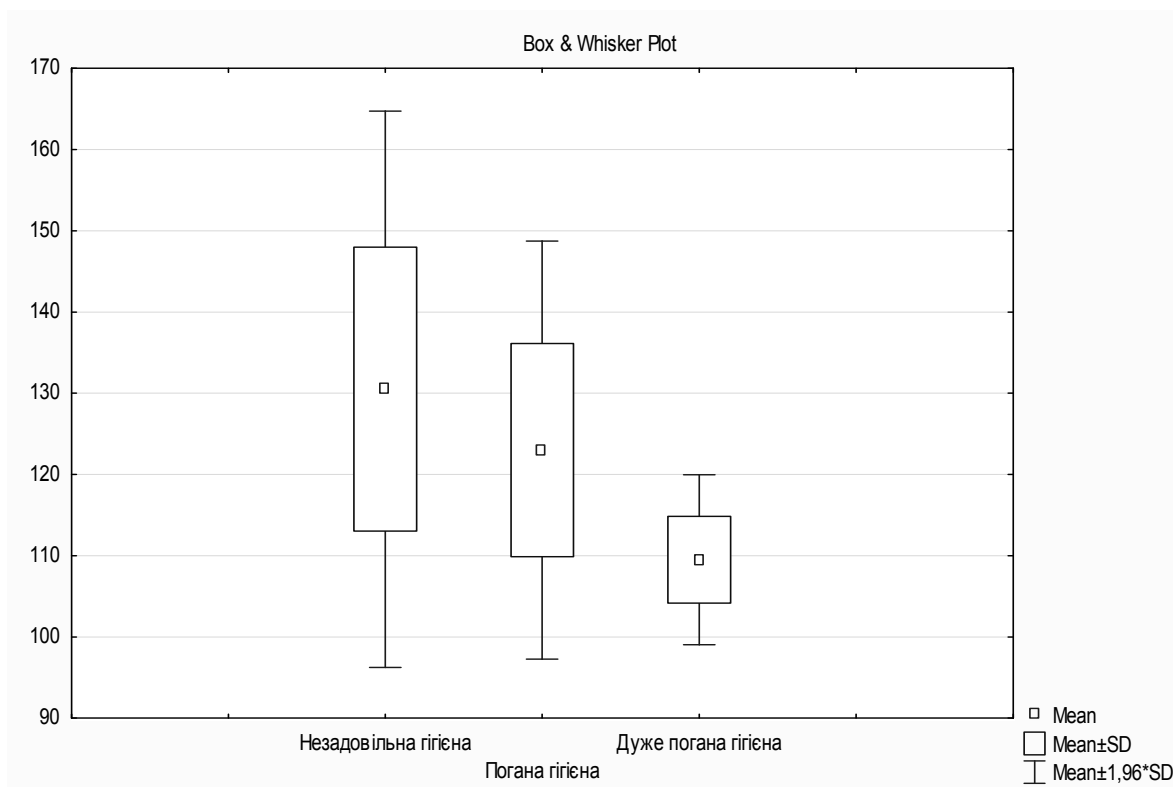


Рис. 4. Графічне співставлення даних кристалографії у досліджуваних групах
Застосування U - тесту Манна-Уїтні при p меншому 0,05, дозволяє спростувати нульову гіпотезу про однорідність трьох груп та дає можливість стверджувати про безперечну різницю між показниками площі білкових фрактальних структур кристалографічних зразків.

Висновки

Кристалографічний малюнок зразків змиву ротової порожнини рота у групі пацієнтів, що мають незадовільний, поганий та дуже поганий індекс гігієни порожнини рота мають певне розташування білкових фракталів, що відзначається на площі.

Отримані результати дослідження дозволяють говорити про об'єктивне відображення стану загальної гігієни порожнини рота у досліджуваних групах пацієнтів.

Література

1. Тарасевич Ю.Ю. Влияние диффузии на разделение компонентов биологической жидкости при клиновидной дегидратации / Ю.Ю. Тарасевич, А.К. Аюпова // Журнал технической физики. – 2003. – Т. 73, № 5. – С. 13–18.
2. Запорожченко І.В. Фрактальність біологічних рідин / І.В. Запорожченко, К.Д. Тончева, Д.М. Король // Dental Science and Practice – 2015. – №5 (10). – с.45-53.
3. Андюшкин А.И. Кристаллография биологических жидкостей (обзор литературы) / А.И. Андюшкин, С.П. Сапожников, А.В. Карпунина // Вестник Чувашского университета. – 2013. – № 3. – С. 355-359.
4. Ткаченко І.М. Кристалографічні методи дослідження ротової рідини в комплексному обстеженні стоматологічних пацієнтів /

І.М. Ткаченко // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 4. – 12с.

5. Шабалин В.Н. Морфология биологических жидкостей человека / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина – М.: Хризостом. – 2001. – 303 с.
6. Тарасевич, Ю.Ю. Качественный анализ закономерностей высыхания капли многокомпонентного раствора на твердой подложке / Ю.Ю. Тарасевич, Д.М. Православнова // Журнал технической физики. – 2007. – Т. 77. – № 2. – С. 17–21.

References

1. Tarasevich Yu.Yu. Vliyaniye diffuzii na razdeleniye komponentov biologicheskoy zhidkosti pri klinovidnoy degidratatsii / Yu.Yu. Tarasevich, A.K. Ayupova // Zhurnal tehnicheckoy fiziki. – 2003. – T. 73, № 5. – S. 13–18.
2. Zaporozhchenko I.V. Fraktalnost biologicheskikh rldin / I.V. Zaporozhchenko, K.D. Toncheva, D.M. Korol // Dental Science and Practice – 2015. – №5 (10). – s.45-53.
3. Andyushkin A.I. Kristallogafiya biologicheskikh zhidkostey (obzor literatury) / A.I. Andyushkin, S.P. Sapozhnikov, A.V. Karpunina // Vestnik Chuvashskogo universiteta. – 2013. – № 3. – S. 355-359.
4. Tkachenko I.M. Kristalografichni metodi doslidzhennya rotovoYi rldini v kompleksnomu obstezhenni stomatologichnih patslEntiv / I.M. Tkachenko // UkraYinskiy stomatologichniy almanah. – 2014. – № 4. – 12s.
5. Shabalin V.N. Morfologiya biologicheskikh zhidkostey cheloveka / V.N. Shabalin, S.N. Shatohina – M.: Hrizostom. – 2001. – 303 s.
6. Tarasevich, Yu.Yu. Kachestvenniy analiz zakonemernostey vyisyihaniya kapli mnogokomponentnogo rastvora na tverdoy podlozhke / Yu.Yu. Tarasevich, D.M. Pravoslavnova // Zhurnal tehnicheckoy fiziki. – 2007. – T. 77. – № 2. – S

Реферат

ЦИФРОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЗИОГРАМ СМЫВА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ
КАК ПОКАЗАТЕЛЬ НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ

Запорожченко И. В., Король Д. М., Ярконой В. В., Коробейникова Ю. Л., Рамусь Н. А.

Ключевые слова: кристаллография, тезิโอграмма, смыв ротовой полости, индекс гигиены.

В статье авторы обращают внимание на актуальность бесконтактных методов диагностики, а именно изучение ротовой жидкости и её свойств с помощью кристаллографии. Сбор нативной ротовой жидкости или её смыва удобный и простой, он безболезненный, а содержание в ней многих веществ отражает их концентрацию в крови. Целью работы было определение особенностей кристал-

логографического рисунка смыва ротовой полости у практически здоровых пациентов молодого возраста в зависимости от состояния гигиены полости рта, а также определение процента площади белковых фракталов в кристаллографических образцах исследуемых групп, сравнение полученных числовых данных с результатами кристаллографии в исследуемых группах и проведение статистического анализа полученных данных. Статья показывает, что кристаллографический рисунок образцов смыва ротовой полости рта в группе пациентов, имеющих неудовлетворительный, плохой и очень плохой индекс гигиены полости рта имеют определенное расположение белковых фракталов, которое отмечается на площади. Полученные результаты исследования позволяют говорить об объективном отражении состояния общей гигиены полости рта в исследуемых группах пациентов.

Summary

DIGITAL CHARACTERISTICS OF THESIOGRAM OF ORAL FLUID SWAB AS INDICATOR OF POOR ORAL HYGIENE

Zaporozhchenko I., Korol D., Yarkovoy V., Korobeinikova Yu., Ramus M.

Key words: crystallography, thesiogram, oral fluid swab, index of oral hygiene.

The authors draw attention to the relevance of non-contact diagnostic methods, and namely to the investigation of oral liquid and its properties by using crystallography. Collecting the native oral fluid or its swabs is convenient, simple and painless procedure, and the oral fluid content by many substances reflects their concentration in the blood. The aim of the work was to determine the characteristics of the crystallographic patterns of oral fluid swabs in healthy adolescents depending on the state of their oral health, as well as to determine the percentage of the area of protein fragments in crystallographic samples in test groups, and to compare numerical data obtained with the results of crystallography in the study groups with the further statistical analysis. The article shows that the crystallographic patterns of oral fluid swabs in the group of patients with unsatisfactory, poor and very poor indices of oral hygiene have a certain arrangement of the protein fractals. These findings suggest the objective reflection of the general state of oral health in the test groups of patients.

УДК: 616.314-089.29-633-74/76

Кузь В.С.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ МІЦНОСТІ ТА ПЛАСТИЧНОСТІ РІЗНИХ ГРУП БАЗИСНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Мета роботи полягала в порівняльній оцінці механічних характеристик пластичних мас, які використовуються для виготовлення базисів знімних стоматологічних протезів. Були проведені експериментальні дослідження зразків на розтяг та стиск. У дослідженні були використані наступні пластмаси: фторемісний акриловий сополімер «Фторакс», (Україна); термопластичні матеріали «Vertex Thermosense», (Нідерланди); «Ліпол», (Україна); «Deflex Acrylate», (Аргентина). Дослідження на розтяг включало визначення модуля пружності. Методика дослідження на стиск ґрунтується на встановленні швидкості деформації при збільшенні навантаження. Експерименти проводилися на апараті «Деформаційна установка МРК-1». Дослідження фізичних властивостей матеріалу «Ліпол» показало, що він є малосприйнятливим в якості базисного стоматологічного матеріалу внаслідок високого ступеню плинності на розтяг та стискання, та недостатнього ступеню міцності. Порівняльна оцінка зразків матеріалів «Vertex» та «Deflex» з матеріалом «Фторакс» за показниками міцності та пластичності показала, що для реалізації кінцевої мети застосування базисного матеріалу – забезпечення максимально можливої фіксації та стабілізації повного знімного протезу на протезному ложі пацієнта більш прийнятними виявилися характеристики термопластичних матеріалів.

Ключові слова: базисні стоматологічні матеріали «Фторакс», «Vertex Thermosense», «Ліпол», «Deflex Acrylate», міцність, пружність.

Робота є фрагментом комплексної ініціативної теми кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією «Нові технології, нові і удосконалені зуботехнічні матеріали реабілітації хворих з патологією зубощелепної системи». Державна реєстрація №0111U006304

Вступ

В даний час однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем ортопедичної стоматології є пошук способу підвищення ефективності лікування хворих з повною відсутністю зубів і оптимальне відновлення втрачених функцій зубощелепної системи при повній втраті зубів [6, 7].

Необхідно відмітити, що останнім часом зна-

чно зросла зацікавленість до наукових досліджень в області нових базисних полімерів, а так само методів поліпшення якості повних та часткових знімних протезів, що свідчить як про важливість, так і про труднощі пошуку високоміцного, зручного, дешевого матеріалу для ортопедичної стоматології [2, 3].

В даний час все частіше лікарі стоматолого-ортопеди використовують безакрилові термоп-

ластичні базисні матеріали [2, 3].

Полімери, що застосовуються в ортопедичній стоматології, з точки зору фізики – тверді тіла, яким притаманні наступні властивості: міцність (здатність матеріалу чинити опір деформації та руйнуванню під дією навантаження) та пружність (властивість тіла відновлювати свою форму та об'єм після припинення дії зовнішніх сил). Їх показники залежать від структури матеріалів та коливаються в широких межах [5, 8].

Величина міцності та пружності, безперечно, визначає механічні властивості базисів протезів, частоту ймовірних поломок, має вплив на термін зникання до знімних конструкцій, передачу жувального тиску на слизову оболонку протезного ложа. Тому визначення вищевказаних показників та їх аналіз мають високу наукову цінність [4, 5].

Оскільки характеристики різних видів пластмас змінюються відповідно до режиму полімеризації, встановленого нормативно-технологічними вимогами до кожного конкретного виду базисних матеріалів, а також залежать від ступеню обробки контактних поверхонь, дослідження у цьому напрямку набувають особливої актуальності [1, 6, 8, 9].

Поставивши собі за мету порівняти зазначені характеристики деяких базисних матеріалів, що виготовлялися в умовах окремо взятої зуботехнічної лабораторії з дотриманням всіх технологічних вимог інструкції виробника, ми провели експериментальні дослідження зразків на розтяг та стиск.

Матеріали та методи дослідження

У нашому дослідженні були використані такі матеріали для базисів знімних протезів, як: фторвмісний акриловий сополімер «Фторакс», (Україна); поліамід (нейлон) «Vertex Thermosense», (Нідерланди); поліпропілен «Ліпол», (Україна); термопластичний матеріал на основі поліметилметакрилату «Deflex Acrylate», (Аргентина).

Суть методу досліджень на розтяг полягає у визначенні модуля пружності при розтягуванні як відношення приросту напруги до відповідного збільшення відносного подовження. Метод проведення досліджень на стиск заснований на навантаженні випробуваного зразка навантаженням, що стискає та зростає, при встановленій швидкості деформування. Експерименти проводилися на апараті «Деформаційна установка МРК-1».

Зразки для випробування на розтяг виготовляються відповідно до ГОСТ 11262-80. З кожного матеріалу виготовлялося по 10 зразків у формі лопатки. За розмірами зразки відповідають таким числовим значенням: довжина зразків (l) дорівнює 16,5±1 мм, товщина зразків (a) – 3,5±0,5 мм, ширина (b) – 5,5±0,5 мм.

Зразки для випробування на стиск виготовлялися відповідно до ГОСТ 4651-82. З кожного матеріалу також виготовлялося по 10 зразків у

формі прямого циліндру, які за розмірами дорівнювали: висота зразків (h) дорівнює 11±1 мм, діаметр зразків (d) – 5±1 мм.

Перед випробуванням зразки кондиціонують за ГОСТ 12423-66 не менше ніж 16 годин (при температурі 23±2°C та відносній вологості 50±5%), якщо у нормативно-технічній документації на конкретну продукцію немає других вказівок. Висоту і діаметр зразка вимірюють з похибкою ± 0,01 мм не менше ніж у трьох місцях.

При проведенні досліджень на розтяг зразок кріпиться таким чином, щоб поздовжній вісі зразка та затискачів апарату, на якому проводяться дослідження, співпадали. Далі прилад налаштовують на вимірювання видовження. Апарат забезпечує швидкість деформації зразка 1,0±0,5% за хвилину. Навантаження здійснюють до величини відносного подовження 0,5%.

Якщо зразки руйнуються до досягнення величини відносного подовження 0,5%, навантаження проводять до меншої величини деформації, що встановлена нормативно-технічною документацією на конкретну продукцію.

Випробування на стиск проводять в умовах кондиціонування за ГОСТ 12423-66. Встановлюють зразок між опорними площадками так, щоб вертикальна вісь зразка співпадала з напрямом дії навантаження. Регулюють машину до здійснення зіткнення зразка з площадками. Встановлюють обрану швидкість зближення опорних площадок. Машину приводять в дію і записують криву «навантаження-деформація» при стисненні.

При проведенні даних експериментів визначаються показники міцності і пластичності. До показників міцності можна віднести такі величини, як модуль Юнга – поздовжня пружність (E), межа пружності ($\sigma_{пр.}$), межа плинності ($\sigma_{02.}$), межа міцності ($\sigma_{мц.}$), а до показників пружності – відносну залишкову деформацію до руйнування (δ).

Модуль Юнга матеріалів E (у МПа) розраховується за формулою:

$$E = \frac{\Delta y * l_0 * F / y}{S_0 * \Delta x * \Delta l / x}, \text{ де:}$$

E – модуль поздовжньої пружності (Модуль Юнга); Δy – зміна координати по осі Y; l_0 – початкова довжина зразка; F/y – масштаб по осі Y; S_0 – площа зразка; Δx – зміна координати по осі X; $\Delta l/x$ – масштаб по осі X. В свою чергу площа зразків вираховується за формулами:

$$S_0 = a * b \quad (\text{для випробувань на розтяг}), \text{ та}$$

$$S_0 = \frac{\pi * d^2}{4} \quad (\text{для випробувань на стиск}), \text{ де:}$$

S_0 – площа зразка; a – товщина зразка; b –

ширина зразка; π - математична константа, що дорівнює відношенню довжини кола до довжини його діаметру; d - середній діаметр зразків.

Межа пружності матеріалів ($\sigma_{пр.}$) розраховується за формулою:

$$\sigma_{пр} = \frac{F / y * y_{пр.}}{S_0}$$

де:

$\sigma_{пр.}$ - межа пружності; F/y - масштаб по осі Y (чутливість по осі Y); $y_{пр.}$ - координати точки діаграми, що відповідає межі пружності; S_0 - площа зразка.

Межу плинності ($\sigma_{02.}$) вираховуємо за формулою:

$$\sigma_{02} = \frac{F / y * y_{02}}{S_0}$$

де:

σ_{02} - умовна межа плинності; F/y - масштаб по осі Y (чутливість по осі Y); y_{02} - координати точки діаграми, що відповідає умовній межі плинності; S_0 - площа зразка.

Межу міцності ($\sigma_{мц.}$) розраховуємо за формулою:

$$\sigma_{мц.} = \frac{F / y * y_{мц.}}{S_0}$$

де:

$\sigma_{мц.}$ - межа міцності; F/y - масштаб по осі Y (чутливість по осі Y); $y_{мц.}$ - координати точки діаграми, що відповідає межі міцності; S_0 - площа зразка.

Відносну залишкову деформацію до руйнування (δ) обчислюємо за формулою:

$$\delta = \frac{\Delta l / x * x_{\delta}}{l_0} * 100\%$$

де:

δ - відносна залишкова деформація до руйнування; $\Delta l/x$ - масштаб по осі X ; x_{δ} - абсциса точки, що відповідає відносній залишковій деформації до руйнування; l_0 - початкова довжина зразка. В свою чергу масштаб по осі X визначали наступним чином:

$$\Delta l / x = \frac{1}{V_{стр.} / V_{гв.}}$$

де:

$\Delta l/x$ - масштаб по осі X ; $V_{стр.}$ - швидкість стрічки (може змінюватися); $V_{гв.}$ - швидкість гвинта.

Результати дослідження

Середні значення показників міцності та пластичності вивчених зразків базисних стоматологічних матеріалів представлені в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1
Середні значення показників міцності та пластичності зразків з представлених матеріалів при дослідженні на розтяг ($M \pm m$, $n=10$)

Назва матеріалу	Модуль Юнга, Е, МПа	$\sigma_{пр.}$, МПа	$\sigma_{02.}$, МПа	$\sigma_{мц.}$, МПа	δ , %
Фторакс	1053,91 \pm 4,05	64,90 \pm 0,61	70,98 \pm 0,37	90,34 \pm 0,94	1,53 \pm 0,13
Vertex	701,70 \pm 4,66	49,40 \pm 0,56	55,22 \pm 0,41	75,54 \pm 0,54	4,77 \pm 0,10
Deflex	621,31 \pm 5,20	42,62 \pm 0,55	46,68 \pm 0,48	69,79 \pm 0,39	6,72 \pm 0,16
Ліпол	440,41 \pm 4,51	20,59 \pm 0,27	22,41 \pm 0,26	37,96 \pm 0,28	14,76 \pm 0,15

Виходячи з даних, представлених в таблиці 1, можна відмітити досить значну різницю в показниках пружності зразків базисних стоматологічних матеріалів: матеріал «Фторакс» за показником пружності (Модуль Юнга) займає лідируючу позицію з величиною 1053,91 \pm 4,05 МПа, що майже на 30% перевищує відповідні показники матеріалів «Vertex» та «Deflex», і більш ніж на 60% - показник матеріалу «Ліпол». Цей показник для реалізації кінцевої мети застосування базисного матеріалу - забезпечення максимально можливої фіксації повного знімного протезу на протезному ложі пацієнта в стадії спокою - має позитивне значення. Однак для досягнення максимальних значень стабілізації протезу при його

функціональному використанні в процесі пережовування їжі, цей показник не є вирішальним, тому що не дозволяє повному знімному протезу пристосовуватися до змінних різновекторних навантажень. Такі навантаження при жуванні досягають значних величин, що може викликати не лише скидання протезу з протезного ложа, а й призводити до його поломок. Таке припущення ґрунтується на визначенні величини δ % (відносна залишкова деформація до руйнування зразка), що для матеріалу «Фторакс» складає лише 1,53 \pm 0,13 МПа (мінімальна пружність та податливість на розривне зусилля), в той час як для матеріалів «Vertex» та «Deflex» - 4,77 \pm 0,10 МПа та 6,72 \pm 0,16 МПа відповідно.

Таблиця 2
Середні значення показників міцності та пластичності зразків з представлених матеріалів при дослідженні на стиск ($M \pm m$, $n=10$)

Назва матеріалу	Модуль Юнга, Е, МПа	$\sigma_{пр.}$, МПа	$\sigma_{02.}$, МПа	$\sigma_{мц.}$, МПа
Фторакс	1885,08 \pm 15,25	100,73 \pm 1,53	113,51 \pm 1,27	167,51 \pm 1,49
Vertex	1263,96 \pm 17,99	59,93 \pm 1,18	64,20 \pm 1,15	79,97 \pm 1,78
Deflex	1248,78 \pm 18,30	60,50 \pm 0,70	65,77 \pm 0,68	93,46 \pm 1,18
Ліпол	973,39 \pm 15,99	41,33 \pm 0,58	45,55 \pm 0,52	72,71 \pm 0,70

Як показали результати дослідження показників міцності та пластичності зразків з представлених матеріалів на стиск, опірність зразка ма-

теріалу «Фторакс» складає 1885,08 \pm 15,25 МПа, а матеріалів «Vertex» та «Deflex» 1263,96 \pm 17,99 МПа та 1248,78 \pm 18,30 МПа. Відповідно, подат-

ливість зразка матеріалу «Фторакс» приблизно на 30% нижча ніж термопластичних матеріалів. Для функціональної стабілізації повного знімного протезу цей показник є критичним, тому що у матеріалу «Фторакс» практично відсутня плинність при динамічному навантаженні (величина - $113,51 \pm 1,27$ МПа), в той час як плинність матеріалів «Vertex» та «Deflex» складає $64,20 \pm 1,15$ МПа та $65,77 \pm 0,68$ МПа відповідно. Ці величини показників плинності термопластичних матеріалів майже вдвічі перевищують аналогічний показник матеріалу «Фторакс».

Висновки

1. Дослідження фізичних властивостей матеріалу «Ліпол» показало, що він є малосприйнятливим в якості базисного стоматологічного матеріалу внаслідок високого ступеню плинності на розтяг та стискання, та недостатнього ступеню міцності.

2. Порівняльна оцінка зразків термопластичних базисних стоматологічних матеріалів «Vertex» та «Deflex» з акриловим базисним матеріалом «Фторакс» за показниками міцності та пластичності у дослідженнях на розтяг та стискання показала, що для реалізації кінцевої мети застосування базисного матеріалу – забезпечення максимально можливої фіксації та стабілізації повного знімного протезу на протезному ложі пацієнта більш прийнятними виявилися характеристики термопластичних матеріалів.

Література

1. Аверко-Антонович І.Ю. Методи дослідження структури і властивостей полімерів / І.Ю. Аверко-Антонович, Р.Т. Бикмоллін - Казань, 2002. - 604 с.
2. Болдырева Л.И. Сравнительная физико-механическая характеристика термопластических стоматологических материалов на основе полиоксиметилена. / Л.И. Болдырева, В.В. Магладзе, С.И. Трегубов // Актуальные вопросы клинической стоматологии: материалы 40-й краевой научно-практической конференции стоматологов. - Ставрополь, 2007. - С. 149-151.
3. Брель А.Л. Полимерные материалы в клинической стоматологии / А.Л. Брель, С.В. Дмитриенко, О.О. Котляревская. - Волгоград, 2006. - 223 с.
4. Верховский А.Е. Сравнительная характеристика физико-химических свойств и микробной адгезии базисных акриловых пластмасс с различными способами полимеризации (лабораторное исследование) / А.Е. Верховский, Н.Н. Аболмасов, Е.А. Федосов // Российский стоматологический журнал. - 2014. - №3. - С. 17-20.
5. Доменюк Д.А. Исследование гидролитической сопротивляемости базисных пластмасс для ортодонтических аппаратов / Д.А. Доменюк, И.В. Зеленский, Е.Н. Иванчева // Российский стоматологический журнал. - 2012. - №3. - С. 9-13.
6. Каливрадзьян Э.С. Основные свойства базисных материалов и их влияние на качество изготовления съёмных протезов / Э.С. Каливрадзьян, Н.А. Голубев, Е.В. Смирнов // Методические рекомендации. - Воронеж, - 2000. - С. 17-23.
7. Трегубов В.Н. Взаимодействие съёмного протеза с организмом больного / В.Н. Трегубов, Л.М. Мишнев, О.Н. Аль-Хадж // Пародонтология. - 2001. - №4 (22). - С. 40-42.
8. Чулак Л.Д. Изучение структуры, физико-химических свойств безакриловых полных съёмных протезов / Л.Д., Чулак В.Г. Задорожный, В.А. Розуменко // Украинский стоматологический альманах. - 2013. Вип. 1. - С. 81-83.
9. Шестаков А.С. Физические методы исследования полимеров: учеб. пособие / А.С. Шестаков А.С. - Воронеж. - 2003. - 87 с.

References

1. Averk-Antonovich I.Yu. Metody issledovaniya struktury i svoystv polimerov / I.Yu. Averk-Antonovich, R.T. Bikhmulin - Kazan', 2002. - 604s.
2. Boldyreva L.I. Sravnitel'naya fiziko-mekhanicheskaya harakteristika termoplasticheskikh stomatologicheskikh materialov na osnove polioksimetilena. / L.I. Boldyreva, V.V. Maglakelidze, S.I. Tregubov // Aktual'nye voprosy klinicheskoy stomatologii: materialy 40-j kraevoy nauchno-prakticheskoy konferencii stomatologov. - Stavropol', 2007. - S. 149-151.
3. Brel' A.L. Polimernye materialy v klinicheskoy stomatologii / A.L. Brel', C.B. Dmitrienko, O.O. Kotlyarevskaya. - Volgograd, 2006. - 223 s.
4. Verhovskij A.E. Sravnitel'naya harakteristika fiziko-himicheskikh svoystv i mikrobnoj adgezii bazisnykh akrilovykh plastmass s razlichnymi sposobami polimerizacii (laboratornoe issledovanie) / A.E. Verhovskij, N.N. Abolmasov, E.A. Fedosov, O.V. Azovskova // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. - 2014. - №3. - S. 17-20.
5. Domenyuk D.A. Issledovanie gidroliticheskoy soprotivlyaemosti bazisnykh plastmass dlya ortodonticheskikh apparatov / D.A. Domenyuk, I.V. Zelenskij, E.N. Ivancheva // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. - 2012. - №3. - S. 9-13.
6. Kalivradzhiyan 'E.S. Osnovnye svoystva bazisnykh materialov i ih vliyaniye na kachestvo izgotovleniya s'emnykh protezov / 'E.S. Kalivradzhiyan, H.A. Golubev, E.V. Smirnov // Metodicheskie rekomendacii. - Voronezh, - 2000. - C. 17-23.
7. Trezubov V.N. Vzaimodejstvie s'emnogo proteza s organizmom bol'nogo / V.N. Trezubov, L.M. Mishnev, O.N. Al'-Hadzh // Parodontologiya. - 2001. - №4 (22). - S. 40-42.
8. Chulak L.D. Izuchenie struktury, fiziko-himicheskikh svoystv bezakrilovykh polnykh s'emnykh protezov / L.D., Chulak V.G. Zadorozhnyj, V.A. Rozumenko // Ukraïns'kij stomatologichnij al'manah. - 2013. Vip. 1. - S. 81-83.
9. Shestakov A.C. Fizicheskie metody issledovaniya polimerov: ucheb. posobie / A.C. Shestakov A.C. - Voronezh. - 2003. - 87 s.

Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОЧНОСТИ И ПЛАСТИЧНОСТИ РАЗНЫХ ГРУПП БАЗИСНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Кузь В.С.

Ключевые слова: базисные стоматологические материалы «Фторакс», «Vertex Termosense», «Липол», «Deflex Acrylate», прочность, упругость.

Цель работы состояла в сравнительной оценке механических характеристик пластических масс, используемых для изготовления базисов съёмных стоматологических протезов. Были проведены экспериментальные исследования образцов на растяжение и сжатие. В исследовании были использованы: фторсодержащий акриловый сополимер «Фторакс», (Украина); термопластические материалы «Vertex Termosense», (Нидерланды); «Липол» (Украина), «Deflex Acrylate», (Аргентина). Суть исследования на растяжение состояла в определении модуля упругости при растяжении. Исследование на сжатие основано на установлении скорости деформации при увеличении нагрузки. Эксперименты проводились на аппарате «Деформационная установка МРК-1». Исследования физических свойств материала «Липол» показало, что он является малоприемлемым в качестве базисного стоматологического материала вследствие высокой степени текучести на растяжение и сжатие и недостаточной степени прочности. Сравнительная оценка образцов материалов «Vertex» и «Deflex» с материалом «Фторакс» по показателям прочности и пластичности показала, что для реализации конечной цели использования базисного материала – обеспечение максимально возможной фиксации и стабилизации полного съёмного протеза на протезном ложе пациента более приемлемыми оказались характеристики термопластичных материалов.

Summary

ASSESSMENT OF STRENGTH AND DUCTILITY INDICATORS IN DIFFERENT GROUPS OF BASIC DENTAL MATERIALS

Kuz V. S.

Key words: basic dental materials «Ftoraks», «Vertex Termosense», «LIPOL», «Deflex Acrylate», strength, elasticity.

The purpose of this study was to carry out comparative evaluation of the mechanical characteristics of the plastics used in the construction of bases of removable dental prostheses. Experimental studies of samples in tension and compression were carried out. We compared fluorine-containing acrylic copolymer "Ftoraks" (Ukraine); thermoplastic materials «Vertex Termosense», (The Netherlands); "LIPOL" (Ukraine), «Deflex Acrylate», (Argentina). The study was designed to determine tensile modulus of elasticity in tension. The study is based on the compressive deformation speed setting when the load increases. The experiments were performed using the "Deformation installation MRK-1." The study of the physical properties of the "LIPOL" material showed that it was barely acceptable as dental base material due to its high degree of fluidity and tensile and its compressive strength was insufficient as well. Comparative evaluation of samples "Vertex", "Deflex" and "Ftoraks" in terms of strength and ductility showed that to reach the ultimate goal of using the base material, i.e. to ensure the highest possible fixation and stabilization of a complete denture in the prosthetic bed thermoplastic materials demonstrated more acceptable characteristics.

УДК 616.31-085(079.5)

Мусій-Семенців Х.Г.

ОЦІНКА НАВИЧОК ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ АНКЕТУВАННЯ БАТЬКІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Невід'ємною частиною профілактичних програм є підвищення рівня санітарно-освітньої роботи, яка повинна проводитися з урахуванням віку, стану гігієни порожнини рота та стоматологічного статусу дитини, її мотивованості, рівня знань та навичок щодо гігієни ротової порожнини. Важлива роль у навчанні дітей правилам гігієни та догляду за порожниною рота належить батькам. Тому метою дослідження було оцінити санітарно-гігієнічні знання батьків дітей раннього віку. Для оцінки навичок гігієни порожнини рота у дітей раннього віку нами проведено опитування батьків дітей віком від 2 до 6 років. Анкета складалася з двох частин. Перша включала питання стосовно мотивованості батьків відвідувати з дитиною стоматолога (чи необхідно лікувати тимчасові зуби, коли вперше відвідала дитина стоматолога та коли необхідно відвідувати стоматолога дітям раннього віку). Друга частина стосувалася основних правил догляду за ротовою порожниною. Встановлено, що близько третини батьків не вважають необхідним лікувати тимчасові зуби у дітей. Переважна більшість звертаються до стоматолога у віці дитини 3-5 років з метою консультації або сріблення зубів, коли більшість дітей мають вже уражені карієсом молочні зуби і потрібне лікування не тільки карієсу, а і його ускладнень. Група дослідження дітей, які проживають у м. Львові та з інтентними зубами, значно швидше розпочинають догляд за порожниною рота, ніж діти, які проживають у сільській місцевості та з ураженими карієсом зубами. Також більшість здорових дітей проводять чищення зубів регулярно на відміну від дітей з карієсом тимчасових зубів. Більше 5% дітей чистять зуби пастами та щітками для дорослих. Отже, отримані дані анкетування вказують на необхідність проведення активної санітарно-просвітньої роботи з батьками, вихователями та дітьми, особливо у сільській місцевості.

Ключові слова: карієс, профілактика, санітарно-гігієнічні знання, діти раннього віку.

Дане дослідження є фрагментом планової НДР кафедри стоматології дитячого віку ЛНМУ ім. Данила Галицького «Стоматологічна захворюваність дітей з урахуванням соціальних чинників ризику та обґрунтування диференційованих методів лікування та профілактики», № держ. реєстрації 0110U002147.

Вступ

Одним із основних напрямків стоматології дитячого віку є профілактика карієсу зубів, великою перевагою якої є не лише позитивний вплив на стоматологічне здоров'я дитини, але і її відносно низька вартість у порівнянні з лікуванням [1, 6, 7, 10]. Невід'ємною частиною профілактичних програм є підвищення рівня санітарно-освітньої роботи, яка повинна проводитися з урахуванням віку, стану гігієни порожнини рота та стоматологічного статусу дитини, її мотивованості, рівня знань та навичок щодо гігієни ротової порожнини [2, 5, 8, 9, 11]. Важлива роль у

навчанні дітей правилам гігієни та догляду за порожниною рота належить батькам. Водночас, дослідження [3, 4] свідчать, що рівень знань батьків є недостатнім.

Мета дослідження

Оцінити санітарно-гігієнічні знання батьків дітей раннього віку.

Об'єкт і методи дослідження

Для оцінки навичок гігієни порожнини рота у дітей раннього віку нами проведено опитування батьків дітей віком від 2 до 6 років. Анкета розроблена на кафедрі стоматології дитячого віку

Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького і складалася з двох частин. Перша включала питання стосовно мотивованості батьків відвідувати дитиною стоматолога (чи необхідно лікувати тимчасові зуби, коли вперше відвідала дитина стоматолога та коли необхідно відвідувати стоматолога дітям раннього віку). Друга частина стосувалася основних правил догляду за ротовою порожниною. Для порівняння проведено аналіз відповідей батьків, які проживають у м. Львові (контрольна група) та в сільській місцевості (основна група дослідження). Для детального аналізу деяких

питань дітей було розподілено на дві групи: з інтактними та ураженими карієсом зубами.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз отриманих даних свідчить, що на запитання "Як Ви оцінюєте загальний стан гігієни ротової порожнини Вашої дитини?" $10,27 \pm 2,23\%$ респондентів відповіли "відмінно", більше половини ($52,43 \pm 3,67\%$) - "добре". "Задовільно" оцінили $31,35 \pm 3,41\%$ батьків, "незадовільно" - $4,86 \pm 1,58\%$ і лише $1,08 \pm 0,25\%$ - "погано" (рис. 1).

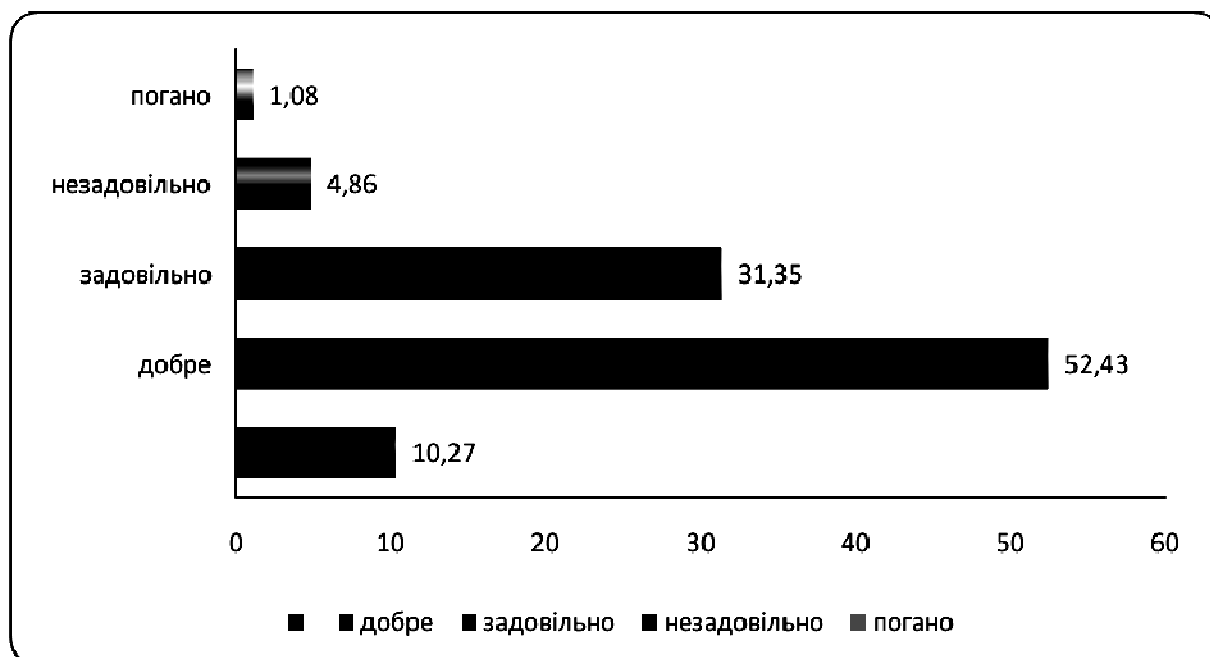


Рис. 1. Розподіл відповідей батьків на запитання "Як Ви оцінюєте загальний стан гігієни порожнини рота у Вашої дитини?"

Важливе значення для ефективності профілактичних заходів має мотивація батьків до відвідування лікаря та розуміння необхідності лікувати тимчасові зуби. Аналіз анкет показав, що $73,51 \pm 3,24\%$ батьків вважали необхідним лікувати тимчасові зуби, а майже третина ($26,49 \pm 3,24\%$) відповіли, що не потрібно. Встановлено, що $55,68 \pm 3,25\%$ батьків вважають, що стоматолога потрібно відвідувати два рази на рік, та $28,65 \pm 1,01\%$ відповіли, що один раз на рік. Проте $14,05 \pm 2,55\%$ опитуваних вважають необхідним звертатися до лікаря-стоматолога лише тоді, коли болить зуб, а $1,62 \pm 0,31\%$ батьків взагалі вважають, що не потрібно відвідувати лікаря дітям раннього віку, поки не проріжуться постійні зуби (рис. 2). Опрацьовуючи відповіді батьків, на запитання "Де навчалася дитина правилам гігієни порожнини рота?", було встановлено, що у $65,54 \pm 3,49\%$ дітей формування гігієнічних навичок по догляду за порожниною рота відбувалося за допомогою батьків; у дитячому садочку від вихователів - $12,43 \pm 2,43\%$,

$18,92 \pm 2,88\%$ у лікаря-стоматолога, а ще $8,41 \pm 2,04\%$ дітей взагалі не знайомі з основними правилами догляду за ротовою порожниною.

Аналізуючи відповідь батьків на запитання "Коли ваша дитина вперше була у стоматолога?", нами було визначено, що більшість дітей ($81,82 \pm 2,84\%$) були у лікаря у віці від 2 до 6 років. Відсоток дітей, які до 2 років були оглянені лікарем-стоматологом становить лише $7,57 \pm 1,94\%$, з 3 до 5 років частка дітей незначно зростає, і коливається в межах від $21,08 \pm 2,99\%$ до $24,32 \pm 3,15\%$. Ще $5,95 \pm 1,74\%$ дітей вперше відвідали стоматолога у 6 років. Також значна частина батьків ($18,18 \pm 2,84\%$) відповіли, що не зверталися до стоматолога, тому що, на їхню думку, дитині не було потрібно. Виявлено, що з метою консультації звертались $46,71 \pm 3,67\%$ дітей, ще $26,97 \pm 3,26\%$ щоб провести покриття зубів (сріблення). Лише $14,47 \pm 2,59\%$ та $11,84 \pm 2,38\%$ відвідували стоматолога, щоб полікувати або видалити тимчасовий зуб.

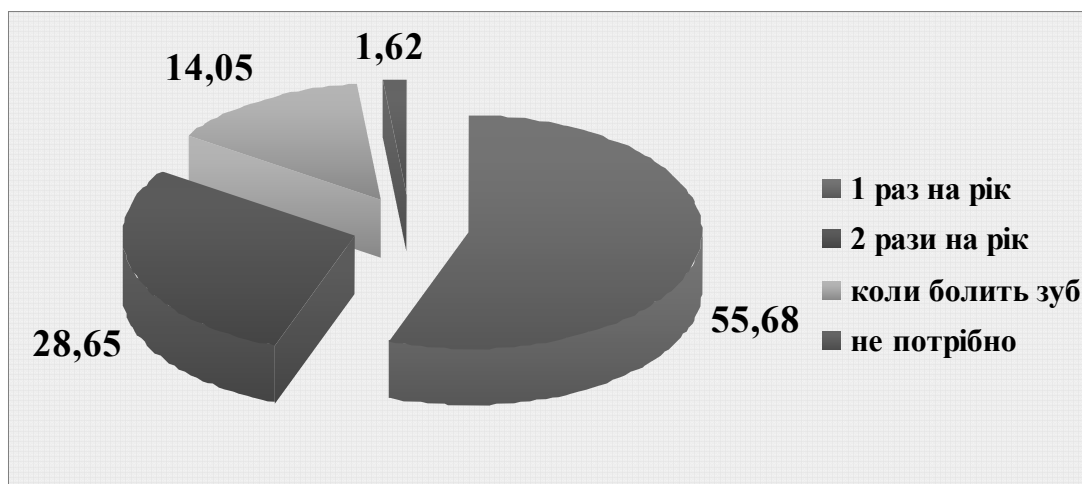


Рис. 2. Відповідь батьків на запитання "Коли необхідно відвідувати лікаря-стоматолога дітям раннього віку?" (у %).

З метою порівняння деяких запитань стосовно освітніх знань, нами проведено анкетування батьків обстежених дітей сільської місцевості, які склали основну групу та міста Львова, які склали контрольну групу дослідження.

Важливе значення у профілактиці карієсу тимчасових зубів має догляд за ротовою порожниною, зокрема початок чищення зубів. Отже, згідно даних анкетування батьків, нами виявлено, що у основній групі дослідження, з двох років чистять зуби $38,38 \pm 3,57\%$ дітей та дещо більший

відсоток ($39,69 \pm 6,16\%$) дітей контрольної групи дослідження (рис. 3). Більшість дітей ($44,32 \pm 3,65\%$) у основній групі дослідження розпочинають догляд за ротовою порожниною у три роки та значно менша частка ($15,87 \pm 4,61\%$) у контрольній групі. З чотирьохрічного віку здійснюють цю процедуру $17,30 \pm 2,78\%$ дітей основної групи і 3,5 рази менша кількість дітей контрольної групи дослідження ($4,76 \pm 0,89\%$).

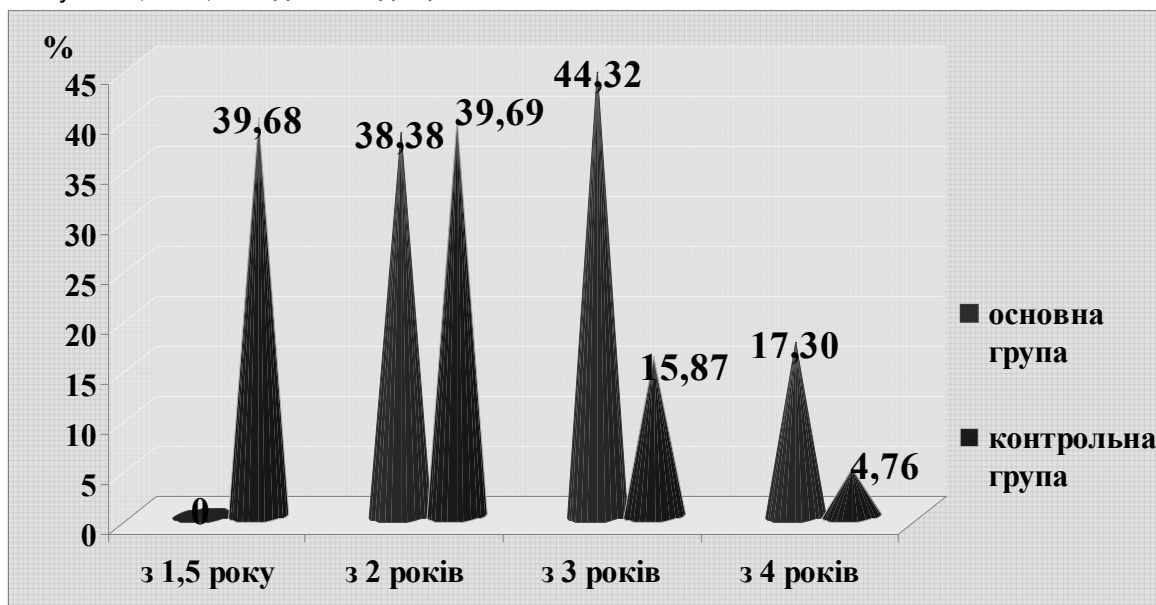


Рис. 3. Початок догляду за ротовою порожниною у основній та контрольній групі дослідження.

Також, у контрольній групі дослідження, $39,68\%$ дітей розпочинають доглядати за ротовою порожниною з 1,5 року, і не виявлено таких у основній групі дослідження.

Нами проаналізовано, з якого віку розпочинають чистити зуби діти з інтактними та ураженими карієсом зубами з даних опитування батьків. Отже, згідно отриманих даних, $35,14 \pm 6,62\%$ дітей з ураженими карієсом зубами, основної групи дослідження (сільської місцевості), розпо-

чинали догляд за ротовою порожниною у віці 2 роки. У контрольній групі дослідження (м. Львів) відсоток двохрічних дітей є дещо більшим і відповідно дорівнює $37,93 \pm 7,23\%$. Основна частка дітей з карієсом зубів основної групи дослідження чистить зуби з трьохрічного віку ($46,62 \pm 6,34\%$) і значно менший відсоток дітей контрольної групи – $24,14 \pm 6,38\%$. Близько 1/5 дітей ($18,24 \pm 4,90\%$) основної групи і лише $10,34 \pm 2,13\%$ дітей контрольної групи розпочина-

ли догляд за ротовою порожниною з чотирьох років. Також у дітей контрольної групи дослідження з ураженням карієсом зубами значна частина ($27,59 \pm 6,65\%$) розпочинала чистити зуби з 1,5 року, чого не спостерігалось серед дітей основної групи дослідження.

Аналізуючи дані у групі дітей з інтактними зубами, встановлено, що більше половини дітей основної групи дослідження чистять зуби з двохрічного віку ($51,35 \pm 3,67\%$) і незначно менший відсоток дітей контрольної групи – $41,18 \pm 4,35\%$. З трьох років цю процедуру здійснюють $35,13 \pm 3,51\%$ дітей основної групи та лише $8,82 \pm 4,86\%$ дітей контрольної групи дослідження. Серед дітей основної групи $13,51 \pm 2,51\%$ розпочинають чистити зуби з чотирьохрічного віку і не виявлено таких у контрольній групі дітей з інтактними зубами. Проте, значна частина дітей контрольної групи ($50 \pm 6,45\%$) розпочинають догляд за порожниною рота з 1,5 року.

При опрацюванні відповіді респондентів на запитання "Скільки разів на день чистить дитина зуби?", нами встановлено, що "інколи" чистять зуби більшість дітей основної групи – $46,49 \pm 3,67\%$, і $7,93 \pm 1,13\%$ дітей контрольної групи. Доглядають за ротовою порожниною

"один раз на день" $41,08 \pm 3,62\%$ дітей основної, та дещо більший відсоток ($49,21 \pm 6,30\%$) дітей контрольної групи дослідження. "Двічі на день" роблять цю процедуру лише $8,11 \pm 2,01\%$ опитуваних основної групи і значно більший відсоток дітей у контрольній групі – $41,27 \pm 6,20\%$. Ніколи не чистили зуби $4,32 \pm 1,49\%$ дітей основної групи, та $1,59 \pm 0,52\%$ дітей контрольної групи.

При порівнянні кратності чищення зубів у дітей з інтактними та ураженими карієсом зубами, нами встановлено, що у основній групі дослідження з карієсом зубів "інколи" чистять зуби $53,38 \pm 4,10\%$, і значно менший відсоток дітей контрольної групи дослідження ($13,79 \pm 1,97\%$) (рис. 4). "Один раз на день" здійснюють цю процедуру $39,86 \pm 4,02\%$ дітей у основній і більшість дітей у контрольній групі дослідження – $65,52 \pm 8,15\%$. Ніколи не доглядали за ротовою порожниною $4,73 \pm 1,74\%$ опитуваних основної групи, та дещо менший відсоток ($3,45 \pm 1,04\%$) дітей контрольної групи.

"Двічі на день" чистять зуби лише $2,03 \pm 0,39\%$ дітей у основній групі дослідження, та значно більший відсоток у контрольній групі – $17,24 \pm 2,16\%$.

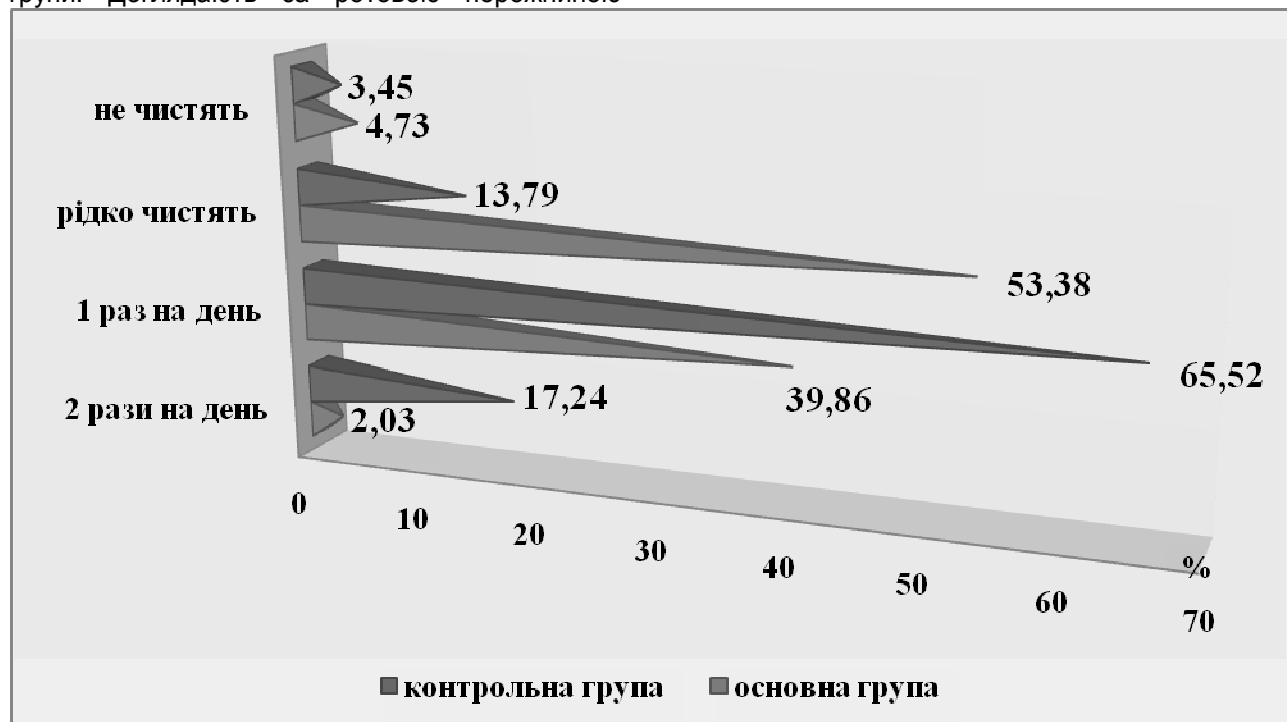


Рис. 4. Кратність чищення зубів у дітей з ураженими карієсом зубами.

При аналізі результатів у дітей з інтактними зубами виявлено, що у основній групі більшість дітей доглядає за ротовою порожниною один раз на день ($45,95 \pm 8,19\%$), а у контрольній групі їх відсоток є дещо меншим, і відповідно становить $32,30 \pm 8,68\%$. Проте, двічі на день чистять зуби $61,76 \pm 9,02\%$ дітей контрольної групи дослідження, і лише $32,43 \pm 7,69\%$ дітей у основній групі. Інколи роблять цю процедуру $18,92 \pm 2,42\%$ дітей основної групи, і лише $2,94 \pm 0,93\%$ контро-

льної групи. Ніколи не доглядали за ротовою порожниною $2,70 \pm 1,01\%$ дітей основної групи, і не виявлено таких у контрольній групі дослідження.

У забезпеченні якісної гігієни ротової порожнини важливу роль відіграє термін використання зубної щітки. Один раз на три місяці змінюють її $8,11 \pm 2,01\%$, більшість ($48,11 \pm 3,67\%$) – один раз на півроку, ще $41,08 \pm 3,62\%$ – один раз на рік, рідше одного разу на рік – $2,70 \pm 0,40\%$.

Для догляду за ротовою порожниною діти переважно використовують дитячу зубну пасту (78,92±2,99%), як правило, «Дракоша», 11,35±2,33% - дитячі зубні пасти «Colgate», 4,32±1,49% - «Lacalut», а також 5,41±1,66% дітей використовують дорослу зубну пасту. Дитячою щіткою та пастою користуються 62,16±3,57% дітей, лише зубну щітку без пасти використовує 26,49±3,24% дітей, і ще 5,95±1,74% для чищення зубів застосовують дорослу зубну щітку.

Висновки

Таким чином, встановлено, що близько третини батьків не вважають необхідним лікувати тимчасові зуби у дітей. Переважна більшість звертаються до стоматолога у віці дитини 3-5 років з метою консультації або сріблення зубів, коли більшість дітей мають вже уражені карієсом молочні зуби і потрібне лікування не тільки карієсу, а і його ускладнень. Група дослідження дітей, які проживають у м. Львові та з інтактними зубами значно швидше розпочинають догляд за порожниною рота, ніж діти, які проживають у сільській місцевості та з ураженими карієсом зубами. Також більшість здорових дітей проводять чищення зубів регулярно на відміну від дітей з карієсом тимчасових зубів. Більше 5% дітей чистять зуби пастами та щітками для дорослих.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується на основі отриманих даних анкетування проведення активної санітарно-просвітньої роботи з батьками, вихователями та дітьми, особливо у сільській місцевості.

Література

1. Безвусько Е.В. Ефективність профілактики карієсу тимчасових зубів у дітей раннього віку, які проживають у сільській місцевості / Е.В. Безвусько, Х.Г. Мусій-Семенців // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2014. - № 1 (10). – С. 21-25.
2. Безвусько Е.В. Освітні знання по догляду за порожниною рота у дітей шкільного віку / Е.В. Безвусько, Н.Л. Чухрай // Експериментальна клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 2. – С. 87-91.
3. Безвусько Е.В. Рівень санітарно-гігієнічних знань у дітей дошкільного та шкільного віку м. Львова / Е.В. Безвусько, Н.Л. Чухрай, І.С. Дубецька // Новини стоматології. – 2007. – № 4 (53). – С. 33-36.
4. Вовчко Л.О. Проведення санітарно-просвітницької роботи в дитячих дошкільних та шкільних закладах / Л.О. Вовчко // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2014. - № 1 (10). – С. 18-21.
5. Мельник В.С. Результати анкетування дітей, проведеного в рамках виконання програми «Здорова усмішка дітей Закарпат-

6. Потеха О.М. Розробка програми гігієнічного навчання для дітей з різними видами нальоту / О.М. Потеха, І.І. Якубова, В.І. Острянко [та ін.] // Современная стоматология. – 2013. - № 1. – С. 59-62.
7. Стадник У.О. Санітарна освіта дітей та її значення в реалізації освітньої програми з профілактики стоматологічних захворювань / У.О. Стадник, О.В. Єзерська // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2014. - № 1 (10). – С. 14-18.
8. Чухрай Н.Л. Оцінка гігієнічних навичок догляду за порожниною рота як результату санітарно-просвітницької роботи серед дітей шкільного віку / Н.Л. Чухрай // Новини стоматології. – 2012. - № 2. - С. 51-55.
9. Якимець М.М. «Урок стоматологічного здоров'я» як складова гігієнічного навчання та виховання дітей шкільного віку / М.М. Якимець // Вісник проблем біології і медицини – 2015 – Вип. 2, Том 2 (119) – С. 267-269.
10. Якубова І.І. Обґрунтування схеми профілактики карієсу тимчасових зубів у дітей перших років життя / І.І. Якубова // Современная стоматология. – 2013. - № 4. – С. 89-94.
11. Loe H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease / H. Loe // Int. Dent. J. – 2000. - № 50 (3). – P. 129-139.

References

1. Bezvushko E.V. Efektivnist' profilaktiki kariesu timchasovih zubiv u ditej rann'ogo viku, jaki prozhivajut' u sil'skij miscevo- sti / E.V. Bezvushko, H.G. Musij-Semenciv // Profilaktichna ta ditjacha stomatologija. – 2014. - № 1 (10). – С. 21-25.
2. Bezvushko E.V. Osvitni znannja po dogljadu za porozhninoju rota u ditej shkil'nogo viku / E.V. Bezvushko, N.L. Chuhraj // Eksperimental'na klinichna fiziologija i biokhimiya. – 2008. – № 2. – С. 87-91.
3. Bezvushko E.V. Riven' sanitarno-gigienichnih znan' u ditej doshkil'nogo ta shkil'nogo viku m. L'vova / E.V. Bezvushko, N.L. Chuhraj, I.S. Dubec'ka // Novini stomatologii. – 2007. – № 4 (53). – С. 33-36.
4. Vovchko L.O. Provedennja sanitarno-prosvitnic'koї roboti v ditjachih doshkil'nih ta shkil'nih zakladah / L.O. Vovchko // Profilaktichna ta ditjacha stomatologija. – 2014. - № 1 (10). – С. 18-21.
5. Mel'nik V.S. Rezul'tati anketuvannja ditej, provedenogo v ramkah vikonannja programi «Zdorova usmishka ditej Zakarpattja» / V.S. Mel'nik, L.F. Gorzov // «Molodij vchenij». – 2014. - № 9 (12). - С. 129-130.
6. Poteha O.M. Rozrobka programi higienichnogo navchannja dlja ditej z rznimi vidami nal'otu / O.M. Poteha, I.I. Jakubova, V.I. Ostrjanko [ta in.] // Sovremennaja stomatologija. – 2013. - № 1. – С. 59-62.
7. Stadnik U.O. Sanitarna osvita ditej ta її znachennja v realizacii osviti'noї programi z profilaktiki stomatologichnih zahvorjuvan' / U.O. Stadnik, O.V. Ezers'ka // Profilaktichna ta ditjacha stomatologija. – 2014. - № 1 (10). – С. 14-18.
8. Chuhraj N.L. Ocinka higienichnih navichok dogljadu za porozhninoju rota jak rezul'tatu sanitarno-prosvitnic'koї roboti sereд ditej shkil'nogo viku / N.L. Chuhraj // Novini stomatologii. – 2012. - № 2. - С. 51-55.
9. Jakimec' M.M. «Urok stomatologichnogo zdorov'ja» jak skladova higienichnogo navchannja ta vihovannja ditej shkil'nogo viku / M.M. Jakimec' // Visnik problem biologii i medicini – 2015 – Vip. 2, Tom 2 (119) – С. 267-269.
10. Jakubova I.I. Obr'untuvannja shemi profilaktiki kariesu timchasovih zubiv u ditej pershih rokov zhittja / I.I. Jakubova // Sovremennaja stomatologija. – 2013. - № 4. – С. 89-94.
11. Loe H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease / H. Loe // Int. Dent. J. – 2000. - № 50 (3). – R. 129-139.

Реферат

ОЦЕНКА НАВЫКОВ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ РОДИТЕЛЕЙ

Мусий-Семенцев К.Г.

Ключевые слова: кариес, профилактика, санитарно-гигиенические знания, дети раннего возраста.

Неотъемлемой частью профилактических программ является повышение уровня санитарно-просветительной работы, которая должна проводиться с учетом возраста, состояния гигиены полости рта и стоматологического статуса ребенка, его мотивированности, уровня знаний и навыков гигиены полости рта. Важная роль в обучении детей правилам гигиены и ухода за полостью рта принадлежит родителям. Поэтому целью исследования было оценить санитарно-гигиенические знания родителей детей раннего возраста. Для оценки навыков гигиены полости рта у детей раннего возраста нами проведен опрос родителей детей в возрасте от 2 до 6 лет. Анкета состояла из двух частей. Первая включала вопросы относительно мотивированности родителей посещать с ребенком стоматолога (необходимо ли лечить временные зубы, когда впервые посетил ребенок стоматолога и когда необходимо посещать

стоматолога дітям раннього віку). Друга частина стосувалася основних правил догляду за порожниною рота. Встановлено, що близько третини батьків не вважають необхідним лікувати тимчасові зуби у дітей. Переважає більшість звертається до стоматолога в віці дитини 3-5 років з метою консультації або лікування зубів, коли більшість дітей мають вже уражені карієсом молочні зуби і потрібне лікування не тільки карієсу, але й його ускладнень. Група дослідження дітей, проживаючих в г. Львові і з інтактними зубами значно швидше починає догляд за порожниною рота, ніж діти, проживаючі в сільській місцевості і з ураженими карієсом зубами. Також більшість здорових дітей проводять чистку зубів регулярно в відміння від дітей з карієсом тимчасових зубів. Більше 5% дітей чистять зуби пастами і щітками для дорослих. Таким чином, отримані дані опитування вказують на необхідність проведення активної санітарно-просвітницької роботи з батьками, вихователями і дітьми, особливо в сільській місцевості.

Summary

EVALUATION OF ORAL HYGIENE SKILLS IN SMALL CHILDREN ACCORDING TO RESULTS OF THEIR PARENTS SURVEYING
Musij- Sementsiv K.G.

Key words: caries, prevention, hygiene education, preschool children.

An integral part of prevention programs is to increase health and education work, which should be based on age, oral hygiene and dental status of the children, their motivation, knowledge and skills in oral hygiene. An important role in teaching children of the rules of hygiene and oral care belongs to their parents. The purpose of the study was to assess the hygiene knowledge of parents of preschool children. To assess the skills of oral health in preschool children we interviewed parents of children ages 2 to 6 years. Questionnaire consisted of two parts. The first included the question on motivation of parents to visit the dentist with children (whether to treat teeth, when he first visited the dentist and when a child should visit the dentist). The second part dealt with the basic rules of oral care. Detected that about a third of parents do not consider necessary to treat the deciduous teeth in children. The vast majority are turning to the dentist with child ages 3-5 years to consulting or covering teeth with silver, when the most children are already affected by caries and need to treat not only caries but its complications. Research group of children living in Lviv and having intact teeth start oral care earlier than children who live in rural areas and with caries affected teeth. The majority of healthy children spend brushing teeth regularly, unlike children with caries of deciduous teeth. More than 5% of children brush their teeth with pastes and brushes for adults. In conclusion, the received data of questionnaire indicate the need for active health-educational work with parents, teachers and children, especially in rural areas.

УДК 616.311-089.165.4-003.2-07

Тончева К. Д., Кіндій В. Д., Кіндій Д. Д., Король Д. М., Шульженко О. Ю.

ЦИФРОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЗІОГРАМ ЗМИВУ РОТОВОЇ РІДИНИ У НОРМІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Автори статті відзначають неабияку актуальність вивчення складу та властивостей ротової рідини як одного з головних показників стану внутрішнього середовища організму і можуть мати значення для виявлення патологічного процесу на ранніх стадіях. Метою роботи авторів статті стало визначення особливостей кристалографічного малюнка змиву ротової порожнини у практично здорових пацієнтів молодого віку та отримання числових значень цифрових тезіограм змиву ротової рідини. Графічна інформація зі світового мікроскопу передавалася до комп'ютера і оброблялася у програмі ImageJ. Проведений детальний статистичний аналіз дозволив визначити відсоткову частку площі фрактальних структур білкової природи у групі осіб з інтактними зубами та тканинами пародонту. Автори звертають увагу на перспективність кристалографії, адже дані дослідження дають диференційовану оцінку кристалографічного малюнку відповідно різним патологічним станам у хворих стоматологічного профілю на ранніх стадіях захворювання.

Ключові слова: кристалографія, тезіограма, змив ротової порожнини, площа фракталів

На сьогоднішній день у діагностичній практиці досить широко застосовують безконтактні методи досліджень біологічних рідин, одним з яких є кристалографія. Використання кристалографічного методу відкриває нові можливості у вивченні функціональної організації живих систем. Будь-яка біологічна рідина організму в процесі дегідратації проявляє властивості єдиної складної системи, яка має свої фізико-хімічні властивості і здатна до самоорганізації [1,2,3]. Динаміка процесу кристалізації і характер кристало-

графічної картини фації біологічної рідини визначається дією зовнішніх і внутрішніх факторів. При стандартних умовах дослідження особливості структурної організації фації залежать переважно від молекулярного складу і характеру взаємодії окремих компонентів біологічної рідини. Це має діагностичне значення, оскільки поява в біологічній рідині будь-якої нової речовини при патологічних станах призводить до зміни хімічного складу і міжмолекулярної взаємодії, що знаходить своє відображення в особливостях

кристалічних структур. Кристалографія дає можливість дослідити та проаналізувати цифрове зображення фацій різних рідин організму, а також провести статистичний числовий аналіз, використовуючи такі показники як площа та фрактальність [4,5,6].

Наукові дослідження останніх років доводять не аби яку актуальність вивчення складу та властивостей ротової рідини як одного з головних показників стану внутрішнього середовища організму і можуть мати значення для виявлення патологічного процесу на ранніх стадіях [2,5,6]. Незважаючи на доступність, швидкість виконання та легкість методу аналізу цифрових зображень ротової рідини, дана методика не має чітких, надійних та інформативних числових характеристик кристалографічного малюнка, що дає судження: «кристалографія - суб'єктивна і неточна»[5].

Мета дослідження

Метою нашої роботи стало визначення особливостей кристалографічного малюнка змиву ротової порожнини у практично здорових пацієнтів молодого віку та отримання числових значень цифрових тезіограм змиву ротової рідини. З метою отримання повної інформації використовувались інструменти, що дають уяву про цифрові зображення, які уточнюють інформацію про геометрію кристалічної структури, а також дають можливість більш детально проаналізувати будову кристалів у певній ділянці. Для цього було сформульовано такі завдання:

- визначити відсоток площі білкових фрагментів у кристалографічних зразках дослідної групи.

- дати статистичну оцінку отриманим даним.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали мікропрепарати змиву порожнини рота на предметному скельці у кількості 57 зразків, отриманих шляхом клиноподібної дегідратації.

Особливістю формування дослідної групи став молодий вік учасників дослідження (від 18 до 23 років) та інтактність зубів та тканин пародонту. У дослідженні приймали участь студенти, які дали добровільну та усвідомлену згоду на використання результатів роботи в наукових цілях. Кількість осіб у групі дорівнювала 19, серед них було 10 дівчат та 9 хлопців. Клінічний забір матеріалу та мікроскопія проводилися на базі наукової лабораторії кафедри пропедевтики ортопедичної стоматології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава). Загальна кількість проаналізованих тезіограм (рис.1) становила 57 зразків. Головною умовою відбору зразків для подальшого аналізу був їх повноцінний кристалічний малюнок.

Спочатку проводилось визначення індексу гі-

гієни порожнини рота за Федоровим–Володкіною. У досліджуваній групі він становив від 1,2 до 1,8 балів, що відповідає доброму (оптимальному) та задовільному стану гігієни ротової порожнини.

Наступним етапом дослідження було отримання змивів ротової рідини. Дані змиви отримувалися шляхом активного полоскання пацієнтами ротової порожнини ізотонічним розчином NaCl протягом 10 секунд. Після спльовування рідини у стерильну пробірку одноразовим шприцом з середини зразка робився негайний забір матеріалу та перенесення його трьома краплями на предметне скло. Діаметр краплі – 10 мм.

Оптичні характеристики: 4-кратне збільшення лінзи у поєднанні з цифровою камерою, 40% поле зору; розширення зображення. Аналіз кристалограм проводився за допомогою оптичного мікроскопу Levenhuk D50L NG, цифрової камери Levenhuk DEM 200, програмного пакета обробки зображень Levenhuk ToupView та ImageJ V1.48. Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми Statistica 10.0. Графічними та математичними методами параметричного та непараметричного аналізу проведена оцінка цифрових тезіограм змиву ротової порожнини у досліджуваній групі. Перевірка гіпотези про відповідність розподілу значень вибірки нормальному закону.



Рис. 1. Цифрова тезіограма змиву ротової рідини

Результати дослідження та їх обговорення

За допомогою графічних методів була проведена первинна оцінка відповідності розподілу отриманих значень при аналізі цифрових тезіограм змиву порожнини рота, яка показала умовну відповідність нормальному розподілу у виборці. В даному дослідженні у довірчому інтервалі 95% середнє значення площі білкових фракталів у дослідній групі та медіана співпадають та становлять 124,5, вірогідність відповідає $p=0,05$. Мінімальний та максимальний показники площі білкових фракталів становлять 101,0 та 148,0 відповідно (рис.2).

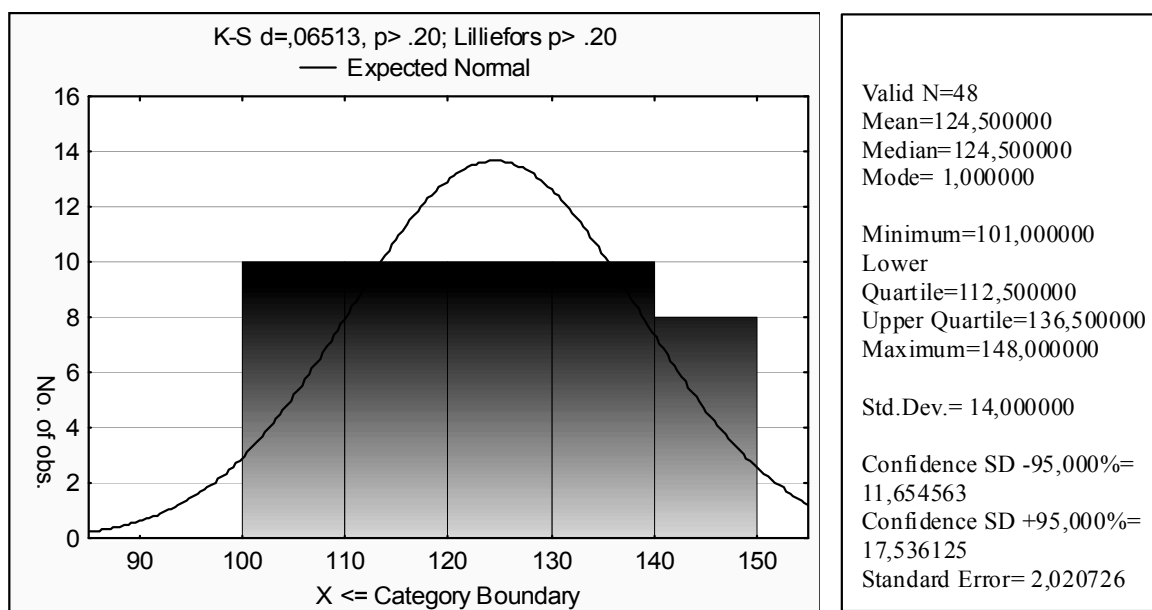


Рис. 2. Статистичний аналіз даних кристаллографії змиву порожнини рота у пацієнтів в нормі

Висновок

В результаті статистичної обробки цифрових тезіограм змиву порожнини рота, отриманих в осіб молодого віку з інтактними зубами та тканинами пародонту, нами були отримані відсоткові показники площі білкових фракталів. Перспективою дослідження є диференційована оцінка кристаллографічного малюнку відповідно різним патологічним станам у хворих стоматологічного профілю.

Література

1. Тарасевич Ю.Ю. Влияние диффузии на разделение компонентов биологической жидкости при клиновидной дегидратации / Ю.Ю. Тарасевич, А.К. Аюпова // Журнал технической физики. – 2003. – Т. 73, № 5. – С. 13–18.
2. Запорожченко І.В. Фрактальність біологічних рідин / І.В. Запорожченко, К.Д. Тончева, Д.М. Король // Dental Science and Practice – 2015. – №5 (10). – с.45-53.
3. Шабалин В.Н. Морфология биологических жидкостей человека / Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.. – М.: Хризостом. – 2001. – 303 с.
4. Андюшкин А.И. Кристаллография биологических жидкостей (обзор литературы) / А.И. Андюшкин, С.П. Сапожников, А.В. Карпунина // Вестник Чувашского университета. – 2013. – № 3. – С. 355-359.

5. Модна Ю.М. Властивості ротової рідини у молодих осіб з різним рівнем адаптаційних можливостей організму : автореф. дис. на здобування наук, ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.03 «Нормальна фізіологія» / Модна Ю.М. – Донецьк. – 2011. – 40 с.
6. Ткаченко І.М. Кристаллографічні методи дослідження ротової рідини в комплексному обстеженні стоматологічних пацієнтів / Ткаченко І.М. // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 4. – 12с.

References

1. Tarasevich Yu.Yu. Vliyaniye diffuzii na razdeleniye komponentov biologicheskoy zhidkosti pri klinovidnoy degidratatsii / Yu.Yu. Tarasevich, A.K. Ayupova // Zhurnal tehicheskoy fiziki. – 2003. – T. 73, № 5. – S. 13–18.
2. Zaporozhchenko I.V. Fraktalnost biologichnih rldin / I.V. Zaporozhchenko, K.D. Toncheva, D.M. Korol // Dental Science and Practice – 2015. – №5 (10). – s.45-53.
3. Shabalin V.N. Morfologiya biologicheskikh zhidkostey cheloveka / Shabalin V.N., Shatohina S.N.. – M.: Hrizostom. – 2001. – 303 s.
4. Andyushkin A.I. Kristallogafiya biologicheskikh zhidkostey (obzor literatury) / A.I. Andyushkin, S.P. Sapozhnikov, A.V. Karpunina // Vestnik Chuvashskogo universiteta. – 2013. – № 3. – S. 355-359.
5. Modna Yu.M. Vlastivostl rotovoYi rldini u molodih oslb z rlnim rlvnem adaptatslynih mozhlivostey organlizmu : avtooref. dis. na zdobuvannya nauk, stupenya kand. med. nauk : spets. 14.03.03 «Normalna flzlologlya» / Modna Yu.M. – Donetsk. – 2011. – 40 s.
6. Tkachenko I.M. Kristallograflchnl metodi dosldzhennya rotovoYi rldini v kompleksnomu obstezhennl stomatologlchnih patslEntlv / Tkachenko I.M. // UkraYinskiy stomatologlchniy almanah. – 2014. – № 4. – 12s.

Реферат

ЦИФРОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЗИОГРАММ СМЫВА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В НОРМЕ

Тончева К. Д., Киндий В. Д., Киндий Д. Д., Король Д.М., Шульженко А. Ю.

Ключевые слова: кристаллография, тезіограма, смыв ротовой полости, площадь фракта

Авторы статьи отмечают актуальность изучения состава и свойств ротовой жидкости как одного из главных показателей состояния внутренней среды организма и которые могут иметь огромное значение для выявления патологического процесса на ранних стадиях. Целью работы авторов статьи стало определение особенностей кристаллографического рисунка смыва ротовой полости у практически здоровых пациентов молодого возраста и получения числовых значений цифровых тезіограмм смыва ротовой жидкости. Графическая информация из светового микроскопа передавалась в компьютер и обрабатывалась в программе ImageJ. Проведенный детальный статистический анализ позволил определить процентную долю площади фрактальных структур белковой природы в группе лиц с интактными зубами и тканями пародонта. Авторы обращают внимание на перспективность кристаллогра-

фии, ведь данные исследования дают дифференцированную оценку кристаллографического рисунка согласно различным патологическим состояниям у больных стоматологического профиля на ранних стадиях заболевания.

Summary

DIGITAL FEATURE THESIOGRAM OF ORAL FLUID SWAB TAKEN FROM HEALTHY MOUTH

Toncheva K., Kindiy V., Kindiy D., Korol D., Shulzhenko A.

Key words: crystallography, thesiogram, mouth swab, area of fractals.

The authors point out the relevance of the study of composition and properties of the oral fluid as one of the main indicators of the state of the internal environment of the body and which may be of great importance to identify the pathological process in the early stages. The aim of the study was to determine the characteristics of the crystallographic patterns of swabs taken from the mouths in healthy young patients and to obtain numerical values of digital thesiogram of oral fluid. Graphic information was transmitted from a light microscope into a computer and processed in the ImageJ program. Detailed statistical analysis allowed us to determine the percentage of the area of protein nature of fractal structures in the group with intact teeth and periodontal tissues. The authors draw attention to the availability of crystallography in dental practice, because this study gives a differentiated assessment of the crystallographic patterns according to various pathological conditions in patients with dental profile in the early stages of the disease.

УДК 616.314-002.4:616.323-007.61]-053.4

Уласевич Л.П., Каськова Л.Ф.

ПОКАЗНИКИ КАРІЄСУ У ДІТЕЙ 3-5 РОКІВ З ГІПЕРТРОФІЄЮ АДЕНОЇДІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Поширеність карієсу тимчасових зубів у дітей становить, за даними різних авторів, близько 90%. Причинами його виникнення є місцеві та загальні фактори, значне місце в тому числі займають і захворювання ЛОР-органів, серед яких у дітей дошкільного віку переважає розвиток гіпертрофії аденоїдів – 45,2%. Метою дослідження було визначення поширеності та інтенсивності карієсу тимчасових зубів у дітей 3-5 років з гіпертрофією аденоїдів. Нами було обстежено 254 дитини у віці 3-5 років (92 – з гіпертрофією аденоїдів, 162 – без соматичної патології), які проживають у м. Полтава. Поширеність гіпертрофії аденоїдів складає $22,1 \pm 2,9\%$. Поширеність карієсу вірогідно вища у дітей 3-5 років з гіпертрофією аденоїдів ($48,91 \pm 5,24\%$) у порівнянні з дітьми без соматичної патології ($35,8 \pm 3,78\%$). Інтенсивність карієсу за показниками КПВ₃ у дітей 3-5 років з гіпертрофією аденоїдів становить $3,73 \pm 0,37$ зуба на одного обстеженого, що вірогідно вище, ніж у дітей без неї $2,36 \pm 0,2$ ($p \leq 0,05$). З віком інтенсивність карієсу в обох групах спостереження зростає, але показник залишається вищим у дітей з гіпертрофією аденоїдів 4 і 5 років ($p \leq 0,05$). Інтенсивність карієсу за показниками КПВ_n має тотожну закономірність відносно показників інтенсивності КПВ₃. Результати обстеження свідчать про більш високі показники поширеності та інтенсивності карієсу тимчасових зубів у дітей 3-5 років з гіпертрофією аденоїдів, ніж у дітей без соматичної патології.

Ключові слова: діти, карієс, гіпертрофія аденоїдів, поширеність, інтенсивність

Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалити методи профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей із факторами ризику», № державної реєстрації 0111U006760.

Вступ

На теперішній час спостерігається підвищення поширеності каріозного ураження твердих тканин зубів серед стоматологічної захворюваності дітей. Відмічається збільшення інтенсивності карієсу та виникнення його ускладнень у всіх вікових групах, а особливо у дітей раннього віку. За останніми даними різних авторів поширеність карієсу у дошкільнят окремих регіонів сягає 90% із інтенсивністю 3,9 зубів [2,4]. Порівняння ситуації відносно стоматологічного статусу дітей дошкільного віку з глобальними цілями Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо цієї вікової категорії країн у Європейському регіоні до 2020 року, в яких більше 80% дітей 6 років повинні будуть мати інтактні зуби, а середнє значення індексу КПВ тимчасових зубів не повинно бути вищим за 2,0, підтверджує актуальність подаль-

шого наукового пошуку щодо вивчення проблеми та розробки профілактичних заходів, направлених на подолання ситуації, що виникла.

Важливу роль у цьому відіграє погіршення стану здоров'я дитячого населення. Згідно щорічної доповіді Міністерства охорони здоров'я України за 2014 рік, протягом останніх п'яти років захворюваність серед дитячого населення не зменшилася і знаходиться на високому рівні, складає 1410,88 на 1000 дітей віком від 0 до 6 років [7]. Перше місце у структурі захворюваності займають хвороби органів дихання (близько 60%).

Причиною повторних захворювань респіраторного тракту нерідко є патологія ЛОР-органів, серед якої у дітей дошкільного віку переважає розвиток гіпертрофії аденоїдів – 45,2%, із яких 68% суміщаються з хронічним аденоїдитом [3,5]. Ця ситуація пояснюється особливістю будови і

функціонування даного анатомічного утворення у дітей раннього віку. Лімфоїдне кільце горла (Пірогова-Вальдемеєра), яке утворене 6 мигдаликами, є своєрідним фільтром для мікробів, але при частих запальних процесах в них може формуватися осередок хронічної інфекції, що сприяє розвитку загальної інтоксикації і сенсibiliзації організму. Знешкодження інфекційних агентів, які проникли до мигдалин, супроводжується імунобіологічною перебудовою організму, формуванням активного імунітету та призводить до гіперплазії даних утворень, у дітей раннього віку формуються аденоїдні вегетації [1].

Негативний вплив даної патології на зубощелепну систему організму дитини полягає в сприянні розвитку карієсогенної ситуації, а саме у виникненні сухості слизової оболонки рота, погіршенні гігієни порожнини рота, зниженні її мукозального імунітету, підвищенні рівня умовно патогенної флори та можливості появи патогенної, порушення процесів ремінералізації твердих тканин зубів.

Отже, вивчення стоматологічного статусу дітей з гіпертрофією аденоїдів є досить актуальним.

Мета дослідження

Визначення поширеності та інтенсивності карієсу тимчасових зубів у дітей 3-5 років з гіпертрофією аденоїдів для подальшого формування комплексної профілактики, спрямованої на попередження виникнення та розвитку ускладнень каріозного процесу.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленого завдання було проведено дослідження групи дітей віком від 3 до 5 років, кількістю 254 особи, із них 50 осіб знаходяться на динамічному диспансерному нагляді в дитячій поліклініці №1 з приводу гіпертрофії аденоїдів, решта – вихованці дитячих садків м. Полтава. Оглянуті діти належать до 1-2 груп здоров'я і проживають в м. Полтава, в однакових соціально-побутових умовах. Вибір такої вікової групи був обумовлений наявністю у дітей періоду стабілізації розвитку тимчасових зубів.

Під час першої вибірки, систематизувавши дані медичних карток, серед дітей дитячих садочків (208 осіб) визначали поширеність гіпертрофії аденоїдів.

Під час другої вибірки (254 особи) проводили клінічне обстеження дітей по методиці ВООЗ (1989), яке включало опитування, клінічну оцінку стану органів порожнини рота та статистичну обробку амбулаторних карт дітей. Під час збору скарг і анамнезу з'ясовували місце народження, місце та умови проживання, перенесені та супутні хвороби. У всіх обстежених визначали інтенсивність карієсу зубів за показниками КРВ₃ (К – каріозні тимчасові зуби, П – пломбовані тимчасові зуби, В – видалені тимчасові зуби з приводу ускладнень карієсу) та КРВ_п (К – поверхні тимча-

сових зубів, вражені карієсом, П – запломбовані поверхні тимчасових зубів, В – видалені тимчасові зуби з приводу ускладнень карієсу) та його поширеність. В якості реєстраційного документу були використані комбіновані карти ВООЗ. Кількісні показники статистично обробляли за Ст'юдентом-Фішером. Достовірними вважали результати $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Вивчення результатів першої вибірки показало досить високу поширеність гіпертрофії аденоїдів у дітей 3-5 років, вона склала $22,1 \pm 2,9\%$. Згідно результатів, спостерігається вірогідне зростання частоти захворювання з віком відносно 3-річних дітей ($p \leq 0,05$), поширеність у них склала $7,69 \pm 5,33\%$, показник 4-річних – $22,64 \pm 4,08\%$, а 5-річних – $26,32 \pm 5,08\%$. Дану ситуацію можна пояснити особливістю морфофункціонального розвитку глоткового мигдалика та зростанням захворюваності у дітей молодшого віку. Така динаміка поширеності гіпертрофії аденоїдів підтверджує необхідність вивчення стоматологічного статусу дітей 3-5 років у поєднанні з даною соматичною патологією [5].

У дітей 3 років не виявлена різниця показників поширеності карієсу з урахуванням наявності гіпертрофії аденоїдів. Інтенсивність карієсу за показником КРВ₃ та КРВ_п вища у дітей з аденоїдними вегетаціями в 2,78 та 2,62 разів, ніж у практично здорових (табл.).

В 4 роки спостерігається підвищення показників поширеності та інтенсивності карієсу в обох досліджуваних групах. Так, поширеність карієсу у дітей з аденоїдами збільшилася в 2,32 рази, а без гіпертрофії аденоїдів – в 1,8 рази в порівнянні з 3-х річними дітьми. Тенденцію підвищення мають і показники інтенсивності. У цей віковий період виявлена вірогідна різниця показників інтенсивності у дітей з аденоїдними вегетаціями та без них.

У 5-річних дітей спостерігається підвищення усіх показників, які вивчались в порівнянні з дітьми 3 та 4 років. Виявлена вірогідна різниця в інтенсивності карієсу у дітей з гіпертрофією аденоїдів та без них.

Отже, у всіх вікових групах виявлено більш високу поширеність та інтенсивність каріозного процесу у дітей, які мають аденоїдні вегетації.

Найбільш вагому різницю спостерігали при порівнянні дітей 3 і 4 років та 3 і 5 років. Підвищення показників, які вивчались, у дітей в період від 4 до 5 років – незначні. Усього ж $48,91 \pm 5,24\%$ дітей віком 3-5 років з аденоїдами мають карієс при $35,8 \pm 3,78\%$ - без них ($p \leq 0,05$). Інтенсивність карієсу у обстежених дітей 3-5 років вірогідно вища у групах з гіпертрофією аденоїдів, як за показниками КРВ₃ – $3,73 \pm 0,25$ проти $2,36 \pm 0,2$ (без гіпертрофії аденоїдів), так і за показниками КРВ_п – $5,07 \pm 0,45$ проти $3,22 \pm 0,31$ (без гіпертрофії аденоїдів) ($p \leq 0,05$).

Таблиця
Показники карієсу у обстежених дітей

Вік, роки	Групи		Поширеність карієсу		Інтенсивність карієсу за показниками КПВ ₃ М±m	Інтенсивність карієсу за показниками КПВ _n , М±m
	абс.	%	абс.	%		
3	з аденоїдами – 14	36,84	3	21,42±11,38	3,33±2,33	3,67±2,67
	без аденоїдів – 24	63,16	5	20,83±8,47	1,2±0,2	1,4±0,24
	p			≥0,05	≥0,05	≥0,05
4	з аденоїдами – 44	34,92	22	50±7,62	3,72±0,36	5,14±0,45
	без аденоїдів – 82	65,07	31	37,80±5,39	2,42±0,23	3,42±0,37
	p			≥0,05	≤0,05	≤0,05
p ₃₋₄				≤0,05	≥0,05	≥0,05
5	з аденоїдами – 34	37,78	20	58,82±8,57	3,8±0,3	5,2±0,36
	без аденоїдів – 56	62,22	22	39,29±6,59	2,55±0,41	3,36±0,6
	p			≥0,05	≤0,05	≤0,05
p ₄₋₅				≥0,05	≥0,05	≥0,05
p ₃₋₅				≤0,05	≥0,05	≥0,05
усі	з аденоїдами – 92	36,22	45	48,91±5,24	3,73±0,25	5,07±0,31
	без аденоїдів – 162	63,78	58	35,8±3,78	2,36±0,2	3,22±0,31
p ₁				≤0,05	≤0,05	≤0,05

p – вірогідність показників карієсу між групами спостереження одного віку

p₃₋₄, p₄₋₅, p₃₋₅ – вірогідність показників карієсу дітей з аденоїдами різних вікових груп

p₃ – вірогідність відносно показників карієсу між групами дітей з аденоїдами та без них

Висновки

Результати обстеження показали значну поширеність гіпертрофії аденоїдів серед дитячого населення 3-5 років, яка вірогідно зростає з кожним роком по відношенню до показників 3 річного віку (p≤0,05).

Поширеність карієсу у дітей з аденоїдами обстежених вікових груп зростає, особливо в період від 3 до 4 років. Інтенсивність карієсу завжди вища у дітей з гіпертрофією аденоїдів в порівнянні з дітьми без ЛОР-патології.

Отримані дані спонукають до більш ретельного вивчення стану порожнини рота у дітей з гіпертрофією аденоїдів та розробки лікувально-профілактичних комплексів, направлених на попередження розвитку карієсу та його ускладнень.

Література

1. Аденоиды, аденоидит и аллергический ринит [Электронный ресурс] / С. М. Пухлик [и др.] Режим доступа : <http://kiai.com.ua/article/232.html>
2. Біденко Н. В. Патогенез, клінічна картина, прогнозування, особливості лікування і профілактики карієсу зубів у дітей віком до 3 років : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук : спец. 14.01.22 / Н. В. Біденко. – Київ, 2012. – 35 с.
3. Гарюк Г. І. Деякі аспекти вибору тактики лікування риносинуситів у дітей при супутньому паразитозі [Текст] / Г. І. Гарюк [та ін.] // Інфекц. хвороби. – 2011. – № 1. – С. 31-34.
4. Каськова Л. Ф. Вплив антенатальних та постнатальних факторів ризику на показники карієсу тимчасових зубів / Л. Ф. Каськова, А. В. Шепеля // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 5. – С. 42-46.

5. Мачулин А. І. Диагностика и лечение хронического аденоидита грибковой этиологии у детей : автореф. дис. на соискание уч. степени кан. мед. наук : спец. 14.01.03 / А. І. Мачулин. – Москва, 2013. – 25 с.
6. Смоляр Н. І. Співпраця педіатра і дитячого стоматолога як основа ефективної профілактики раннього карієсу молочних зубів у дітей / [Н. І. Смоляр, Г. М. Солонько, І. С. Дубецька та ін.] // Матеріали ІІІ(Х) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Полтава, 2008. – С. 109-110.
7. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік / за ред. Квіташвілі О.; МОЗ України, ДУ «УСІД МОЗ України». – К., 2015. – 460 с.

References

1. Adenoidy, adenoidit i allergicheskii rinit [Elektronnyi resurs] / S. M. Puhlik [i dr.] Rezhim dostupa: <http://kiai.com.ua/article/232.html>
2. Bidenko N. V. Patogeneza, klinichna kartina, prognozuvannya, osoblivosti likuvannya i profilaktiki kariesu zubiv u ditey vikom do 3 rokiv : avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya d. med. nauk : spets. 14.01.22 / N. V. Bidenko. – Kyiv, 2012. – 35 s.
3. Kaskova L. F. Vplyv antenatalnih ta postnatalnih faktoriv riziku na pokazniki kariesu tymchasovih zubiv / L. F. Kaskova, A. V. Shepelya // Ukrayinskiy stomatologichnyi almanah. – 2009. – # 5. – С. 42-46.
4. Shchorichna dopovid pro stan zdorov'ya naselennya, sanitarno epidemichnu situatsiyu ta rezultati diyalnosti sistemi ohoroni zdorov'ya Ukraini. 2014 rik / za red. Kvityashvili O.; MOZ Ukraini, DU «USiD MOZ Ukraini». – K., 2015. – 460 s.
5. Garyuk G. I. (4) Deyaki aspekti voboru taktiki likuvannya rinosinusitiv u ditey pri suputnomu parazitizi [Tekst] / G. I. Garyuk [ta in.] // infekts. hvorobi. – 2011. – # 1. – С. 31-34.
6. Machulin A. I. Diagnostika i lechenie hronicheskogo adenoidita gribovoy etologii u detey : avtoref. dis. na soiskanie uch. stepeni kan. med. nauk : spets. 14.01.03 / A. I. Machulin. – Moskva, 2013. – 25 s.
7. Smolyar N. I. Spivpratsya peditra i dityachogo stomatologa yak osnova effektivnoyi profilaktiki rannogo kariesu molochnih zubiv u ditey / [N. I. Smolyar, G. M. Solonko, I. S. Dubetska ta in.] // Materiali III(X) z'yizdu Asotsiatsiyi stomatologiv Ukraini. – Poltava, 2008. – S. 109-110.

Реферат

Показатели кариеса у детей 3-5 лет с гипертрофией аденоидов

Уласевич Л.П., Каськова Л.Ф.

Ключевые слова: дети, кариес, гипертрофия аденоидов, распространенность, интенсивность

Распространенность кариеса временных зубов у детей составляет, по данным разных авторов, около 90%. Причинами его возникновения являются местные и общие факторы, значительное место среди которых занимают и заболевания ЛОР-органов. У детей дошкольного возраста преобладает развитие гипертрофии аденоидов - 45,2%. Целью исследования было определение распространенности и интенсивности кариеса временных зубов у детей 3-5 лет с гипертрофией аденоидов. Нами было обследовано 254 ребенка в возрасте 3-5 лет (92 - с гипертрофией аденоидов, 162 - без соматической патологии), проживающих в г. Полтава. Распространенность кариеса достоверно выше у детей 3-5 лет с гипертрофией аденоидов (48,91±5,24%) по сравнению с детьми без соматической патологии

(35,8±3,78). Интенсивность кариеса по показателям КПВ₃ у детей 3-5 лет с гипертрофией аденоидов составляет 3,73 ± 0,25 зуба на одного обследованного, что достоверно выше, чем у детей без нее ($p \leq 0,05$). С возрастом интенсивность кариеса в обеих группах наблюдения растет, но показатель остается выше у детей с гипертрофией аденоидов 4 и 5 лет ($p \leq 0,05$). Интенсивность кариеса, по показателям КПВ_n, имеет тождественную закономерность относительно показателей интенсивности КПВ₃. Результаты обследования свидетельствуют о более высоких показателях распространенности и интенсивности кариеса временных зубов у детей 3-5 лет с гипертрофией аденоидов, чем у детей без соматической патологии.

Summary

CARIES INDICES IN 3-5 YEAR OLD CHILDREN WITH ADENOIDAL HYPERTROPHY

Ulashevych L.P., Kaskova L.F.

Key words: children, tooth decay, adenoidal hypertrophy, prevalence, intensity

The prevalence of caries in deciduous teeth in children reaches up to 90% according to different authors. This is caused by local and general factors among which the diseases of upper respiratory tract occupy a prominent position. Pre-school children demonstrate the prevalence of adenoidal hypertrophy, up to 45.2%. This study aims at determining the prevalence and intensity of caries of deciduous teeth in 3-5 years old children with adenoidal hypertrophy. We examined 254 children aged 3-5 years (92 – with adenoidal hypertrophy, 162 – without somatic pathology), who live in Poltava city. The prevalence of adenoidal hypertrophy was 22,1 ± 2,9%. Caries prevalence was significantly higher in the children with adenoid hypertrophy (48,91±5,24%) compared to the children who have no somatic pathology (35,8±3,78%). Caries intensity evaluated by DMF indices was 3,73 ± 0,25 per tooth in the children surveyed that was significantly higher than in the children without caries ($p \leq 0,05$). With age, the intensity of caries in both test groups increased, but the indices were higher in 4 – 5 year children with adenoidal hypertrophy ($p \leq 0,05$). The results obtained indicate a higher prevalence and intensity of caries in children with adenoidal hypertrophy than in children who have no somatic diseases.

UDC 616.314-77-085.463:666.9.017

Yanishen I.V.

COMPARATIVE EVALUATION OF CLINICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF GYPSUM AS AUXILIARY DENTAL MATERIAL

Kharkiv National Medical University

Comparative evaluation of physical and mechanical properties of dental gypsum as auxiliary material during orthopedic treatment of dental patients with clinically-oriented view of production technology will improve the quality of dentures. Gypsum is the most accessible auxiliary materials in prosthetic dentistry, and even indispensable, since the vast majority of dental prostheses made it to gypsum models in plaster press form. Comparative assessment of the quality of different types of plaster certified carried out in accordance with the requirements of international standard ISO-6873 accredited laboratory in pre-clinical testing of dental materials and products of JSC «Stoma» (Kharkiv). For comparison were taken following brands plaster «GW-G-10-III», «Base Stone», «GC Fudjirok EP». In terms of the ratio of hydrophilic materials meet all requirements of ISO-6873. In terms of "total work time" all the studied materials on 25-60% higher than the indicative value of ISO-6873 that can provide leisurely work. Time structuring all samples plaster for casting the combined collapsible working models of the jaws is within the respective indicative value, the relative expansion in the structuring of all the studied materials at 20-70% below the indicative values relative expansion after plaster structuring all samples within the indicative values of ISO-6873. As revealed by the analysis of these laboratory tests, compression strength material samples to 15-60% higher than the ISO-6873 and the most important «GC Fudjirok EP» - (32,0 ± 2,1) MPa, the following meanings - «Base Stone» (28,5 ± 1,5) MPa, and the lowest is «GW-G-10-III» - 23,0 ± 0,8 MPa. It is proved that the studied species gypsum have very different physical and mechanical properties that can not affect the quality of dentures made on plaster models.

Key words: physical and mechanical properties, gypsum, ISO, dentures.

This research is a fragment of the comprehensive research program of the Department of orthopedic stomatology of the Kharkiv National Medical University of Ukraine "Diagnostics and treatment of diseases of bodies and tissues of maxillofacial area", the state registration number 0113U002274.

Recently, many new auxiliary materials for manufacturing orthopedic constructions in the treatment of dental patients have appeared. However, gypsum is still used in dental laboratories and in clinical prosthodontics as it is the most accessible material, and even indispensable, since the vast majority of

dentures made on gypsum models and gypsum molds. Dental gypsum is used in almost all stages of manufacturing dentures, production of jaw models, face masks, molding materials, solder and other works [1].

Natural gypsum is a widespread white, gray or

yellowish plastic substance. It may contain clay, limestone, rock salt. The chemical composition of natural gypsum is dihydrate calcium sulfate. Gypsum formation is a result of its loss in the sediment in lakes and lagoons of aqueous solutions, where there were a lot of calcium sulfates. The main deposits of gypsum are known as sedimentary gypsum. In its pure form it is quite rare. Dental gypsum is produced by burning natural gypsum. This dihydrate calcium sulfate loses crystallization of water and goes into the semi-aquatic calcium sulfate-hemihydrate. The process of dehydration is the most intensive in the temperature ranging from 120 to 190° C [2].

It is important in each type of dental work to use the proper brand gypsum and to know its characteristics. Using in dental laboratory gypsum varieties adhere to standard varieties ISO 687, [3,4] and are classified by the International Classification:

Type 1. Gypsum for prints.

Type 2. Medical Gypsum.

Type 3. High-strength gypsum models.

Type 4. Supersolid gypsum models and stamp with small index extension.

Type 5. Supersolid gypsum models and stamp of the high rate of expansion.

The main feature is the ability of gypsum to react with water, becoming dihydrate gypsum. This process is called grasping gypsum and is accompanied by the release of energy. The heat of reaction is 16.38 kJ/1 mol of gypsum [5].

Just during crystallizing of gypsum, it begins to form and to grow. According to Napadov M.A., Herner M.M. (1984) under normal operating conditions linear expansion of gypsum varies in the range from 0.06 to 0.5%. In deviation from optimal conditions it could reach 1.15%. But the manufacture of dentures linear expansion can reach larger values. It is clear that production of high-quality prosthesis in this case is impossible. Even the use of modern impression materials doesn't give shrinkage, which gives fairly accurate prints prosthetic bed tissues and is reduced to naught when casting gypsum model without observing some special measures to compensate for expansion in the gypsum grasping [6, 7].

Many manufacturers of gypsum describe in the instructions that it is better to use with distilled water. However, the results of unofficial survey show that 70% of dental technicians use tap water.

The purpose of research

Comparative evaluation of physical and mechanical properties of dental gypsum can contribute into improving the quality of orthopedic treatment of dental patients given clinically-oriented manufacturing techniques of dental dentures.

Materials and methods

Comparative assessment of the quality of different types of certified gypsum was carried out in accordance with the requirements of international

standard ISO-6873 accredited laboratory in preclinical testing kits, according to materials and products of JSC "Stoma" (Kharkiv). The following brands of gypsum "GW-G-10-III", «Base Stone», «GC Fudjirok EP» were taken to be compared.

To determine the differences in using distilled and tap water at hardening gypsum, we used samples of gypsum, which had average length of 97.8 mm. Using a special device (micrometer) we measured samples of gypsum expansion after 30 minutes, after 8 hours, 24 and 72 hours.

Physical and mechanical investigation of the above gypsum types was aimed to study the following parameters: hydrophilic ratio (wt / %), total working time, time structure, the relative expansion in the structuring, the relative expansion after structuring, compression strength of 240 samples.

Results of research

The largest expansion of gypsum samples were recorded when hot tap water was used. Samples of gypsum expanded for 3 days, reached 0.11 mm (0.07%).

Comparative analysis of the quality of dental auxiliary material included summarizing the results of the laboratory study of the physical and mechanical properties of different types of gypsum. A total of qualimetric assessment gypsum investigated indicative properties supporting materials: "GW-G-10-III", «Base Stone», «GC Fudjirok EP», which provides ISO-6873: hydrophilic ratio (wt / %), total working time, time structure, the relative expansion in the structuring, the relative expansion after structuring, compression strength.

In terms of the hydrophilic ratio, as confirmed by the results of laboratory tests (Table), all materials met ISO-6873, but the most accurate indicator of a «GC Fudjirok EP» and amounts to $0,28 \pm 0,01$, while the material «Base Stone» - $0,28 \pm 0,03$, and the «GW-G-10-III» - $0,29 \pm 0,01$. For these materials obtained qualimetric relevant indicators, information varies ($0,0 \div 0,050$) bits were accordingly: «GW-G-10-III» - 0,0 bit, «Base Stone» - 0,050 bits «GC Fudjirok EP» - 0,050 bits.

In terms of "total work time" (Table), all the studied materials were by 25-60% higher than the indicative value of ISO-6873 that can provide leisurely work. Thus, for material «GC Fudjirok EP» total work time is $48,0 \pm 2,3$ minutes, while the material «Base Stone» - $41,5 \pm 2,0$ minutes, and "GW-G-10-III» - $37,5 \pm 1,5$ minutes. For these received materials and the corresponding relative qualimetric and standardized indicators which fluctuated within ($0,258 \div 0,424$) bits.

Structuring time of all gypsum brands for casting of combined collapsible jaws working models (Table) was within the respective indicative value ISO-6873. Thus, for the material «GC Fudjirok EP» it is $18,0 \pm 0,5$, for material «Base Stone» - $12,8 \pm 0,8$, for "GW-G-10-III» - $7,5 \pm 1,0$, and provides relevant indicators qualimetric investigated materials within ($0,330 \div 0,471$) bits.

Table
The results of laboratory study of the properties of gypsum as auxiliary dental material

Properties of auxiliary materials		Quality indicators for ISO-6873	Auxiliary materials		
			"GW-G-10-III»	«Base Stone»	«GC Fudjirok EP»
Hydrophilic ratio (wt /%)	M±m, unit	0,28÷0,30	0,29±0,01 ^a	0,28±0,03	0,28±0,01 ^b
	S	1,0	1,000	0,965	0,965
	h ₀	0	0,000	0,050	0,050
Total working time	M±m, minute	≥30,0	37,5±1,5	41,5±2,0 ^c	48,0±2,3 ^b
	S	1,0	0,800	0,723	0,625
	h ₀	0	0,258	0,338	0,424
Time structuring	M±m, minute	4,0÷20,0	7,5±1,0 ^a	12,8±0,8 ^c	18,0±0,5 ^b
	S	1,0	0,375	0,640	0,900
	h ₀	0	0,531	0,412	0,137
The relative expansion at structuring	M±m, %	≤0,100	0,080±0,010 ^a	0,050±0,010 ^c	0,030±0,010 ^b
	S	1,0	0,800	0,500	0,300
	h ₀	0	0,258	0,500	0,521
The relative expansion after structuring	M±m, %	≤0,020	0,020±0,005 ^a	0,010±0,001	0,009±0,001 ^b
	S	1,0	1,00	0,500	0,450
	h ₀	0	0,000	0,500	0,518
compression strength	M±m, MPa	≥20,0	23,0±0,8 ^a	28,5±1,5	32,0±2,1 ^b
	S	1,0	0,869	0,701	0,625
	h ₀	0	0,176	0,359	0,424
Synthesis Quality Score - H bit			0,204	0,360	0,346

Note: ^a – significant differences between the material 1 and material 2 at level $p \leq 0,05$;
^b – significant differences between the material and the material 3 at level $p \leq 0,05$;
^c – significant differences between the material 2 and material 3 at level $p \leq 0,05$;
S – significant differences between the material 2 and material 3 at level p

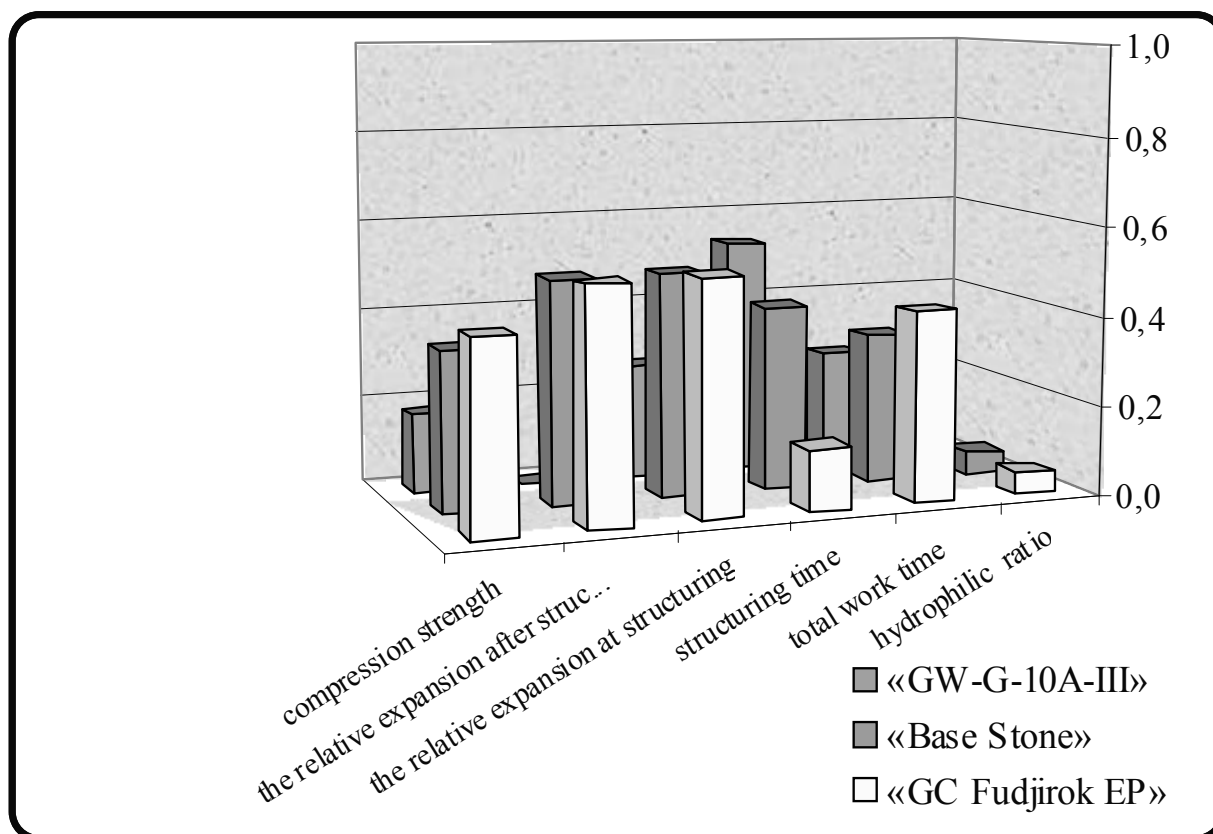


Fig. Qualimetric profile of auxiliary dental materials: gypsum for casting of combined collapsible working models of jaws/

The relative expansion in the structuring of the studied materials at 20-70% below the indicative values of ISO-6873, the lowest figure is «GC Fudjirok EP» ($r \leq 0,05$), it is $(0,009 \pm 0,001)\%$, «Base Stone» - on 50% below its value $(0,050 \pm 0,010)\%$, and «GW-G-10-III» - $(0,080 \pm 0,010)\%$. These laws and displayed qualimetric parameters whose values

are within $(0,258 \div 0,521)$ bits.

The relative expansion after structuring of gypsum samples within the indicative values of ISO-6873, with the figure «GC Fudjirok EP» ($r \leq 0,05$) 45% lower ISO setting and it is $(0,030 \pm 0,010)\%$, «Base Stone» matter $(0,010 \pm 0,001)\%$, and «GW-G-10-III» - $(0,020 \pm 0,005)\%$ and a threshold value.

Qualimetric indicators are within $(0,0 \div 0,518)$ bits.

As revealed by the analysis of these laboratory tests, compression strength material samples to 15-60% higher than the ISO-6873 (Table) and the most important «GC Fudjirok EP» - $(32,0 \pm 2,1)$ MPa, the following values - «Base Stone» $(28,5 \pm 1,5)$ MPa, and the lowest is «GW-G-10-III» $-23,0 \pm 0,8$ MPa.

Conclusion

Thus, we have shown that various types of gypsum have very different physical and mechanical properties that can not affect the quality of dentures made on plaster models. Therefore, the study and consideration of the gypsum properties is relevant for many years because it is the most accessible material, and even indispensable, since the vast majority of dental prostheses made it to gypsum models.

Prospects for further research

Determining of impression materials compliance seems to be promising based on the use of gypsum brand for manufacturing combined and collapsible models for making dentures of various designs.

References

1. Kopeikin V.N. Denture equipment / V.N. Kopeikin, L.M. Demner. - M.: "Triad - X", 2003. - 165 p.
2. Richard Van Nurt. Fundamentals of dental materials science (second issue) / Richard Van Nurt. - 2004. - P. 213-218.
3. Marcus Reze. Dental gypsum / Reze Marcus // Dental South. - 2007. - № 2 (43). - P. 22-23.
4. Bogdanovich I.A. High-strength gypsum for dental purpose / I. A. Bogdanovich // Abstracts. Proceedings. - BGTU. - 2000. - P.25-26.
5. Dental materials science : Textbook / [E.S. Kalivradzhiyan, E.A. Bragin, Abakarov S.I., S.E. Zheludev et al.]. - M.: OOO "Publisher" Med.inf.agency, 2014. - 320 p.
6. Yanishen I.V. Metrological certification of plaster models cast for reprints of the alginate impression materials / I.V. Yanishen // Experimental and Clinical Medicine. - 2004. - № 4. - P.191-194.
7. Guidelines for dental materials science / Edited by E.S. Kalivradzhiyana, E.A. Bragin. - M.: OOO "Medical News Agency". - 2013. - 304 p.

Реферат

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КЛІНІКО-ТЕХНОЛОГІЧНОЇ ЯКОСТІ ДОПОМІЖНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ - ГІПСУ
Янішен І.В.

Ключові слова: фізико-механічні властивості, гіпс, ISO, зубні протези.

Проведення порівняльної оцінки фізико-механічних властивостей гіпсу як допоміжного стоматологічного матеріалу при ортопедичному лікуванні стоматологічних пацієнтів з урахуванням клінічно-орієнтованої технології виготовлення зубних протезів покращить якість зубних протезів. Гіпс є найбільш доступним допоміжним матеріалом в ортопедичній стоматології, і взагалі незамінний, так як переважна більшість зубних протезів виготовляється саме на гіпсових моделях, в гіпсових прес-формах. Порівняльну оцінку якості різних сертифікованих видів гіпсу проводили згідно до вимог міжнародного стандарту ISO-6873 в акредитованій лабораторії доклінічних випробувань стоматологічних матеріалів та виробів АТ «Стома» (м.Харків). Для порівняння були взяті наступні марки гіпсу: «ГВ-Г-10 А-III», «Base Stone», «GC Fudjirok EP». За показником гідрофільного співвідношення усі матеріали відповідають вимогам ISO-6873. За показником «Загальний робочий час» усі досліджувані матеріали на 25-60% перевищують індикативні значення ISO-6873, що здатне забезпечувати некваптиву роботу. Час структуризації усіх зразків гіпсу для відливки комбінованих розбірних робочих моделей щелеп знаходиться у межах відповідного індикативного значення, відносно розширення при структуризації усіх досліджуваних матеріалів на 20-70% нижче індикативних значень, відносно розширення після структуризації усіх зразків гіпсу в межах індикативних значень ISO-6873. Як з'ясовано в результаті аналізу даних лабораторних досліджень, міцність стиснення зразків матеріалів на 15-60% перевищує показники ISO-6873 і найбільше значення має «GC Fudjirok EP» - $(32,0 \pm 2,1)$ МПа, наступне значення - «Base Stone» $(28,5 \pm 1,5)$ МПа, а найнижче має «ГВ-Г-10 А-III» - $23,0 \pm 0,8$ МПа. Доведено, що досліджувані види гіпсу мають досить відмінні фізико-механічні властивості, що не може не впливати на якість зубних протезів, виготовлених на гіпсових моделях.

Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА - ГИПСА

Янишен И.В.

Ключевые слова: физико-механические свойства, гипс, ISO, зубные протезы.

Проведение сравнительной оценки физико-механических свойств гипса в качестве вспомогательного стоматологического материала при ортопедическом лечении стоматологических пациентов с учетом клинко-ориентированной технологии изготовления зубных протезов улучшит качество зубных протезов. Гипс является наиболее доступным вспомогательным материалом в ортопедической стоматологии, и вообще незаменим, так как подавляющее большинство зубных протезов изготавливается именно на гипсовых моделях, в гипсовых пресс-формах. Сравнительную оценку качества различных сертифицированных видов гипса проводили согласно требованиям международного стандарта ISO-6873 в аккредитованной лаборатории доклинических испытаний стоматологических материалов и изделий АО «Стома» (г.Харьков). Для сравнения были взяты следующие марки гипса: «Г-Г-10 А-III», «Base Stone», «GC Fudjirok EP». По показателю гидрофильного соотношения все материалы соответствуют требованиям ISO-6873. По показателю «Общее рабочее время» все исследуемые материалы на 25-60% превышают индикаторные значения ISO-6873, что способно обеспечивать неспешную ра-

боту. Время структуризации всех образцов гипса для отливки комбинированных разборных рабочих моделей челюстей находится в пределах соответствующего индикаторного значения, относительное расширение при структуризации всех исследуемых материалов на 20-70% ниже индикаторных значений, относительное расширение после структуризации всех образцов гипса в пределах индикаторных значений ISO-6873. Как установлено в результате анализа данных лабораторных исследований, прочность сжатия образцов материалов на 15-60% превышает показатели ISO-6873 и наибольшее значение имеет «GC Fudjirok EP» - $(32,0 \pm 2,1)$ МПа, следующее значение - «Base Stone» $(28,5 \pm 1,5)$ МПа, а низкое имеет «Г-Г-10 А-III» - $23,0 \pm 0,8$ МПа. Доказано, что исследуемые виды гипса имеют достаточно хорошие физико-механические свойства, что не может не влиять на качество зубных протезов, изготовленных на гипсовых моделях.

УДК 616.314:004.925.8

Янішен І.В., Білобров Р.В., Масловський О.С., Куліш С.А.

МЕТОДИКА СТВОРЕННЯ ТРИВИМІРНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ МОДЕЛІ ЗУБА

Харківський національний медичний університет МОЗ України

В даній статті представлена детальний аналіз методики створення тривимірної моделі зуба з урахуванням напружень, що виникають в ньому. Для кожного розрахунку описані одержані результати нормальних і дотичних напруг за усіма координатними вісями, а також досліджено еквівалентні напруження за чотирма основними теоріями міцності, висвітлені напруження та деформації у будь-якій ділянці контакту зуба зі штучними конструкціями, виведені цифрові дані, які потім можливо аналізувати за допомогою комп'ютерної програми, що дозволить максимально індивідуалізувати підбір оптимальних параметрів відновлення зруйнованих зубів кожного пацієнта.

Ключові слова: тривимірна модель, зубо-щелепний сегмент, напруження, деформація, елементи, фрагменти.

Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної програми Харківського національного медичного університету МОЗ України (чл.-кор. АМН України, професор Лісовий В.М.), зокрема НДР кафедри ортопедичної стоматології «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицьової ділянки» (№ державної реєстрації 0113U002274, 2013-2015 рр.).

Вступ

Згідно даних Міністерства охорони здоров'я України, потреба населення в ортопедичній стоматологічній допомозі становить близько 84%, а потреба в відновленні зруйнованої коронкової частини зуба - 36-53% від загальної кількості пацієнтів, які звернулися за допомогою [10].

Низка наукових досліджень підтверджує доцільність вивчення поширеності та особливостей клініки з дефектами коронкової частини зуба, а також розробки і вдосконалення нових методик вибудови кукси зуба в різних клінічних ситуаціях, зокрема при зубощелепних деформаціях і захворюваннях пародонта [7, 6]. Використовуючи сучасні методики і матеріали для відновлення твердих тканин кукси зуба, можна створити монолітну багатошарову структуру з відсутністю слабких ділянок [8]. Однак зараз певні види штифтових конструкцій ще недостатньо вивчені, а дані про динаміку їх застосування досить суперечливі [1].

У клініці ортопедичної стоматології найчастіше використовують суцільнолітні, індивідуально виготовлені прямим чи непрямым методом коренево-куксові вкладики [14, 3]. За літературними даними, невдалі спроби при застосуванні суцільнолітних куксових вкладок становлять від 6,5% до 14% [5, 11]. Враховуючи те, що дефекти твердих тканин зубів відіграють важливу роль у виникненні зубощелепних деформацій, залишається актуальним питання підвищення ефективності ортопедичного лікування хворих зі зруйнованою коронковою частиною зуба шляхом роз-

робки методики відбудови кукси зуба зі зміною осі при різноманітних захворюваннях пародонта.

Під час дії на корінь зуба різноманітних навантажень у пародонті виникають напруження і деформації. Напружено-деформований стан залежить від різних факторів, таких як довжина каналу кореня, товщина його стінок, довжина та поперечні розміри штифта. Вивчення впливу цих факторів є однією з важливих задач ортопедичної стоматології [9, 12].

Мета дослідження

Розробка методики створення тривимірної комп'ютерної моделі зуба для обчислення можливих зон напруження, що виникають при виготовленні штифтово-куксових вкладок.

Об'єкт і методи дослідження

Для удосконалення та оптимізації методів, що стосуються відновлення зруйнованих зубів, разом зі співробітниками кафедри мехатроніки Харківського національного автомобільного університету розроблена тривимірна комп'ютерна модель зубощелепного сегменту за допомогою математичного обчислення кінцевих елементів в тілі, що піддається деформації. Під час створення комп'ютерної моделі зуба була складена вихідна інформація, що відповідає вимогам до таких обчислень.

Перший етап – задання проекту. Основою проекту є вибір типу схеми зображення. Для цього було вибрано 5 видів системи загального вигляду схеми. Кожен з елементів моделі при

цій системі має 6 ступенів свободи (3 кути повороту, 3 лінійні деформації за вісями координат).

Наступним етапом є описання геометрії зуба, яка складається з простих елементів. За схематичним зображенням зуба створюються вузли кінцево-елементної моделі. Після дослідження геометричних складових зуба створюється плоска модель на прикладі зображення розпилу дослідженого 1.3. зуба в тривимірному принтері. Вона задається у вигляді пластинчастих елементів. Після цього проходить трансформація пластинчастих елементів плоскої задачі в об'ємні елементи.

Результати досліджень та їх обговорення

Було обрано 7 типів просторових елементів

від 1 по 7. Припустимо, що вся розрахункова схема складається тільки з універсальних кінцевих елементів для рішення об'ємної задачі теорії пружності. В комплекс включені наступні кінцеві елементи:

- 8-вузловий паралелепіпед типу 1 (рис.1 а);
- 4-вузлова піраміда типу 2 (рис.1 б);
- 6-вузлова пряма призма типу 3 (рис.1 в);
- 6-вузловий ізопараметричний кінцевий елемент типу 4 (рис.1 г);
- 8-вузловий ізопараметричний кінцевий елемент типу 5 (рис.1 д);
- 20-вузловий ізопараметричний кінцевий елемент типу 6 (рис.1 е).

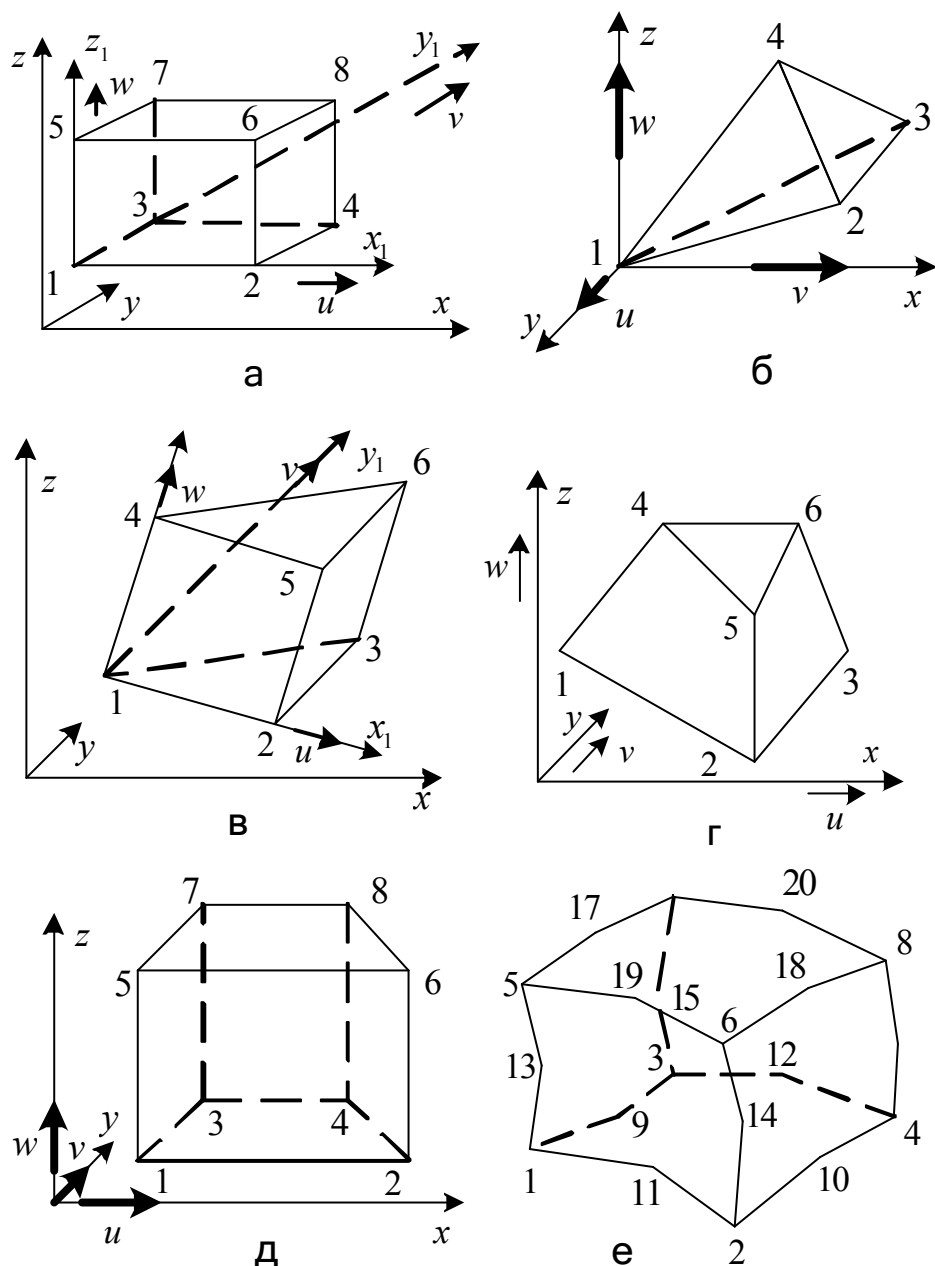


Рис. 1. Кінцеві елементи, що використовуються при створенні тривимірної моделі зуба.

Елементи типу А і В мають місцеву систему координат, в якій вісь X_1 проходить від першого вузла до другого. Вісь Y_1 лежить в площині, утвореній першими трьома вузлами, ортогональна X_1 і направлена у бік третього вузла. Вісь Z_1 утворює з X_1 і Y_1 праву трійку. Для решти елементів місцева система координат співпадає із загальною.

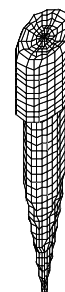
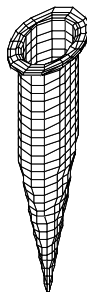
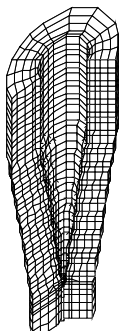


Рис. 2. Фрагменти моделі зубощелепного сегменту.

Перед тим, як розпочати багатоваріантні розрахунки, виконуємо порівняльний розрахунок, що використовує першу розрахункову схему. На **рис. 3** наведений перетин за діагоналлю моделі зуба для виконання порівняльної оцінки з раніше виконаним у 1981 році розрахунком Г.П. Сосніна.

Зуб та стінки альвеоли розглядатимемо як абсолютно тверді тіла. Приймаємо, що періодонт є еластичним матеріалом ізотропної структури за всією своєю масою та має на усьому протязі однакові механічні властивості.

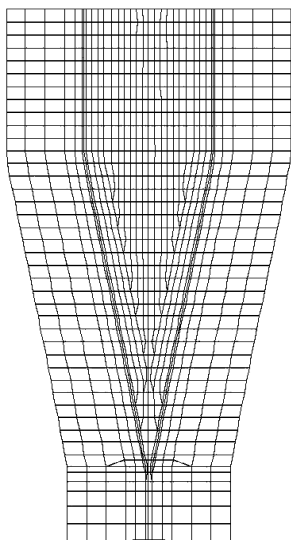


Рис. 3. Зубощелепний сегмент згідно Г.П. Сосніну.

Розбіжність в моделях полягає в тому, що періодонт прикладу знаходиться в замкненому просторі, не зміщується унаслідок випинання поверхневих шарів з періодонтальної щілини і не переміщається із зони стиснення в зону розтягування, що суперечить справжній роботі конструкції. В моделі, приведеній на рис. 3, ці недоліки були усунені. Корінь природного зуба має форму еліптичного конуса. Товщина періодонта постійна за усією поверхнею кореня. На зуб діє сила 10кГ під кутом 120° до горизонтальної осі. Сила прикладена на ділянку, що віддалена від осі конуса на відстань 3,2мм. Висота зуба 15 мм, кут конуса 12° , товщина періодонта складає 0,25мм при модулі пружності $1,07 \text{ кг/мм}^2$. Після виконаних розрахунків одержали майже повну відповідність по координаті центру опору 9,8 мм при 10,2 мм за прикладом, а також вертикальний зсув зуба склав 0,0296 мм при 0,0309 мм за прикладом. А ось горизонтальний зсув зуба відрізнявся вельми сильно - 0,0289 мм при 0,0111 мм за прикладом.

Конфігурацію та розміри моделі співвідносяться з реальним видаленим 1.3. зубом, який для замірів був розпилений у пришийковій ділянці. Також використовували дані досліджень Саакян Ш.Х. [13].

На **рис. 2** показані фрагменти моделі зубощелепного сегменту, які складаються з вищезгаданих кінцевих елементів.

Цю відмінність пояснюємо тим, що модель прикладу не враховувала випинання поверхневих шарів періодонту з періодонтальної щілини, що у свою чергу обмежило переміщення зуба. На підставі вищенаведеної схеми була розроблена більш детальна схема зуба з урахуванням біомеханічних властивостей тканин зубощелепної системи, а також супутніх складових компонентів. Основні дані по механічних властивостях тканин пародонту були узяті з робіт [2, 15].

Посереднена тривимірна математична модель зубощелепного сегменту показана на **рис. 4**. На ньому згідно анатомічній будові подаються такі шість складових елементів:

1. Кореневу та коронкову частину можливо робити з різного матеріалу:

$E=44\text{МПа} \div 2,1 \cdot 10^3\text{МПа}$ при $\mu=0,3$ [16]. У більшості розрахунків матеріал штифта та коронкової частини співпадає.

2. Фіксуючий матеріал - зв'язуюча частина між протезом і тілом зуба. Модуль Юнга змінюється у межах від $3,5 \cdot 10^3 \text{ МПа}$ до $13,4 \cdot 10^3 \text{ МПа}$. Відмітною особливістю є те, що коефіцієнт Пуассона цинк-фосфатного, полікарбоксилатного, склоіономерного цементів $\mu=0,2$, лише полімерного $\mu=0,3$.

3. Тіло зуба (дентин) може мати досить вели-

кий діапазон модуля пружності (модуль Юнга) = $(1,4 \div 19) \cdot 10^3$ МПа.

4. Періодонтальна зв'язка $E \approx 10$ МПа.

5. Кортикальний шар кістки E (модуль Юнга) = $5 \cdot 10^3$ МПа.

6. Губчатий шар кістки E (модуль Юнга) = $2 \cdot 10^4$ МПа.

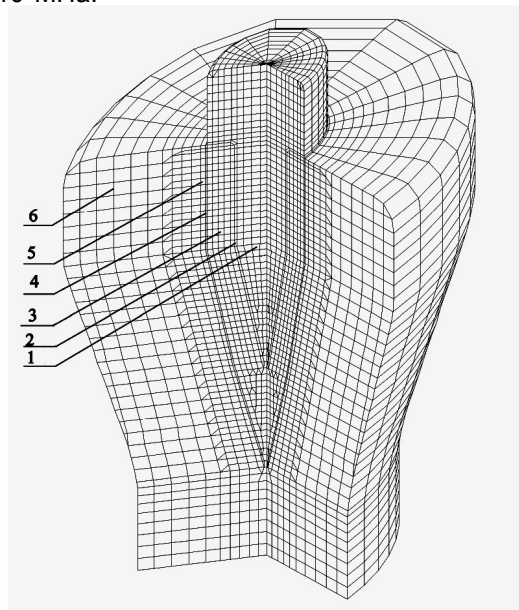


Рис. 4. Модель зубощелепного сегменту однокореневого зуба.

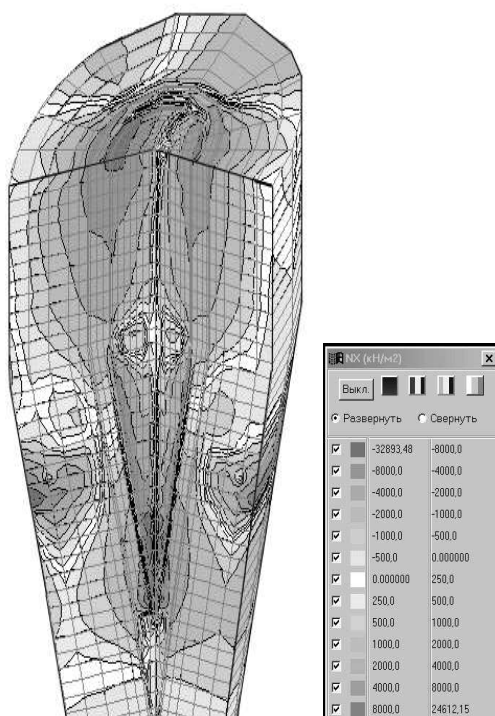


Рис. 5. Трансформація нормальних напружень у тканинах пародонту за віссю X.

На рис. 5 показані ізополя зміни нормальних напружень, уздовж осі X у кН/м^2 , що виникають в зубі при дії на нього певних сил.

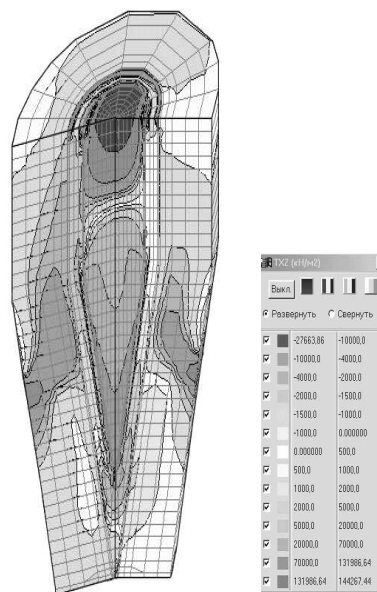


Рис. 6. Ізополя дотичних напружень у тканинах пародонту за віссю XZ

На рис. 6 представлені ізополя дотичних напруг τ_{xz} з показом таблиці розподілу напружень за кольором у кН/м^2 .

Відзначимо, що в реальній конструкції періодонт - не однорідне тіло, а тканина, що складається з різних клітинних елементів, фіброзних волокон і судин, його слід розглядати як матеріал з майже відсутньою пропорційністю між напругами і деформаціями (фізична нелінійність). Найбільш близько до реальної конструкції вдалося змодельовувати періодонтальну щілину у вигляді оболонки. Фіксуючий матеріал по вузлах схеми з'єднує штифт з тілом зуба. У відсотковому відношенні це невелика частина від усієї моделі. Проте на цей елемент моделі доводиться основна частина передачі навантаження від штифта до тіла зуба.

Через різні біомеханічні характеристики дотичних середовищ ми зможемо більш близько підійти до фізики процесів, що відбуваються у реальній конструкції.

Зовнішнє навантаження задаємо у загальній системі координат (глобальній) з прив'язкою до місцевої [4]. Щоб виконати розрахунок система повинна бути закріпленою. Для цього призначаємо по зовнішнім вузлам кінцево-елементної моделі зв'язки за всіма напрямками. Точки закріплення відображають роботу реального зубощелепного сегменту. Навантаження виконувалося через коронкову частину. Величина його вертикальної складової F_z змінювалася від 25 кг до 100 кг, горизонтальної F_x від 0 до 20 кг.

Висновки

При кожному розрахунку ми одержували нормальні і дотичні напруги за усіма координатними вісями, також дослідили еквівалентні напруження за чотирма основними теоріями міцності.

Таким чином прораховані тривимірні моделі

зуба дозволяють вирахувати всі можливі напруження та деформації у будь-якій ділянці контакту зуба зі штучними конструкціями, вивести цифрові дані, які потім можливо аналізувати за допомогою комп'ютерної програми, що дозволить максимально індивідуалізувати підбір оптимальних параметрів відновлення зруйнованих зубів кожного пацієнта.

Перспективи подальших досліджень

Базуючись на даних по тривимірній моделі зуба, планується розробити комп'ютерну програму для обґрунтованого вибору конструкції штифтово-кускових вкладок із беззольної пластмаси з індивідуальним визначенням її оптимальних параметрів.

Література

1. Годованій В.О. Штифтові конструкції в ортопедичній стоматології / В.О. Годованій, О.Я. Судова, А.З. Піх // Новини стоматології. – 2001. – № 3. – С. 49-54.
2. Демидова І.І. Пародонт: біомеханічні властивості (частина 1) / І.І. Демидова, В.В. Лисенков // Пародонтологія. – 2008. – № 4. – С. 22-26.
3. Олєсова В.Н. Изучение биомеханики литой штифтовой вкладки в условиях трехмерного математического моделирования / В.Н. Олєсова, О.С. Балгурина, И.У. Мусеев [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2002. – № 2. – С. 19-21.
4. Логинова Н.К. Окклюзионные силы / Н.К. Логинова, И.Е. Гусева, И.В. Зайцева // Стоматология. – 1999. – Т. 78, № 6. – С. 51-56.
5. Кассаро А. Теоретическое и экспериментальное исследование по поводу перелома в системе штифтовая вкладка / А. Кассаро, Д. Джерачи, А. Питини // Клиническая стоматология. – 2000. – № 2. – С. 26-30.
6. Костенко Є.Я. Математичний розрахунок елементів фіксації суцільнолиті комбінованої штифтової вкладки при лікуванні зубів, зруйнованих нижче рівня ясенного краю / Є.Я. Костенко, В.І. Радько // Новини стоматології. – 2008. – № 3. – С. 54-58.
7. Костенко Є.Я. Ортопедичне лікування зубів, зруйнованих нижче рівня ясен / Є.Я. Костенко, О.В. Павленко, В.І. Радько // Зубне протезування. – 2008. – № 2. – С. 17-21.
8. Матрос-Таранец І.Н. Біомеханічні дослідження в експериментальній стоматології / І.Н. Матрос-Таранец. – Донець: ПКФ "БАО". Тип. Дон. ГМУ, 1998. – 122 с.
9. Павленко А.В. Неспецифическая общая резистентность организма при использовании металлических конструкций несъемных зубных протезов / А.В. Павленко, А.А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2004. – № 1. – С. 122-124.
10. Персань В.С. Підсумки роботи стоматологічної служби України за 2006-2009 роки / В.С. Персань // Дентальні технології. – Спецвипуск. – 2010. – С. 58-73.
11. Риттер Р.Г. Выбор штифтовой конструкции для эстетического восстановления фронтальной группы зубов / Р.Г. Риттер // Панорама ортопедической стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 12-13.
12. Чуйко А.Н. Особенности напряженно-деформированного состояния при заболеваниях пародонта / А.Н. Чуйко, Э.В. Бочарова // Стоматолог. – 2000. – № 11. – С. 31-35.
13. Шварц А.Д. Биомеханика и окклюзия зубов / А.Д. Шварц. – М.: Медицина, 1994. – 208 с.
14. Саакян Ш.Х. Применение штифтовых вкладок с эстетическим покрытием при полном разрушении коронковой части зубов: автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: спец. 14.01.22 №Стоматология» / Ш.Х. Саакян. – М., 1984. – 26 с.

Реферат

МЕТОДИКА СОЗДАНИЯ ТРЕХМЕРНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ МОДЕЛИ ЗУБА.

Янишен И.В., Билобров Р.В., Масловский А.С., Кулиш С.А.

Ключевые слова: трехмерная модель, зубо-челюстной сегмент, напряжение, деформация, элементы, фрагменты.

В данной статье представлен детальный анализ методики создания трехмерной модели зуба с учетом напряжений, возникающих в нем. Для каждого расчета описаны полученные результаты нормальных и касательных напряжений за всеми координатными осями, также исследованы эквивалентные напряжения по четырем основным теориям прочности, освещены напряжения и деформации в любой области контакта зуба с искусственными конструкциями, выведены цифровые данные, которые затем возможно анализировать с помощью компьютерной программы, что позволит максимально индивидуализировать подбор оптимальных параметров восстановления разрушенных зубов каждого пациента.

15. Прохоров С.Л. Экспериментальное исследование функциональных свойств литых коронково-корневых вкладок / С.Л. Прохоров // Современная стоматология. – 2006. – № 4. – С. 125-130.
16. Соловьёв М.М. Биомеханические свойства тканей пародонта / М.М. Соловьёв, В.В. Лисенков, И.И. Демидов // Стоматология. – 1997. – Т. 76, № 4. – С. 47-51.
17. Ортопедическая стоматология: Прикладное материаловедение. Учебник для медицинских вузов / Под ред. проф. В.Н.Трезубова. – СПб.: Спец.Лит, 2001. – №3. – 51 с.

References

1. Godovaniy v.o. shtiftovi konstrukcii v ortopedichnij stomatologii / v.o. godovaniy, o.ja. sudova, a.z. pih // novini stomatologii. – 2001. – № 3. – s. 49-54.
2. Demidova i.i. parodont: biomechanicheskie svojstva (chast' 1) / i.i. demidova, v.v. lisenkov // parodontologija. – 2008. – № 4. – s.22-26.
3. Olesova v.n. izuchenie biomehaniki litoj shiftfotvoj vkladki v uslovijah trehmernogo matematicheskogo modelirovaniya / v.n. olesova, o.s. balgurina, i.u. musheev [i dr.] // rossijskij stomatologicheskij zhurnal. – 2002. – № 2. – s.19-21.
4. Loginova n.k. okkluzionnye sily / n.k. loginova, i.e. guseva, i.v. zajceva // stomatologija. – 1999. – t.78, № 6. – s.51-56.
5. Kassaro a. Teoreticheskoe i jeksperimental'noe issledovanie po povodu pereloma v sisteme shiftfovaja vkladka / a. Kassaro, d. Dzhherachi, a. Pitini // klinicheskaja stomatologija. – 2000. – № 2. – s. 26-30.
6. Kostenko e.ja. Matematichnij rozrahunok elementiv fiksacii sucil'no litoi kombinovanoj shiftfotvoj vkladki pri likuvanni zubiv, zrujnovanih nizhche rivnja jasennoho kraju / e.ja. Kostenko, v.i. rad'ko // novini stomatologii. – 2008. – № 3. – s. 54-58.
7. Kostenko e.ja. Ortopedichne likuvannja zubiv, zrujnovanih nizhche rivnja jasen / e.ja. Kostenko, o.v. pavlenko, v.i. rad'ko // zubnoe protezirovanie. – 2008. – № 2. – s. 17-21.
8. Matros-taranec i.n. biomechanicheskie issledovanija v jeksperimental'noj stomatologii / i.n. matros-taranec. – doneck: pkf "bao": tip. Don. Gmu, 1998. – 122 s.
9. Pavlenko a.v. nespecificheskaja obshhaja rezistentnost' organizma pri ispol'zovanii metallicheskih konstrukcij nes'emnyh zubnyh protezov / a.v. pavlenko, a.a. timofeev // sovremennaja stomatologija. – 2004. – № 1. – s. 122-124.
10. Persan' v.s. pidsumki roboti stomatologichnoji sluzhbi ukraїni za 2006-2009 roki / v.s. persan' // dental'ni tehnologii. – specvipusk. – 2010. – s. 58-73.
11. Ritter r.g. vybor shiftfotvoj konstrukcii dlja jesteticheskogo vosstanovlenija frontal'noj grupy zubov / r.g. ritter // panorama ortopedicheskoi stomatologii. – 2007. – № 3. – s. 12-13.
12. Chujko a.n. osobennosti napryazhennno-deformirovannogo sostojanija pri zabojevanijah parodonta / a.n. chujko, je.v. bocharova // stomatolog. – 2000. – № 11. – s. 31-35.
13. Shvarc a.d. biomehanika i okkluzija zubov / a.d. shvarc. – m.: medicina, 1994. – 208 s.
14. Saakjan sh.h. Primenenie shiftfovnyh vkladok s jesteticheskimi pokrytiami pri polnom razrushenii koronkovoj chasti zubov / avtoref. Dis. Na soiskanie nauchnoj stepeni kand. Med. Nauk: spec. 14.01.22 №stomatologija» / sh.h. Saakjan. – m., 1984. – 26 s.
15. Prohorov s.l. jeksperimental'noe issledovanie funkcional'nyh svojstv litnyh koronkovo-kornevyh vkladok / s.l. prohorov // sovremennaja stomatologija. – 2006. – № 4. – s. 125-130.
16. Solov'jov m.m. biomechanicheskie svojstva tkanej parodonta / m.m. solov'jov, v.v. lisenkov, i.i. demidov // stomatologija. – 1997. – t.76, № 4. – s. 47-51.
17. Ortopedicheskaja stomatologija: prikladnoe materialovedenie. Uchebnik dlja medicinskih vuzov / pod red. Prof. V.n.trezubova. – spb.: spec.lit, 2001. – №3. – 51s.

Summary

TECHNIQUE OF CREATING THREE-DIMENSIONAL COMPUTERED MODEL OF TOOTH

Yanishen I.V., Bilobrov R.V., Maslovskii A. S., Kulish S. A.

Key words: three-dimensional computered model, dento-maxillary segment, pressure, deformation, elements, fragments.

The detailed analysis of the technique to create three-dimensional model of tooth taking into account tension arising in it is presented in this article. Each calculation is supported with the findings referring normal and tangent tensions by all coordinate axes, equivalent tension according to four main theories of durability has been also investigated as well as tensions and deformations in any area of tooth contact with artificial structures corroborated with figures, which then may be analyzed by using proper computer program that allows us to individualize the selection of optimal parameters in order to restore decayed teeth.

УДК 616.314-089.23-77

Янішен І.В., Бреславець Н.М.

УДОСКОНАЛЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ В СИСТЕМІ МЕТАЛ-ПОЛІМЕР ШЛЯХОМ РОЗРОБКИ НОВОГО ПОЛІМЕРНОГО ПОКРИВНОГО ЛАКУ «СІНМА-М+V»

Харківський національний медичний університет

В статті надана інформація удосконалення адгезивно-опакерної системи та поліпшення зв'язку в системі метал-полімер, шляхом створення нового матеріалу, що відповідає сучасним вимогам. Визначення оптимальної рецептури та аналіз даних щодо базових властивостей нового матеріалу відповідно до вимог ТУ У 24.4-00481318-061:2008. Комплексна перевірка позитивної характеристики нового вітчизняного лаку покривного «Сінма - М+V» за рахунок ряду досліджень щодо порівняння його фізико-механічних показників із аналогами. Визначення додаткових факторів, що впливають на адгезивну міцність системи «метал – покривний лак – облицювальний полімер».

Ключові слова: ортопедичне лікування металопластмасовими незнімними протезами, лак покривний «Сінма - М+V», адгезивна міцність.

Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної програми Харківського національного медичного університету МОЗ України (чл.-кор. АМН України, проф. В.М. Лісовий), зокрема НДР кафедри ортопедичної стоматології «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицьової ділянки» (№ державної реєстрації 0113U002274, 2013-2015р.р.)

Вступ

Відновлення анатомічної цілісності зубів і безперервності зубних рядів з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів є основною метою ортопедичного лікування хворих.

Сучасні досягнення ортопедичної стоматології значною мірою базуються на використанні нових технологій і розвитку стоматологічного матеріалознавства. Останнім часом, для заміщення дефектів зубів і зубних рядів усе більше застосовуються суцільнолітні металопластмасові й металокерамічні протези, технології виготовлення яких припускають використання опакового покривного лаку [5].

Адгезивно-опакерна система є полімерною композицією, що дозволяє утримувати облицювальні матеріали на металевій поверхні зубного протеза та маскувати колір металу [7, 8, 9].

Огляд вітчизняних та зарубіжних джерел щодо покривних лаків, які використовуються для створення адгезивного шару і утворення тим самим міцного зв'язку між металом та облицювальним матеріалом, не дає повної картини щодо хімічного складу та фізико-механічних характеристик даних матеріалів [3, 4, 10].

Мета дослідження

Поліпшення адгезивного зв'язку в системі метал-полімер, шляхом створення нового вітчизняного матеріалу, що відповідає сучасним вимогам міжнародного стандарту.

Об'єкт і методи дослідження

В якості прототипу нами вибраний вітчизняний покривний лак «ЕДА-03», що має за показання покриття поверхонь металевих конструкцій незнімних зубних протезів перед їх облицюванням пластмасою. Під час створення матеріалу нами були виготовлені та проведені дослідження на 45 зразках за трьома рецептурами.

При визначенні оптимальної рецептури, відповідно до вимог ТУ У 24.4-00481318-061:2008, були отримані дані та проведений порівняльний аналіз показників, що відповідають індикативним властивостям до даного класу матеріалів, а саме: термостійкість рідини, час затвердіння лаку в хвилину, зовнішній вигляд лакової плівки та міцність адгезивного зв'язку, МПа.

На заключному етапі обґрунтування вибору рецептури матеріалу для незнімних конструкцій зубних протезів виконана зовнішня експертиза за токсикологічними показниками.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведений аналіз даних щодо базових властивостей матеріалів, виготовлених відповідно різних варіантів рецептурних композицій дозволив з'ясувати (табл. 1), що «рецептура 3» не відповідає вимогам за показником «час твердіння лаку, хв.» – $(5,4 \pm 0,08)$ хв (згідно ТУ час твердіння повинен бути не більше 3 хв), та показник «міцність адгезивного зв'язку, МПа» – $(3,1 \pm 0,05)$ МПа (згідно ТУ повинно бути не менше 3,5 МПа).

Названа невідповідність рецептури 3 вказує на недосконалі міцнісні якості даної рецептури, отже ми припиняємо подальший лабораторний розгляд цього зразка та клінічне застосування.

Матеріал за «рецептурою 2» також характеризується негативними показниками з часу твердіння лаку та міцності адгезивного зв'язку. Отже цей зразок експериментальної рецептури лаку покривного також виключено з подальшого порівняльного вивчення та клінічного застосування. Матеріал за рецептурою 1 має добрі по-

казники за всіма характеристиками щодо даного типу матеріалів, тобто «час твердіння» складає 3 хв, що цілком відповідає ТУ, показник міцності адгезивного зв'язку лакової плівки з металевою поверхнею складає $7,2 \pm 0,1$ МПа, що згідно ТУ на 3,5 МПа вище за норму та достовірно $P < 0,001$ вище цього показника в рецептурах 2 та 3. Зовнішній вигляд лакової плівки та термостійкість рідини відповідають показникам норми згідно з ТУ.

Таблиця 1
Індикативні властивості матеріалів для ґрунтування незнімних конструкцій зубних протезів, виготовлених відповідно різних рецептур

№ п/п	Індикативні властивості, виміряні на експериментальних зразках лаку покривного для НКЗП (№№ п/п вимог проекту ТУ.У.24.4-00481318-061:2008)	Рецептура 1	Рецептура 2	Рецептура 3
1	Термостійкість рідини (не повинна густіти після нагрівання при температурі $(60 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ і відсутності світла протягом (24 ± 1) г)	Не загустіла	Не загустіла	Не загустіла
2	Час твердіння лаку, хв. (Не більше 3 хв.)	$3,0 \pm 0,02$ хв.	$3,8 \pm 0,08$	$5,4 \pm 0,08$
3	Зовнішній вигляд лакової плівки (Однорідна плівка, що не просвічує метал)	Однорідна плівка, що не просвічує метал	Однорідна плівка, що не просвічує метал	Однорідна плівка, що не просвічує метал
4	Міцність адгезивного зв'язку, МПа (Не менше 3,5 МПа)	$7,2 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,03^{a*}$	$3,1 \pm 0,05^{b*}$

Примітка: * – $P < 0,001$, достовірність відмінностей при порівнянні показників:

P^a – рівень значимості розходжень між показниками по відношенню до рецептури 2;

P^b – рівень значимості розходжень між показниками по відношенню до рецептури 3.

Отже, із трьох авторських рецептур, лише один матеріал, який виготовлений у відповідності з «рецептурою 1» (у подальшому – покривний лак «Сінма - М+V»), за своїми базовими (індикативними) властивостями відповідає нормативним вимогам, що і дозволило нам направити цей матеріал на зовнішню спеціалізовану експертизу. Було отримано «Свідоцтво про державну ре-

єстрацію лікарських засобів і виробів медичного призначення», складено інструкції щодо застосування. Отримано патент України на корисну модель №83560 У [6].

Відповідність фізико-механічних показників нового вітчизняного лаку покривного до вимог ТУ.У.24.4-00481318-061:2008 представлена в таблиці 2.

Таблиця 2
Фізико-механічні показники нового вітчизняного покривного лаку та їх відповідність вимогам

№ п/п	Вид випробувань (№№ п/п вимог проекту ТУ.У.24.4-00481318-061:2008)	Сінма-М+V	Висновок про відповідність
1	Термостійкість рідини (не повинна густіти після нагрівання при температурі $(60 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ і відсутності світла протягом (24 ± 1) г)	Не загустіла	Відповідає ТУ
2	Час твердіння лаку, хв. (Не більше 3 хв.)	3 хв.	Відповідає ТУ
3	Зовнішній вигляд лакової плівки (Однорідна плівка, що не просвічує метал)	Однорідна плівка, що не просвічує метал	Відповідає ТУ
4	Міцність адгезивного зв'язку, МПа (Не менше 3,5 МПа)	$7,2 \pm 0,1$	Відповідає ТУ

Таблиця 3
Порівняльна характеристика фізико-механічних властивостей нового вітчизняного покривного лаку в порівнянні з аналогами

№ п/п	Вид випробувань	лак Сінма М+V	лак Conalor	Лак ЕДА-03
1	Термостійкість рідини	Не загустіла	Не загустіла	Не загустіла
2	Час твердіння лаку, хв.	3 хв.	3 хв.	3 хв.
3	Зовнішній вигляд лакової плівки	Однорідна плівка, що не просвічує метал	Однорідна плівка, що не просвічує метал	Однорідна плівка, що не просвічує метал
4	Міцність адгезивного зв'язку, МПа	$7,2 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,08^*$	$2,0 \pm 0,03^{**}$

Примітка: P^* – достовірність відмінностей при порівнянні показників нового вітчизняного покривного лаку «Сінма - М+V» по відношенню до покривного лаку «Conalor», $P < 0,001$;

P^{**} – достовірність відмінностей при порівнянні показників нового вітчизняного покривного лаку «Сінма - М+V» по відношенню до покривного лаку «ЕДА-03», $P < 0,001$.

Для комплексної перевірки позитивної характеристики нового вітчизняного лаку покривного Сінма-М+V ми провели ряд досліджень щодо порівняння його фізико-механічних показників із аналогами [2].

У якості стандартизуючих обрано нормативні показники відповідно кожній із аналізованих властивостей (табл. 3).

Також слід зазначити, що на адгезивну міцність системи «метал – покривний лак – полі-

мер» одночасно впливає велика кількість різних факторів. Значний вплив на адгезивні властивості між металом та полімером оказує як підготовка поверхні металу, так і природа цих сполучень [5]. Хімічні добавки, що застосовані в новому покривному лаці «Сінма - М+V» забезпечують поліпшену адгезію та знижують внутрішні напруження. Вивчення впливу температурних параметрів отвердіння на міцнісні властивості адгезивного шару вказує на необхідність застосування температурного режиму рівного температури в межах 170°C, що забезпечує енергетично вигідне розташування макроланцюгів як на поверхні субстрату, так і в сполучі покривний лак – полімер. Поряд з температурними параметрами особливий вплив має і товщина адгезивного шару. Вивчення впливу пошарового нанесення ґрунтів показало, що кращими властивостями володіє шар, отриманий при дворазовому нанесенні ґрунту.

Висновки

У цілому, слід зазначити, що розроблений новий вітчизняний покривний лак «Сінма - М+V» для незнімних конструкцій за фізико-механічними властивостями у повній мірі відповідає вимогам до цього класу стоматологічних матеріалів; порівняльна характеристика показала, що новий вітчизняний покривний лак на «Сінма - М+V» за усіма показниками перевищує існуючі аналоги, та має показник міцності адгезивного зв'язку лакової плівки з металевими поверхнями рівний $7,2 \pm 0,1$ МПа, який є достовірно ($P < 0,001$) вищим ніж ($2,0 \pm 0,03$ МПа) у лака «ЕДА-03», що був обраний за прототип нашого матеріалу.

Перспективи подальших досліджень

Створення та устороннє доклінічне дослідження матеріалів для незнімних конструкцій зубних протезів є запорукою якісного лікування.

Література

1. Борунов А. С. Повышение эффективности изготовления несъемных зубных протезов с применением электроэрозийной обработки : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / А. С. Борунов. - Минск, 2008. - 20 с.
2. Бреславец Н. Н. Оценка физико-механических свойств лака покрывного «Синма-М+V» в сравнении с отечественными и зарубежными аналогами / Н. Н. Бреславец // Актуальные вопросы и перспективы развития стоматологии: материалы конференции с международным участием, 11 мая 2011. Харьков: ХНМУ. - С. 29.

3. Колер В. Технічні аспекти застосування системи новітніх матеріалів. Частина 1. / В. Колер // Новини стоматології, - 1997. - № 1. - С. 24-32.
4. Колер В. Технічні аспекти застосування системи новітніх матеріалів. Частина 2 / В. Колер // Новини стоматології. - 1997. - № 2. - С. 24-28.
5. Ліштвa В.Г. Косметичні та ортопедичні аспекти лікування пацієнтів із дефектами зубних рядів незнімними конструкціями протезів : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / В.Г. Ліштвa. - Полтава, 2010. - 18 с.
6. Пат. № 83560 U, UA; Лак «Сінма - М+V» для покриття поверхонь металевих конструкцій зубних протезів» Бреславец Н.М., Голік В.П., Бережна О.О., Довгопол Ю.І., Черняев С.В. від 10.09.2013, Бюл. № 17.
7. Janda R. Spark erosion as a metal-resin bonding system / R. Janda, J.-F. Roulet, M. Latta, G. Damerau // Dental Materials. - 2007. - Vol. 23, issue 2. - P 193-197.
8. Ohkubo C. Shear bond strengths of poly(methyl methacrylate) to cast ti-tanium and cobalt chromium frameworks using five primers / C. Ohkubo, I. Watanabe, T. Hosoi, T. Okabe // J. Prosthet. Dent. - 2000. - Vol. 83. - P. 50-57.
9. Shimoe S. Comparative strength of metal-ceramic and metal-composite bonds after extended thermocycling / S. Shimoe, N. Tanoue, H. Yanagida [et al.] // J. Oral Rehabil. - 2004. - Vol. 31. - P. 689-694.
10. Tanaka T. 4-META opaque resin-a new resin strongly adhesive to nickel-chromium alloy / T. Tanaka, K. Nagata, M. Takeyama [et al.] // J. Dent. Res. - 1981. - Vol. 60. - P. 1697-1706.

References

1. Borunov A. S. Povyshenie jeffektivnosti izgotovlenija nesjemnyh zubnyh protezov s primeneniem jelektroerozionnoj obrabotki : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk: spec. 14.01.22 «Sтомatologija» / A. S. Borunov. - Minsk, 2008. - 20 s.
2. Breslavets N. N. Ocenka fiziko-mehaničeskix svojstv laka pokryvnogo «Sinma-M+V» v sravnenii s otečestvennyimi i zarubežnymi analogami / N. N. Breslavets // Aktual'nye voprosy i perspektivy razvitiya stomatologii: materialy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, 11 maja 2011. Har'kov: HNMU. - S. 29.
3. Koler V. Tehnichni aspekti zastosuвання системи novitnih materialiv. Chastina 1. / V. Koler // Novini stomatologii, - 1997. - № 1. - S. 24-32.
4. Koler V. Tehnichni aspekti zastosuвання системи novitnih materialiv. Chastina 2 / V. Koler // Novini stomatologii. - 1997. - № 2. - S. 24-28.
5. Lishtva V.G. Kosmetichni ta ortopedichni aspekti likuvannya pacijentiv iz defektami zubnyh rjadiv neznimnymi konstrukcijami proteziv : avtoref. dis. na soiskanie uchenoj stepeni kand. med. nauk: spec. 14.01.22 «Cтомatologija» / V.G. Lishtva. - Poltava, 2010. - 18 s.
6. Pat. № 83560 U, UA; Lak «Sinma - M+V» dlja pokrittja poverhon' metalivih konstrukcij zubnyh proteziv» Breslavets N.M., Golik V.P., Berezhna O.O., Dovgopol Ju.I., Chernjaev S.V. vid 10.09.2013, Bjul. № 17.
7. Janda R. Spark erosion as a metal-resin bonding system / R. Janda, J.-F. Roulet, M. Latta, G. Damerau // Dental Materials. - 2007. - Vol. 23, issue 2. - P 193-197.
8. Ohkubo C. Shear bond strengths of poly(methyl methacrylate) to cast ti-tanium and cobalt chromium frameworks using five primers / C. Ohkubo, I. Watanabe, T. Hosoi, T. Okabe // J. Prosthet. Dent. - 2000. - Vol. 83. - P. 50-57.
9. Shimoe S. Comparative strength of metal-ceramic and metal-composite bonds after extended thermocycling / S. Shimoe, N. Tanoue, H. Yanagida [et al.] // J. Oral Rehabil. - 2004. - Vol. 31. - P. 689-694.
10. Tanaka T. 4-META opaque resin-a new resin strongly adhesive to nickel-chromium alloy / T. Tanaka, K. Nagata, M. Takeyama [et al.] // J. Dent. Res. - 1981. - Vol. 60. - P. 1697-1706.

Реферат

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СВЯЗИ В СИСТЕМЕ МЕТАЛЛ-ПОЛИМЕР ПУТЕМ РАЗРАБОТКИ НОВОГО ПОЛИМЕРНОГО ПОКРЫВНОГО ЛАКА «Синма - М+V»

Янишен И.В., Бреславец Н.Н.

Ключевые слова: ортопедическое лечение металлопластмассовыми несъемными протезами, лак покрывной «Синма - М+V», адгезивная прочность.

В статье представлена информация усовершенствования адгезивно-опакерной системы и улучшения связи в системе металл-полимер путем создания нового материала, отвечающего современным требованиям. Определение оптимальной рецептуры и анализ данных о базовых свойствах нового материала в соответствии с требованиями ТУ У 24.4-00481318-061: 2008. Комплексная проверка положительной характеристики нового лака покрывного «Синма - М+V» за счет ряда исследований по сравнению его физико-механических показателей с аналогами. Определение дополнительных факторов, влияющих на адгезивную прочность системы «металл - покрывной лак - облицовочный полимер».

Summary

THE IMPROVEMENT OF BONDING IN METAL-POLYMER SYSTEM BY DEVELOPING NEW POLYMER COATING VARNISH «Sinma-M+V»

Yanishen I.V., Breslavets N.M.

Key words: orthopedic treatment with metal-fused-in-plastic fixed dentures, coating varnish «Sinma-M+V», adhesive strength.

This paper describes the information on the improvement of polymeric adhesive-opaque system and bonding in metal-fused-in-polymer system by creating a new material which could meet up-to-date requirements. We determined an optimum composition and the analysis of data on basic properties of this new material according to requirements of TU U 24.4-00481318-061: 2008. Comprehensive verification of the positive characteristic of new domestic coating varnish "Sinma - M+V" due to a series of the studies demonstrated better properties compared with physical and mechanical indicators of analogues. We also found out some additional factors influencing the adhesive durability of the system "metal - coating varnish - facing polymer".

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

УДК 616.89-008.454-055.5/.7:159.9

Аймедов К.В., Волощук Д.А.

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ У РОДИЧІВ ХВОРИХ НА СУДИННУ ДЕМЕНЦІЮ

Одеський національний медичний університет МОЗ України

У представленій статті розкрито актуальність проблеми супроводження хворих на судинну деменцію та їх родичів. Автори наводять дані власного дослідження, де представлено особливості порушень психоемоційного стану у родичів хворих на судинну деменцію, у котрих спостерігалась менша виразність емоцій позитивного полюсу при переважанні негативних емоційних переживань. Високий рівень тривоги проявлявся в підвищеній схильності до переживань. Відмічались достатньо високі показники за рівнем астенії, зниження активності та мотивації.

Ключові слова: судинна деменція, родичі хворих, рівень тривоги, суб'єктивна шкала астенії, особливості психоемоційного стану.

Робота є фрагментом планової науково-дослідницької теми кафедри соціальної допомоги, загальної та медичної психології Одеського національного медичного університету «Соціально-психологічні, клінічні аспекти психічних та поведінкових розладів: діагностика, терапія, профілактика», № державної реєстрації 0113U001633.

Вступ

Актуальність досліджень різноманітних аспектів судинної деменції (СД) обумовлена низкою медичних та соціальних причин. Одним із основних факторів, що привертає увагу до проблеми СД, є тенденція до невідпинного зростання частки осіб похилого віку в населенні економічно розвинених та більшості країн [1, 4]. Очікувана тривалість життя постійно збільшується майже в кожній країні світу. Всесвітня організація Охорони здоров'я підрахувала, що до 2020 року на Землі буде жити понад 1 млрд. людей старше 60 років. Відповідно до нашого сьогоденного рівня знань можна припустити, що це неминуче призведе до збільшення кількості людей, що страждають деменцією.

Не дивлячись на те, що в сучасній медичній літературі багато публікацій присвячено насамперед морфологічним, терапевтичним, параклінічним аспектам СД, дуже мало уваги приділяється проблемі поєднаності СД з іншими, перш за все соматичними, хворобами [2]. СД є соматично обтяженою патологією, так як у переважній більшості випадків розвивається на тлі патогенетичного захворювання (гіпертонічна хвороба, церебральний атеросклероз, цукровий діабет), про що свідчать численні публікації [3, 7].

Деменція є однією з найбільш актуальних проблем сучасної неврології і психіатрії. Важливість даної проблеми обумовлена декількома факторами. Насамперед, це значне зростання числа осіб похилого та старечого віку, серед яких поширеність деменції особливо велика. Деменція – це порушення когнітивних функцій, які викликають дезадаптацію пацієнта в повсякденному житті, що призводить до істотного зниження її якості [6, 8]. Смертність серед пацієнтів з деменцією достовірно вище, ніж середньостатистична смертність

серед осіб похилого віку [1, 5]. Важливо підкреслити, що соціально-економічний та емоційний тягар деменції лягає не тільки на самих пацієнтів, але й на їхніх родичів, найближче і більш віддалене оточення і на все суспільство в цілому.

Мета дослідження

Метою роботи було дослідження особливостей порушень психоемоційного стану у родичів хворих на судинну деменцію.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводилось на базі «Одеського обласного медичного центру психічного здоров'я», у його ході було обстежено 128 хворих на судинну деменцію та 235 їх родичів.

Критеріями включення в дослідження стали такі вимоги:

Хворі:

- мали встановлений діагноз судинної деменції (F 01);
- не мали тяжких супутніх соматичних захворювань;
- входили до вікової групи 49-94 років.

Родичі:

- які дали письмову згоду на участь у дослідженні себе та хворого родича
- прочитали та усвідомлювали дані, наведені в інформованій згоді, а також розуміли та виконували інструкції використаних у дослідженні психологічних методик та тестів.

Критерії виключення з дослідження наведені нижче:

Хворі:

- мали інший супутній соматичний діагноз;
- не входили до вказаної вікової групи.

Родичі:

- які не дали письмову згоду на участь у дослідженні себе чи хворого родича.

Серед загальної кількості обстежених до участі у подальшій роботі було відібрано 106 хворих на судинну деменцію, які склали Гр. 1 та 163 ро-

дича – Гр. 2.

Розподіл хворих на судинну деменцію за віком та статтю наведено у таблиці 1.

Таблиця 1
Розподіл досліджених з Гр1 за віком та статтю

Вік хворих (%)*	
похилий вік (61-75)	43 (40,56)
старечий вік (76-90)	57 (53,77)
довгожителі (91 та більше)	6 (5,66)
Стать хворих (%)	
Чоловіча	45 (42,45)
Жіноча	61 (57,55)

Примітка: * – розподіл здійснено за віковою класифікацією ВООЗ від 2012 р.

За даними, наведеними у таблиці 1, основна кількість досліджених Гр.1 входили до похилої та старечої вікових груп, відповідно 39,62% та 53,77%. Один хворий увійшов до групи середнього віку та 5,66% склали довгожителі.

Як вже зазначалося Гр.2 склали родичі хворих. Серед них у дослідженні прийняли участь чоловіки або жінки хворих, та їх діти.

Методи дослідження були наступні: соціально-демографічний – був використаний для вивчення наступних характеристик обстежених: вік, стать, рівень освіти, сімейний стан, рівень матеріального достатку, професійна належність; клініко-анамнестичний включав збір анамнезу, клінічне інтерв'ю з хворим та його близькими, спостере-

ження; в групі хворих на судинну деменцію було проведено скринінг легких когнітивних проявів за допомогою Монреальської шкали когнітивної оцінки (МОСО).

Для визначення психоемоційних особливостей родичів хворих на судинну деменцію було застосовано низку психодіагностичних методик: Самооцінка емоційного стану (Н. О. Марута, 2001), шкала Гамільтона (HDRS) для оцінки депресії, суб'єктивна шкала оцінки астенії (MFI-20),.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати, отримані за методикою «Самооцінка емоційного стану», наведено в табл. 2.

Таблиця 2.
Самооцінка емоційного стану

Емоції	Г1 (р) (n=76)	Г2 (р) (n=87)
Задоволення	1,9*	1,2
Радість	1,8	1,3
Захоплення	1,4	1,2
Упевненість	2,1	1,6
Гордість	2,1*	1,4
Довіра	2,5*	1,7
Симпатія	2,4	2,1
Розчулення	1,4	1,2
Ніжність	1,8	1,4
Самовдоволення	2,1*	1,5
Злорадність	1,4	1,9
Відчуття полегшення	1,5	1,3
Задоволеність собою	2,2*	1,5
Відчуття безпеки	2,2*	1,2
Передчуття	2,4	2,1
Цікавість	2,5	1,6
Здивування	1,6	1,3
Байдужість	1,9	2,1
Незадоволення	2,1	3,1*
Печаль	1,7	2,8*
Відчай	1,4	2,2
Засмучення	1,3	3,4*
Тривога	1,6	2,6*
Образа	1,3	2,6*
Страх	2,1	2,8
Жалість	2,9	3,1
Співчуття	2,5	2,2
Досада	2,4	2,8
Гнів	1,6	2,0
Обурення	1,8	2,4
Ненавість	1,7	2,1
Неприязнь	1,6	2,2*
Злість	1,5	2,1*
Сум	1,8	2,2
Нудьга	1,6	2,3

Продовження таблиці 2

Сором	1,7	2,1
Презирство	1,3	1,8
Огида	2,0	2,7*
Незадоволеність собою	2,3	2,9

Примітка: * – різниця між групами є достовірною, $p \leq 0,05$.

За даними таблиці 2, в обох групах дослідження спостерігалась менша виразність емоцій позитивного полюсу при переважанні негативних емоційних переживань. При цьому, достовірно гірший емоційний стан відмічався в Г2 (р) у порівнянні з Г1 (р). Так достовірно більший середній

бал досліджувані Г2 (р) мали за наступними показниками: «незадоволення», «печаль», «засмучення», «тривога», «образ», «неприятель», «злість» та «огида» ($p \leq 0,05$).

Далі вивчали рівень тривоги та депресії в групах Г1 (р) та Г2 (р) (табл. 3).

Таблиця 3.
Шкала Гамільтона для оцінки тривоги та депресії (HARS, HDRS)

Рівень вираженості показника	Г1 (р) (n=76)		Г2 (р) (n=87)	
	абс.	%	абс.	%
Рівень тривоги (шкала HARS)				
Низький	20	26,32	9	10,34*
Середній	49	64,47	45	51,73
Високий	7	9,21	33	37,93*
Рівень депресії (шкала HDRS)				
Низький	29	38,16*	25	28,74
Середній	44	57,89	55	63,21
Високий	3	3,95	7	8,05

Примітка: * – різниця між групами є достовірною, $p \leq 0,05$.

За даними таблиці 3, достовірно більша кількість осіб Г1 (р) мали нормативні показники за рівнем тривоги 90,79%. В Г2 (р) 37,93% досліджених відрізнялись високим рівнем тривоги, що було достовірно частіше, ніж в групі Г1 (р) ($p \leq 0,05$). Високий рівень тривоги проявляється в підвищеній схильності до переживань. Досліджені відчували стан несвідомого страху, невизначене відчуттям загрози, часто сприймали нейтральні події як несприятливі і небезпечні. Також особи з високим рівнем тривоги відмічали схильність до настороженості і пригніченого настрою, у них виникали труднощі у контактах з навколишнім світом, який представлявся їм лякаючим і ворожим, розвивалась занижена самооцінка і тенденція до песимістичного ставлення до життя.

Схожі тенденції спостерігались в групах щодо рівня депресії: низький рівень депресії достовірно частіше зустрічався у родичів пацієнтів Г1 ($p \leq 0,05$). Переважна більшість осіб Г2 (р) достовірно частіше, у порівнянні з Г1 (р) ($p \leq 0,05$), мали високий або середній рівень депресії (71,26%). Досліджені, які відрізнялись високим рівнем депресії, більшість часу мали пригнічений настрій, відмічали ангедонію, відсутність апетиту, порушення сну, психомоторне збудження або загальмованість, стомлюваність, порушення концентрації уваги, нерішучість.

Власна оцінка родичами хворих на судинну деменцію наявності астенічних проявів наведена в таблиці 4.

Таблиця 4.
Суб'єктивна шкала оцінки астенії (MFI-20)

Шкали	Г1 (р) (n=76)	Г2 (р) (n=87)
	середній бал	середній бал
Загальна астенія	15,7	18,2*
Знижена активність	11,4	13,6*
Зниження мотивації	15,8	17,3
Фізична астенія	12,2	13,8
Психічна астенія	15,3	17,1

Примітка: * – різниця між групами є достовірною, $p \leq 0,05$.

В обох групах досліджених відмічались достатньо високі показники за рівнем астенії, зниження активності та мотивації. При цьому, середній бал за шкалами: «загальна астенія» та «знижена активність» був достовірно вищим у осіб Г2 (р) у порівнянні з дослідженими Г1 (р). У досліджених найпоширенішою скаргою була втомленість. Поряд з підвищеною стомлюваністю і виснаженням вони відмічали такі прояви, як дратівлива слабкість, гіперестезія, вегетативні порушення, розлади сну (труднощі засинання, поверхневий сон). Клінічна типологія астенічних розладів визначалась її двома варіантами: гіперстенічною

астенією, яка характеризувалась високою збудливістю сенсорного сприйняття з підвищеною сприйнятливостю нейтральних в нормі зовнішніх подразників (непереносимістю звуків, світла і т. д.), збудливістю, підвищеною роздратованістю, порушеннями сну та ін.; та гіпостенічною астенією, основними елементами якої є зниження порогу збудливості і сприйнятливості до зовнішніх стимулів з млявістю, підвищеною слабкістю, денною сонливістю.

Сам симптомокомплекс астенічного стану як патологічного виснаження після нормальної активності, зниження енергії при вирішенні завдань,

що вимагають зусилля і уваги, або генералізованого зниження здатності до дії, складається з трьох складових:

- Прояви власне астенії;
- Розлади, зумовлені лежачим в основі астенії патологічним станом;
- Порушення, викликані реакцією особистості на хворобу.

Друга складова астенічного розладу, а саме патологічні стани, які лежать в її основі, і є тією головною ознакою, з урахуванням якої пропонується сучасна класифікація астенічних станів. Органічна астенія, частка якої у всіх астенічних станах оцінюється в 45%, розвивається на тлі хронічних, часто прогресуючих органічних (неврологічних), психічних і соматичних захворювань. До них відносяться інфекційні, ендокринні, гематологічні, неопластичні, гепатологічні, неврологічні, психічні (насамперед шизофренія, зловживання психоактивними речовинами) та інші хвороби. На відміну від органічної, функціональна (реактивна) астенія, складова 55% у загальній структурі астенії, характеризується насамперед принциповою оборотністю, так як виникає слідом або в якості компонента обмежених у часі або курабельних патологічних станів. До їх числа відносяться гостра астенія, що виникає як реакція на гострий стрес або значні перевантаження на роботі; хронічна астенія, що з'являється після пологів (післяпологова астенія), перенесених інфекцій (постінфекційна астенія) або в структурі синдрому відміни, кахексії та ін.

Висновки

1. В ході представленої роботи було досліджено особливості порушень психоемоційного стану у родичів хворих на судинну деменцію. Розглядаючи критерії самооцінки сімейного стану, в обох групах дослідження спостерігалась менша виразність емоцій позитивного полюсу при переважанні негативних емоційних переживань, достовірно більший середній бал досліджуваним Г2 (р) мали за наступними показниками: «незадоволення», «печаль», «засмучення», «тривога», «образ», «неприятність», «злість» та «огиди» ($p \leq 0,05$).

2. За даними, отриманими під час дослідження рівню тривоги та депресії, достовірно більша кількість осіб Г1 (р) мали нормативні показники за рівнем тривоги 90,79%. В Г2 (р) 37,93% досліджених відрізнялись високим рівнем тривоги, що було достовірно частіше, ніж в групі Г1 (р) ($p \leq 0,05$). Високий рівень тривоги проявляється в підвищеній схильності до переживань.

3. Оцінка суб'єктивної шкали астенії показала, що в обох групах досліджених відмічались достатньо високі показники за рівнем астенії, зниження активності та мотивації. При цьому, середній бал за шкалами: «загальна астенія» та «знижена активність» був достовірно вищим у осіб Г2 (р) у порівнянні з дослідженими Г1 (р).

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується на основі системного підходу вивчити закономірності формування дезадаптації у родичів хворих на судинну деменцію та розробити комплексну систему її психокорекції шляхом формування адекватної мотивації догляду за хворим судинною деменцією та впровадити згадану систему у клінічну практику.

Література

1. Аймедов К.В. Роль екзогенних факторів у структурі ендогенних депресій / К.В. Аймедов // Науково-практичний журнал «Архів психіатрії». – 2015. – Т. 21, № 1 (80). – С. 124-126.
2. Власенко А. Г. Нейровизуализация в дифференциальной диагностике деменций / А. Г. Власенко, С. Н. Иллариошкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – № 6, Т. 112. – С. 86-90.
3. Медична психологія: навч. посіб. / Н. Г. Пшук, М. В. Маркова, А. І. Кондратюк, Л. В. Стукан. – Вінниця, 2010. – 135 с.
4. Пинчук И.Я. В помощь семьям больных болезнью Альцгеймера: метод. рекомендации / И.Я. Пинчук, В. Г. Черкасов. – М., 2007. – С. 45-62.
5. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие / Д. Я. Райгородский. – Самара: «Бахрах-М», 2002. – 672 с.
6. Решетова Т.В. Психологическая помощь пациенту с деменцией и его семье / Т.В. Решетова // Сборник трудов научно-практической конф. «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии» / Под ред. проф. Арьева А.Л. – СПб., 2011. – С.227-230.
7. De Luca J. Confabulation in dementia: Constantly compensating memory systems. / J. De Luca // Neuro-Psychoanalysis. – 2007. – № 19. – P. 25-27.
8. Skoog I. Clinical trials for primary prevention in dementia / I. Skoog, D. Gustafson // Dementia therapeutic research / K. Rockwood, S. Gauthier. – London, New York: Taylor a Francis, 2006. – P. 189-212.

References

1. Ajmedov K.V. Rol' ekzogenih faktoriv u strukturni endogennih depresij / K.V. Ajmedov // Naukovo-praktichnij zhurnal «Arhiv psichiatrii». – 2015. – T. 21, № 1 (80). – S. 124-126.
2. Vlasenko A. G. Nejrovizualizacija v differencial'noj diagnostike demencij / A. G. Vlasenko, S. N. Illarioshkin // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. – 2012. – № 6, T. 112. – S. 86-90.
3. Medichna psihologija: navch. posib. / N. G. Pshuk, M. V. Markova, A. I. Kondratjuk, L. V. Stukan. – Vinnicja, 2010. – 135 s.
4. Pinchuk I.Ja. V pomoshh' sem'jam bol'nyh bolezni'ju Al'cgejmira: metod. rekomendacii / I.Ja. Pinchuk, V. G. Cherkasov. – M., 2007. – S. 45-62.
5. Rajgorodskij D. Ja. Prakticheskaja psihodiagnostika. Metodiki i testy. Uchebnoe posobie / D. Ja. Rajgorodskij. – Samara: «Bahrah-M», 2002. – 672 s.
6. Reshetova T.V. Psihologicheskaja pomoshh' pacijentu s demenciej i ego sem'e / T.V. Reshetova // Sbornik trudov nauchno-prakticheskoi. konf. «Aktual'nye problemy gerontologii i geriatrii» / Pod red. prof. Ar'eva A.L. – SPb., 2011. – S.227-230.
7. De Luca J. Confabulation in dementia: Constantly compensating memory systems. / J. De Luca // Neuro-Psychoanalysis. – 2007. – № 19. – P. 25-27.
8. Skoog I. Clinical trials for primary prevention in dementia / I. Skoog, D. Gustafson // Dementia therapeutic research / K. Rockwood, S. Gauthier. – London, New York: Taylor a Francis, 2006. – P. 189-212.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У РОДСТВЕННИКОВ БОЛЬНЫХ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ

Аймедов К.В., Волощук Д.А.

Ключевые слова: сосудистая деменция, родственники больных, уровень тревоги, субъективная шкала астении, особенности психоэмоционального состояния.

В представленной статье раскрыта актуальность проблемы сопровождения больных сосудистой деменцией и их родственников. Авторы приводят данные собственного исследования, где представлены особенности нарушений психоэмоционального состояния у родственников больных сосудистой деменцией, у которых наблюдалась меньшая выраженность эмоций положительного полюса при преобладании негативных эмоциональных переживаний. Высокий уровень тревоги проявлялся в повышенной склонности к переживаниям. Отмечались достаточно высокие показатели по уровню астении, снижение активности и мотивации.

Summary

CHARACTERISTICS OF PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS IN RELATIVES OF PATIENTS WITH VASCULAR DEMENTIA

Aymedov K. V., Voloshchuk D. A.

Key words: vascular dementia, patients' relatives, anxiety level, subjective fatigue scale, psycho-emotional state.

This article throws light upon the necessity to provide the support to patients with vascular dementia and their relatives. The authors present their own findings regarding the psycho-emotional state of the patients' relatives, who demonstrated prevalence of negative emotions over positive ones. Increased anxiety was manifested by increased tendency to worrying. Rather high rates on asthenia decrease in the activity and motivations were observed as well.

УДК: 616.89-008.441/45-036.4-05:57.034

Бойко Д.І.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ІЗ АУТОАГРЕСИВНОЮ ПОВЕДІНКОЮ ПРИ ПЕРШОМУ ПСИХОТИЧНОМУ ЕПІЗОДІ З УРАХУВАННЯМ БІОЛОГІЧНИХ РИТМІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

До категорії першого психотичного епізоду відносять хворих, у яких вперше розвинулась психотична симптоматика та котрі раніше не перебували на диспансерному обліку. Важливим аспектом вивчення першого психотичного епізоду є дослідження аутоагресивної поведінки. В той же час, недостатньо вивченим наданий час є питання впливу біологічних ритмів на розвиток першого психотичного епізоду та аутоагресивної поведінки при ньому. Метою даного дослідження було провести клінічну характеристику пацієнтів з аутоагресивною поведінкою при первинному психотичному епізоді з урахуванням впливу біологічних ритмів. Дослідження базувалось на обстеженні 102 пацієнтів із аутоагресивною поведінкою при першому психотичному епізоді за шкалами PANNS та BPRS, шкалою Любанн-Плоцця, анкетною Естберга. За шкалою Любанн-Плоцця для визначення ступеню суїцидального ризику було отримано наступні дані: 15 пацієнтів (14,7%) мали дуже високий тестовий показник, 39 (38,2%) – високий тестовий показник, 41 (40,2%) – середній, а 7 (6,9%) – знижений тестовий показник. За шкалою PANNS серед досліджуваних, що мали дуже високий та високий тестові показники суїцидального ризику, переважали позитивні симптоми, у пацієнтів із середнім тестовим показником переважали негативні симптоми, а у пацієнтів із зниженим показником – загальні психопатологічні симптоми. За шкалою BPRS у групі із дуже високим та високим ризиком суїциду у більшості пацієнтів переважав показник «збудження-напруженість», в групі з середнім показником суїцидального ризику у більшості пацієнтів переважали «апатія-загальмованість», у групі зі зниженим показником ризику суїциду – «порушення мислення». За анкетною Естберга у пацієнтів з дуже високим показником суїцидального ризику переважав чітко виражений вечірній тип працездатності, у групі з високим суїцидальним ризиком – слабо виражений вечірній тип, у групах із середнім та зниженим показником суїцидального ризику переважав індивідуальний тип. Отже, що рівень суїцидального ризику у досліджуваних пацієнтів пов'язаний із переважанням певних груп симптомів та залежить від біоритмологічних особливостей даної категорії хворих. Виходячи з цього, детальне вивчення впливу біологічних ритмів на формування аутоагресивної поведінки при першому психотичному епізоді є перспективним напрямком для покращення діагностичних, лікувальних та реабілітаційно-профілактичних заходів у даних пацієнтів.

Ключові слова: перший психотичний епізод, аутоагресивна поведінка, біологічні ритми.

Стаття є фрагментом науково-дослідної теми «Клініко-психопатологічні дослідження та оптимізація лікувальних і реабілітаційно-профілактичних заходів за умов різних психічних розладів з урахуванням геліометеофакторів та біологічних ритмів» (№ державної реєстрації 0115U000839).

До категорії першого психотичного епізоду відносять хворих, у яких вперше розвинулась психотична симптоматика та котрі раніше не перебували на диспансерному обліку. Перший психотичний епізод може бути дебютом різних нозологічних форм психічних захворювань: шизофренії, шизоафективного розладу, органічних, судинних, інтоксикаційних психозів, може входити до складу депресивних і маніакальних фаз біполярного афективного розладу [1,2,3]. Необхідність раннього втручання обумовлена тим, що супутні першому психотичному епізоду депресивні розлади, наркотична залежність та особистісні дисфункції суттєво погіршують прогноз. В сучасних умовах все частіше обговорюються проблеми діагностики продромальних станів. Потенційною перевагою втручання на продромальній стадії психозу є попередження нейротоксичності та соціотоксичності, що дозволяє послабити прогресування захворювання, зменшити страждання пацієнта і його оточення [4,5].

Важливим аспектом вивчення першого психотичного епізоду є дослідження аутоагресивної поведінки. Серед сучасних медичних досліджень

аутоагресивної поведінки існує два основних напрямки, розвиток яких відбувається «паралельно» по відношенню один до одного, це епідеміологічний та клініко-експериментальний методи. Епідеміологічний метод вивчення дозволяє вивчити загальнопопуляційні показники різних видів аутоагресивної поведінки та соціальні критерії, що формують групи ризику її формування, отже ці дані в першу чергу дозволяють розробляти профілактичні антисуїцидальні заходи в масштабах суспільства. Клініко-експериментальний метод вивчення аутоагресивної поведінки дозволяє вивчити закономірності її генезу та розвитку (патобіологічні, патопсихологічні та психопатологічні) направлені на індивідуалізоване застосування. Однак, не зважаючи на численні дослідження в сфері суїцидології, на даний час не визначені об'єктивовані критерії індивідуалізованої оцінки вірогідності формування аутоагресивної поведінки та суїцидального ризику. Відсутність подібних специфічних маркерів аутоагресивної поведінки пов'язана з наступним тезисом: сучасні дослідники вивчають аутоагресію переважно в якості психопатологічного феномена, не враховуючи його

біологічну основу – природній закономірний механізм індивідуального самознищення [6,7,8].

Недостатньо вивченим на даний час є питання впливу біологічних ритмів на розвиток першого психотичного епізоду та аутоагресивної поведінки при ньому. Біоритмологічна парадигма в психіатрії одночасно поєднує клініко-феноменологічні та доказові принципи клініко-експериментального дослідження, створюючи єдину часово-просторову модель певного психічного явища, зокрема патологічного процесу, з урахуванням зовнішніх природних впливів та ритмологічної саморегуляції. Стан біологічної ритміки у хворих на різну патологію, в тому числі, й психічні розлади, досить активно досліджувався, причому сучасні хрономедичні дослідження свідчать про те, що різноманітні патологічні процеси в організмі людини супроводжуються явищами десинхронізації, а сама біоритмологічна дезадаптація є однією з причин розвитку виражених патологічних змін. Встановлено, що існують тісні і багатовекторні взаємозв'язки між медикобіологічними явищами та біоритмологічними особливостями психічно хворих [9,10].

Метою даного дослідження було провести клінічну характеристику пацієнтів з аутоагресивною поведінкою при первинному психотичному епізоді з урахуванням впливу біологічних ритмів.

Дослідження проводилось на базі Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О.Ф. Мальцева і базувалось на обстеженні 102 пацієнтів із аутоагресивною поведінкою при першому психотичному епізоді. Обстеження проводилось із використанням психопатологічного методу дослідження, клінічного динамічного спостереження за хворим, оцінки психічного статусу. Характеристика клінічних проявів першого психотичного епізоду проводилась за шкалами PANNS та BPRS, ступінь ризику суїциду – за шкалою Любанн-Плоцца, характеристика біологічних ритмів – за анкету Естберга.

Серед досліджуваних пацієнтів була 71 жінка (69,6%) та 31 чоловік (30,4%). За віком досліджувані хворі розподілились наступним чином: у категорії від 16 до 30 років – 79 пацієнтів (77,5%), від 31 до 40 років – 16 хворих (15,7%), старші за 40 років – 7 пацієнтів (6,8%).

В результаті дослідження за шкалою Любанн-Плоцца для визначення ступеню суїцидального ризику було отримано наступні дані: 15 пацієнтів (14,7%) мали дуже високий тестовий показник (більше 14 балів), 39 (38,2%) – високий тестовий показник (11-13 балів), 41 (40,2%) – середній (7-10 балів), а 7 (6,9%) – знижений тестовий показник (4-6 балів).

За шкалою PANSS був проведений аналіз за субшкалами позитивних, негативних та загальних психопатологічних симптомів, що дало змогу зробити висновки: у групі пацієнтів з дуже високим

тестовим показником суїцидального ризику у 9 пацієнтів (60,0%) переважали позитивні симптоми ($90,3 \pm 0,64$ балів), у 4 (26,75%) – негативні симптоми ($88,4 \pm 0,47$ балів), у 3 (13,3%) – загальні симптоми ($79,3 \pm 0,67$ балів); у групі хворих з високим тестовим показником ризику суїциду у 27 хворих (69,2%) переважали позитивні симптоми ($87,2 \pm 0,59$ балів), у 9 (23,5%) – негативні симптоми ($85,7 \pm 0,37$ балів), у 3 (7,7%) – загальні симптоми ($82,6 \pm 0,46$ балів); у групі із середнім тестовим показником суїцидального ризику у 12 досліджуваних (29,3%) переважали позитивні симптоми ($84,7 \pm 0,61$ бал), у 22 (53,7%) – негативні симптоми ($89,6 \pm 0,49$ балів), у 7 (17,0%) – загальні симптоми ($82,3 \pm 0,61$ бал); у групі пацієнтів із зниженим тестовим показником ризику суїцидальної поведінки у 2 хворих (28,6%) переважали позитивні симптоми ($69,3 \pm 0,36$ балів), у 1 (14,3%) – негативні симптоми ($71,3 \pm 0,41$ бал), у 4 (57,1%) – загальні симптоми ($90,8 \pm 0,49$ балів).

Дані цього дослідження дають можливість зробити висновок про переважання певної групи симптомів при конкретній формі поведінки, тобто серед досліджуваних, що мали дуже високий та високий тестові показники суїцидального ризику, переважали позитивні симптоми ($90,3 \pm 0,64$ балів та $87,2 \pm 0,59$ балів відповідно), у пацієнтів із середнім тестовим показником переважали негативні симптоми ($89,6 \pm 0,49$ балів), а у пацієнтів із зниженим показником – загальні психопатологічні симптоми ($90,8 \pm 0,49$ балів), що показано на рисунку 1.

Аналіз результатів дослідження клініко-психопатологічних особливостей за шкалою BPRS показав, що у групі досліджуваних із дуже високим показником суїцидального ризику у 8 пацієнтів (53,3%) переважали «збудження-напруженість» ($16,2 \pm 0,37$ балів), у 5 (33,3%) – «підозрілість-ворожнечість» ($21,6 \pm 0,45$ балів), у 2 (13,4%) – «тривога-депресія» ($17,4 \pm 0,71$ бал); у групі з високим показником ризику суїциду у 17 хворих (43,6%) переважали «збудження-напруженість» ($17,2 \pm 0,62$ балів), у 14 (35,9%) – «тривога-депресія» ($15,9 \pm 0,43$ бали), у 3 (7,7%) – «порушення мислення» ($15,3 \pm 0,37$ балів), у 5 (12,8%) – «апатія-загальмованість» ($15,2 \pm 0,54$ бали); у групі із середнім тестовим показником ризику суїциду у 11 пацієнтів (26,8%) переважали «порушення мислення» ($18,4 \pm 0,73$ бали), у 6 (14,6%) – «тривога-депресія» ($19,8 \pm 0,72$ бали), у 3 (7,4%) – «підозрілість-ворожнечість» ($17,5 \pm 0,83$ бали), у 21 (51,2%) – «апатія-загальмованість» ($20,2 \pm 0,36$ балів); у групі досліджуваних із зниженим тестовим показником суїцидального ризику виявлено у 3 пацієнтів (42,9%) переважали «апатія-загальмованість» ($21,1 \pm 0,65$ балів), у 4 (57,1%) – «порушення мислення» ($17,3 \pm 0,25$ балів).

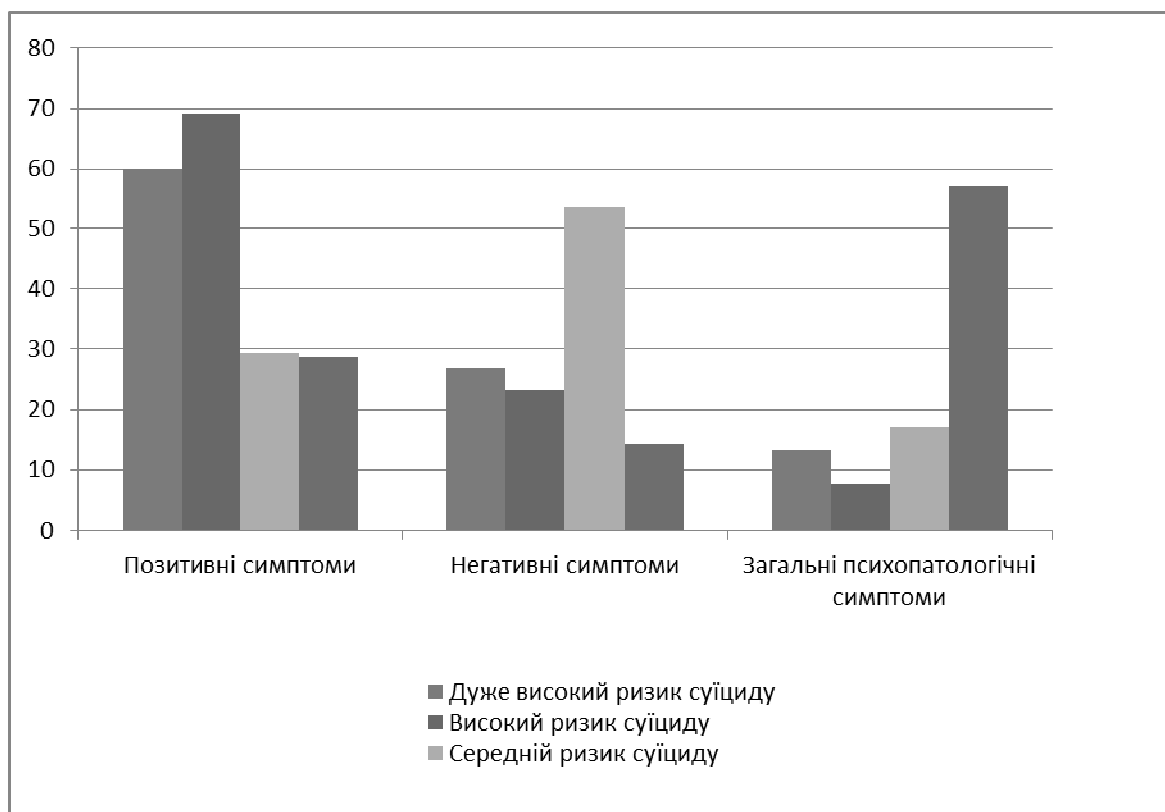


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів за шкалою PANNS в залежності від рівня суїцидального ризику.

Таким чином у групі із дуже високим та високим ризиком суїциду у більшості пацієнтів переважав показник «збудження-напруженість» (53,3% та 43,6% відповідно), крім того в першій групі значну частку становив показник «підозрілість-ворожнечість» (33,3%), а в другій групі -

«тривога-депресія» (35,9%); в групі з середнім показником суїцидального ризику у більшості пацієнтів переважали «апатія-загальмованість» (51,2%), у групі зі зниженим показником ризику суїциду - «порушення мислення» (57,1%), що показано на рисунку 2.

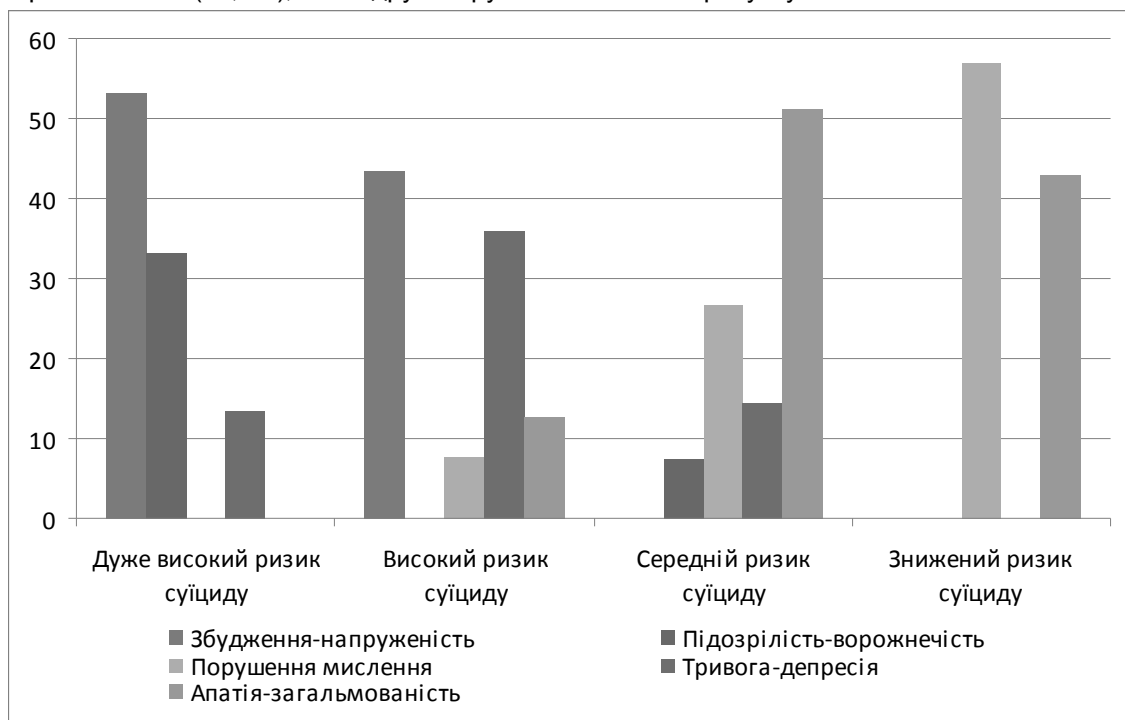


Рисунок 2. Розподіл пацієнтів за шкалою BPRS в залежності від рівня суїцидального ризику.

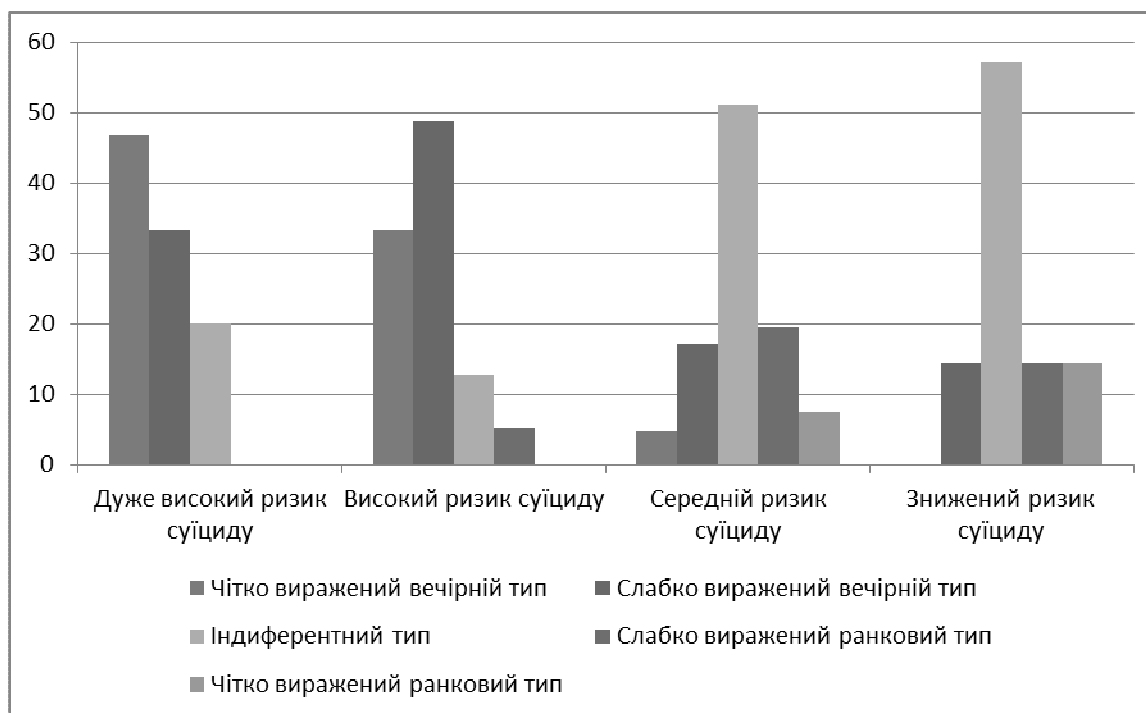


Рисунок 3. Розподіл пацієнтів за анкетною Естберга в залежності від рівня суїцидального ризику.

За анкетною Естберга досліджувана група розподілилась наступним чином: серед пацієнтів з дуже високим тестовим показником суїцидального ризику 7 (46,7%) мали чітко виражений вечірній тип, 5 (33,3%) – слабо виражений вечірній тип, 3 (20,0%) – індиферентний тип; з високим показником ризику суїциду 13 пацієнтів (33,3%) мали чітко виражений вечірній тип, 19 (48,7%) – слабо виражений вечірній тип, 5 (12,8%) – індиферентний тип, 2 (5,2%) – слабо виражений ранковий тип; з середнім тестовим показником суїцидального ризику – 2 досліджуваних (4,8%) мали чітко виражений вечірній тип, 7 (17,1%) – слабо виражений вечірній тип, 21 (51,2%) – індиферентний тип, 8 (19,5%) – слабо виражений ранковий тип, 3 (7,4%) – чітко виражений ранковий тип; із зниженим показником суїцидального ризику 1 хворий (14,3%) мав слабо виражений вечірній тип, 4 (57,1%) – індиферентний тип, 1 (14,3%) – слабо виражений ранковий тип, 1 (14,3%) – чітко виражений ранковий тип.

Отже за анкетною Естберга можна зробити висновок, що у пацієнтів з дуже високим показником суїцидального ризику переважав чітко виражений вечірній тип працездатності (46,7%) у порівнянні з іншими групами (33,3% у групі з високим ризиком, 4,8% у групі з середнім показником), у групі з високим суїцидальним ризиком – слабо виражений вечірній тип (48,7%) в порівнянні із 33,3% у групі з дуже високим показником суїцидального ризику, 17,1% у групі із середнім показником та 14,3% у групі із зниженим показником; у групах із середнім та зниженим показником суїцидального ризику переважав індиферентний тип – 51,2% та 57,1% відповідно у порівнянні із групою з дуже високим

ризиком (20,0%) та високим ризиком суїциду (12,8%), що показано на рисунку 3.

Отже, можна зробити висновок, що рівень суїцидального ризику у досліджуваних пацієнтів пов'язаний із переважанням певних груп симптомів та залежить від біоритмологічних особливостей даної категорії хворих. Виходячи з цього, детальне вивчення впливу біологічних ритмів на формування аутоагресивної поведінки при першому психотичному епізоді є перспективним напрямком для покращення діагностичних, лікувальних та реабілітаційно-профілактичних заходів у даних пацієнтів.

Література

- Осокина О.И. Первый психотический эпизод (обзор проблемы) / Осокина О.И. // Архив клінічної та експериментальної медицини. — 2013. — Т. 22, №2. — С. 249 – 253.
- Марута Н.А. Проблемы раннего вмешательства в психоз: фармакологические и психосоциальные технологии / Марута Н.А. // Здоров'я України. — №2(29). — 2014. — С. 42-43.
- Марута Н.О. Перший епізод психозу (сучасні принципи діагностики та лікування): Методичні рекомендації / Марута Н.О., Бачериков А.М. - Харків, 2001. — 20 с.
- Lester H. Early intervention for first episode psychosis / H. Lester // British Journal of Psychiatry. - 2004. - Vol. 328. - №.6. - P. 1451-1452.
- Johannessen J.O. First-episode psychosis patients recruited into treatment via early detection teams versus ordinary pathways: course, outcome and health service use during first 2 years / J.O. Johannessen, S. Friis // T.Early Intervention in Psychiatry. - 2007. - Vol.1. - P.40 - 48.
- Гузенко Е.В. Факторы риска аутоагрессивного поведения у пациентов, перенесших первый психотический эпизод / Е.В. Гузенко // Український вісник психоневрології. — 2008. — Т. 16., Вип. 1 (54). — С. 77.
- Пилиягина Г.Я. Принципы неотложной психотерапии аутоагрессивного поведения // Таврический журнал психиатрии. — 2003. — №4(25). — С. 2 - 6.
- Barrett E.A. Patterns of suicidal behavior in first-episode psychosis // E.A. Barrett, A. Faerden, R. Nesveg [et al.] // Schizophrenia Research. — 2008. — Vol. 98, Suppl. 1. — P. 88.
- Сонник Г.Т. Биоритмологические исследования в психиатрии: состояние и перспективы развития / Г.Т. Сонник, А.Н. Скрип

ников, В. А. Рудь // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология - 2012. - N 1. - С. 89-95.

10. Ashberg M. Biochemical aspects of suicidal behavior / M. Ashberg // Abstr. 6-th Europ. Symp. on Suicide and Suicidal Behavior (Lund, Sweden, June 12—15, 1996). — Lund University, 1996. — 243p.

References

1. Osokina O.I. The first psychotic episode (overview of the problem) / Osokina O.I. // Archive for Clinical and Experimental Medicine. — V. 22, №2. — 2013. — P. 249 — 253.
2. Maruta N.A. Problems of early intervention in psychosis: pharmacological and psychosocial technology / Maruta N.A. // Ukraine Health. — №2(29). — 2014. — P. 42-43.
3. Maruta N.A. The first episode of a psychosis (diagnostics, treatment, the help organisation) / N.A. Maruta // The Ukrainian journal of psychoneurology - V. 15, № 1 (50) - 2007. - P. 21-24.
4. Lester H. Early intervention for first episode psychosis / H. Lester // British Journal of Psychiatry. - 2004. - Vol. 328. - №.6. - P. 1451-1452.
5. Johannessen J.O. First-episode psychosis patients recruited into treatment via early detection teams versus ordinary pathways:

course, outcome and health service use during first 2 years / J.O. Johannessen, S. Friis // T.Early Intervention in Psychiatry. - 2007. - Vol.1.- P.40 - 48.

6. Guzenko K.V. Features of the destructive behaviour of patients tolerated the first psychotic episode / K.V. Guzenko, V. Pishel, M. Polyvjana // Taurian journal of psychiatry. - V.13, №2 (47) - 2009. - P. 54-62.
7. Pilyagina G.Y. Principles of emergency psychotherapy autoaggressive behavior / Pilyagina G.Y. // Taurian Journal of Psychiatry. — 2003. — № 4 (25). — P. 2 — 6.
8. Barrett E.A. Patterns of suicidal behavior in first-episode psychosis // E.A. Barrett, A. Faerden, R. Nesveg [et al.] // Schizophrenia Research. — 2008. — Vol. 98, Suppl. 1. — P. 88.
9. Sonnik G.T. Bioritmological researches in psychiatry: state and development prospects / T. G. Sonnik, A. N. Skrynikov, V.A. Rud // Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology. - 2012. - N 1. - P. 89-95.
10. Ashberg M. Biochemical aspects of suicidal behavior / M. Ashberg // Abstr. 6-th Europ. Symp. on Suicide and Suicidal Behavior (Lund, Sweden, June 12—15, 1996). — Lund University, 1996. — P. 243.

Реферат

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АУТОАГРЕССИВНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ ПРИ ПЕРВОМ ПСИХОТИЧЕСКОМ ЭПИЗОДЕ С УЧЕТОМ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ

Бойко Д.И.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, аутоагрессивное поведение, биологические ритмы.

К категории первого психотического эпизода относятся больные, у которых впервые развилась психотическая симптоматика и которые ранее не состояли на диспансерном учете. Важным аспектом изучения первого психотического эпизода является исследование аутоагрессивного поведения. В то же время, недостаточно внимания уделяется изучению влияния биологических ритмов на развитие первого психотического эпизода и аутоагрессивного поведения при нем. Целью данного исследования было провести клиническую характеристику при первом психотическом эпизоде с учетом биологических ритмов. Исследование базировалось на обследовании 102 больных с аутоагрессивным поведением при первом психотическом эпизоде за шкалами PANNS та BPRS, Любанн-Плоцца, анкетой Эстберга. По шкале Любанн-Плоцца получены следующие результаты: 15 пациентов (14,7%) имели очень высокий показатель суицидального риска, 39 (38,2%) – высокий показатель, 41 (40,2%) – средний, а 7 (6,9%) – сниженный тестовый показатель. По шкале PANNS у больных с очень высоким и высоким риском суицидального поведения доминировали позитивные симптомы, со средним тестовым показателем – негативные симптомы, а со сниженным тестовым показателем – общие психопатологические симптомы. По шкале BPRS в группах с очень высоким и высоким риском суицида преобладал показатель «возбуждение-напряженность», в группе со средним показателем – «апатия-заторможенность», в группе со сниженным риском – «нарушения мышления». По анкете Эстберга у пациентов с очень высоким риском суицида преобладал четко выраженный вечерний тип трудоспособности, у пациентов с высоким риском – слабо выраженный вечерний тип, со средним и сниженным риском суицида – индифферентный тип. Таким образом, уровень суицидального риска у обследованных пациентов связан с преобладанием определенных групп симптомов и зависит от биоритмологических особенностей данной категории больных. Детальное изучение влияния биологических ритмов на формирование аутоагрессивного поведения при первом психотическом эпизоде – перспективное направление для улучшения диагностических, лечебных и реабилитационно-профилактических мероприятий.

Summary

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH AGGRESSIVE BEHAVIOUR AT FIRST PSYCHOTIC EPISODE WITH REGARD TO BIOLOGICAL RHYTHMS

Boiko D.I.

Key words: the first psychotic episode, autoaggressive behavior, biological rhythms.

The first psychotic episode category includes patients who first developed psychotic symptoms and who had never taken the course of treatment at the dispensary before. An important aspect of the study of the first psychotic episode is an investigation of autoaggressive behaviour. At the same time, insufficient attention is paid to the study of biological rhythms influence on the development of the first psychotic episode and autoaggressive behaviour accompanying it. The aim of this study was to evaluate clinical manifestations of the first psychotic episode considering biological rhythms. The study was based on a survey of 102 patients with auto-aggressive behavior during the first psychotic episode evaluated by the BPRS and PANNS scales, Luban-Plozza scale, and Ostberg self-assessment questionnaire. The following results were obtained by Luban-Plozza scale: 15 patients (14.7%) had a very high rate of suicide risk, 39 (38.2%) demonstrated high figure, 41 (40.2%) demonstrated the average rate, and 7 (6, 9%) had reduced rate of suicidal rate. The assessment by the scale of PANSS showed the following results: the patients with very high or low risk of suicidal behavior demonstrated the predominance of positive symptoms, while the patients with an average rate had negative symptoms, and with a reduction in the test indicator - general psychopathological symptoms. According to

BPRS scale the patients with very high and high risk of suicide demonstrated positive symptoms, "pump-tension", the patients with an average rate – so called "apathy, lethargy," and the group with a reduced risk – "thought disorders". According to Osterberg questionnaire, the patients with very high suicide risk demonstrated quite manifested evening ability to work, the patients with high suicide risk had low-grade evening ability to work, and the patients with reduced suicide risk had indifferent type. Thus, the level of suicide risk in the patients studied is associated with prevalence of specific groups of symptoms depending on biorhythmic features of this category of patients. A detailed study of the influence of biological rhythms on the formation of autoaggressive behavior at the first psychotic episode is a promising direction for improving diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention.

УДК 616.127.-005.8-036.11-056.257-078:57.088.6'112.85

Борзова-Коссе С.І., Кравчун П.Г.

РІВЕНЬ ОСТЕОПОНТИНУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

Наявність ожиріння обумовлює несприятливий перебіг гострого інфаркту міокарда. Велика роль в організації структури позаклітинного матриксу міокарда та його реорганізації при загоєнні гострого інфаркту міокарда та формуванні адаптаційного ремоделювання в постінфарктний період належить матрично-клітинним протеїнам, які модулюють функцію клітин, одним з яких є остеопонтин. Метою нашої роботи є проаналізувати активність остеопонтину у хворих з ГІМ залежно від наявності ожиріння, а також дослідити характер зв'язків з антропометричними показниками. Обстежено 55 хворих на ГІМ, які розподілені на групи в залежності від наявності ожиріння. До першої групи увійшли хворі на ГІМ у поєднанні з ожирінням (n=38). Другу групу складають хворі на ГІМ без ожиріння (n=17). У якості контрольної групи обстежено 15 практично здорових осіб. Дослідження проводилось імуноферментним методом. Наявність ГІМ супроводжується гіперостеопонтинемією за умов присутності супутнього ожиріння та без нього при зіставленні з контрольною групою, представленою здоровими особами. У хворих з ГІМ за умов супутнього ожиріння визначається зростання активності остеопонтина при зіставленні з хворими без ожиріння, що свідчить про залучення надмірної ваги тіла щодо експресії регуляторів компонентів міжклітинного матриксу.

Ключові слова: остеопонтин, інфаркт міокарда, ожиріння, коморбідність, антропометрія.

Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (№ держ. реєстрації 0111U003389; 2014 – 2016 рр.). Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України. Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті. А також гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Вступ

Серцево-судинні захворювання посідають важливе місце в структурі захворюваності населення України у тому числі серед осіб працездатного віку. Так, смертність внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС) серед населення України сягає 60%. Гострого інфаркту міокарда (ГІМ) зареєстровано у 1,2 % дорослого населення України (2014 р.) [3]. Наявність ГІМ супроводжує не тільки особисті труднощі, а й має вплив на рівень соціального розвитку суспільства та економічного стану держави в цілому, що обумовлено зростанням інвалідації осіб працездатного віку.

На сучасному етапі зацікавленість дослідників привертає коморбідність ГІМ та ожиріння [11]. Актуальність питання підтверджують сучасні дані державної статистики, адже майже чверть дорослого населення країни має більше одного хронічного захворювання.

Ожиріння протягом кінця 20 – початку 21 сторіччя набуло розмірів епідемії. За даними ВООЗ, опублікованими в серпні 2014 (Бюлетень № 311), частота ожиріння в світі збільшилася в 2 рази в

порівнянні з 1980 роком. Результати вибірових досліджень, проведених в Україні, дозволяють припустити, що в даний час 30% працездатного населення нашої країни має надлишкову масу тіла та 25% - ожиріння. Крім того, ІХС за умов коморбідності асоціюється з несприятливим перебігом.

Велика роль в організації структури позаклітинного матриксу міокарда та його реорганізації при загоєнні ГІМ та формуванні адаптаційного ремоделювання в постінфарктний період належить так званим матрично-клітинним протеїнам, які самі по собі не є структурними компонентами, але модулюють функцію клітин, що забезпечує формування позаклітинного матриксу міокарда [5,12]. Найбільш істотну роль серед цих білків відіграють так звані регулятори активності матриксних металопротеїназ (ММП) [4].

У цьому ключі актуальним бачиться вивчення змін остеопонтину [2]. Він являє собою адгезивний глікофосфопроїн, що взаємодіє з $\alpha\beta_1$, ν_3 і ν_5 інтегринами і CD44 рецепторами, колагеном і фібронектином. Стимулює синтез колагену, інгібує активність матриксних металопротеїназ, ре-

гулює організацію позаклітинного матриксу та його стабілізацію [9]. При дефіциті остеопонтину порушується перебіг постінфарктного ремоделювання, що супроводжується дилатацією лівого шлуночка [10]. Після розвитку ГІМ остеопонтин максимально експресується на 2-у—3-ю добу захворювання та локалізується в інтерстиції міокарда [7]. При цьому його кількість у зоні інфаркту значно вище, ніж у віддалених ділянках міокарда. Вважається, що остеопонтин при ГІМ експресують переважно запальні та колагенпродукуючі клітини [1, 4]. Проте дискусійним є питання змін даного маркера у хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ОЖ.

Мета дослідження

Проаналізувати активність остеопонтину у хворих з ГІМ залежно від наявності ожиріння, а також дослідити характер зв'язків з антропометричними показниками.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 55 хворих на ГІМ, які розподілені на групи, в залежності від наявності ожиріння. До першої групи увійшли хворі на ГІМ у поєднанні з ожирінням (n=38). Другу групу складають хворі на ГІМ без ожиріння (n=17). У якості контрольної групи обстежено 15 практично здорових осіб.

Хворі, що брали участь у дослідженнях, підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були хворі на цукровий діабет, онкологічні захворювання, хворі з гострим порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями сполучної тканини. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою: $IMT (kg/m^2) = \text{маса тіла} / (\text{ріст})^2$.

Остеопонтин визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «HumanOsteopontin» (KonoBiotechCo.,Ltd). Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм

«Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Також усім пацієнтам було проведено ехокардіографічне обстеження, яке проводилось на апараті Ultima PRO 30 (фірма RADMIR, Україна) за стандартною методикою. Визначали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ, фракцію викиду (ФВ). В М-режимі вимірювали кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), товщину лівого передсердя (ЛП).

Результати досліджень та їх обговорення

В групі хворих з ГІМ спостерігається вірогідне зростання рівня остеопонтину на 90,69% порівняно з групою контролю. За наявності коморбідності ожиріння та ГІМ концентрація остеопонтину була достовірно вище на 141,2% при зіставленні з групою контролю.

Порівняння рівнів параметра, що вивчається, у хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності супутнього ожиріння визначило відмінності у вигляді зростання концентрації остеопонтину на 27,1% при надмірній масі тіла ($p < 0,05$). Результат наведено у таблиці 1. Отримані результати узгоджуються з даними світової медичної літератури [8, 11]. Згідно з даними, при дестабілізації перебігу ІХС концентрація остеопонтину зростає, встановлено залежність остеопонтинемії з розвитком атеротромбозу [8]. Рівень антропометричних параметрів, а саме ІМТ і окружність талії (ОТ) у хворих з ГІМ та ожирінням був вірогідно вищим при співставленні як з особами групи контролю, так і пацієнтами з нормальною вагою тіла при ГІМ.

Таблиця 1.
Остеопонтин та антропометричні показники у хворих на ГІМ залежно від наявності або відсутності ожиріння

	ГІМ + ожиріння	ГІМ	Контрольна група
ОТ	112 ± 1,45*	98 ± 1,37	95 ± 1,09 P 1и 2 < 0,05 P 1и 3 < 0,05 P 2 и 3 > 0,05
ІМТ	33,12 ± 0,52*	22,96 ± 0,47	21,69 ± 1,12 P 1и 2 < 0,05 P 1и 3 < 0,05 P 2 и 3 > 0,05
Остеопонтин	99,38 ± 7,86	78,24 ± 5,43	41,03 ± 2,93 P 1и 2 < 0,05 P 1и 3 < 0,01 P 2 и 3 < 0,01

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів з ГІМ без ОЖ.

Таблиця 2.
Параметри кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ залежно від наявності ожиріння

Показник, одиниці вимірювання	Хворі з ГІМ	
	З ожирінням	Без ожиріння
КДО, мл	182,3 ± 2,38	147,3 ± 2,24 p _и 2 < 0,05
КСО, мл	82,64 ± 1,97	68,61 ± 1,56 p _и 2 < 0,05
ФВ, %	40,32 ± 1,84	46,67 ± 1,38 p = 0,05
КСР, см	4,32 ± 0,19	3,71 ± 0,12 p < 0,05
КДР, см	6,08 ± 0,28	5,04 ± 0,14 p < 0,05
ЗСЛШ, см	1,41 ± 0,05	1,43 ± 0,03 p > 0,05
ЛП, см	4,83 ± 0,21	4,19 ± 0,12 p < 0,05

У таблиці 2 представлено показники кардіогемодинаміки у хворих на ожиріння з ГІМ залежно від наявності супутнього ожиріння. Так у хворих з коморбідним перебігом ГІМ та ожиріння виявлено достовірне збільшення рівня КДО, КСО порівняно з пацієнтами без ожиріння. ФВ виявив тенденцію до зменшення за умов наявності супутнього ожиріння при ГІМ (p=0,05). Рівень ЛП при поєднаному перебігу ГІМ та ожиріння був вірогідно вище при зіставленні з групою порівняння, представленою пацієнтами без ожиріння. Що стосується ЗСЛШ, даний параметр був відповідним у хворих з ГІМ та супутнім ожирінням при співставленні з пацієнтами без ожиріння, дослідження КСР визначило достовірні відмінності у вигляді зростання рівнів вищезазначених показників за умов коморбідного перебігу ГІМ та ожиріння. Тобто наявність ожиріння у хворих з ГІМ супроводжується достовірним збільшенням розмірів і порожнини ЛШ та розміру ЛП з тенденцією до зниження ФВ.

З метою оцінки наявності і характеру зв'язків між остеопонтином і антропометричними параметрами використовуються кореляції [3]. У хворих з ГІМ та ожирінням знайдено прямий зв'язок середньої сили між остеопонтином та ІМТ (r=0,54; p<0,05), ОТ (r=0,48; p<0,05), тобто зростання маси тіла у хворих з ГІМ асоціюється з гіперостеопонтинемією, при чому не тільки наявність, а і розподіл жирової тканини має вплив на активність жирового маркера. Отримані результати підтверджені характером кореляції між ОТ та остеопонтином. За даними F. Kahles, остеопонтин є залученим до патогенезу інсулінорезистентності та метаболізму жирової тканини та виявляє протективні властивості щодо активності інсулінової секреції [6].

Знайдено позитивний зв'язок між рівнем остеопонтинемії та КСО (r=0,14; p<0,05), КДО (r=0,47; p<0,05) у хворих з ГІМ та ожирінням. Визначається достовірний зв'язок зворотнього характеру між концентрацією остеопонтину та ФВ (r=0,38; p<0,05). Характер зв'язків вказує на те, що зростання концентрації остеопонтину за умов поєднаного перебігу ГІМ та ожиріння супроводжується процесами дилатації порожнини ЛШ та зниженням ФВ.

Таким чином, ожиріння має вплив на активність регуляторів ММП, а саме остеопонтин при ГІМ.

Висновки

1. Наявність гострого інфаркта міокарда супроводжується гіперостеопонтинемією за умов присутності супутнього ожиріння та без нього при зіставленні з контрольною групою, представленою здоровими особами.

2. У хворих з гострим інфарктом міокарда за умов коморбідного ожиріння визначається зростання активності остеопонтин при зіставленні з хворими без ожиріння, що свідчить про залучення надмірної ваги тіла щодо експресії вищезазначеного параметру.

3. Гіперостеопонтинемія асоціюється з наявністю дилатації порожнини ЛШ і зниженням ФВ при поєднанні перебігу гострого інфаркту міокарда та ожиріння.

Перспективами дослідження є калькуляція прогностичної цінності остеопонтину щодо перебігу ГІМ у хворих з ожирінням.

Література

1. Візір В. А. Характеристика показників серцево-судинного ремоделювання та плазмового рівня остеопонтину під впливом терапії кандесартаном у пацієнтів на додіалітичних стадіях хронічної хвороби нирок / В. А. Візір, О. Г. Овська, А. С. Садовий // Запорожский медицинский журнал. – 2015. - № 2 (89). – С. 4-9.
2. Березин А.Е. Остеопонтин как новый биологический маркер сердечно-сосудистого ремоделирования / А.Е. Березин, Т.А. Панасенко, Е.Ю. Корейская // Украинский кардиологический журнал. – 2010. - № 4. - С. 98-102.
3. Коваленко В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. (Аналітично-статистичний посібник) / Під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – Київ, 2013. – 239 с.
4. Коваленко В.Н. Сердечно-сосудистые заболевания и ренин-ангиотензиновая система / В.Н. Коваленко, Т.В. Талалаева, В.В. Братусь. – К.: Морион, 2013. – 232 с.
5. Dobaczewski M. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction / M. Dobaczewski, C. Gonzalez-Quesada, N.G. Frangogiannis // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2010. - № 48 (3). – P. 504–511.
6. F. Kahles. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes / F. Kahles, H. M. Findeisen, D. Ruemmer // Mol. Metab. – 2014. – Vol. 3 (4). – P. 384–393.
7. Frangogiannis N.G. Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease / N.G. Frangogiannis // Physiol. Rev. – 2012. - Vol. 92 (2). – P. 635–688.
8. Okyay K.L. Plasma osteopontin levels in prediction of prognosis in acute myocardial infarction / K.L. Okyay, Y. Tavil, A. Sahinarslan [et al.] // Acta Cardiol. – 2011. - Vol. 66 (2) – P. 197-202.

9. Lindsey M.L. Osteopontin is proteolytically processed by matrix metalloproteinase 9 / M.L. Lindsey, F.A. Zouein, Y. Tian [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 93 (10). – P. 879–886.
10. Psarras S. Regulation of adverse remodelling by osteopontin in a genetic heart failure model / S. Psarras, M. Mavroidis, D. Sanoudou [et al.] // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33 (15). – P. 1954–1963.
11. Cornier M.A. The metabolic syndrome / M.A. Cornier, D. Dabelea, T.L. Hernandez [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2008. – № 29 – P. 777–822.
12. Iyer R.P. Translating Koch's postulates to identify matrix metalloproteinase roles in postmyocardial infarction remodeling: cardiac metalloproteinase actions (CarMA) postulates / R.P. Iyer, L.E. de Castro Bras, Y.F. Jin [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114 (5). – P. 860–871.

References

1. Vizir V. A. Charakteristika pokaznikov sercevo-sudinnogo remodeljuvannja ta plazmovogo rivnja osteopontinu pid vplivom terapii kandesartanom u pacientiv na dodializnih stadijah hronichnoi hvorobi nirok / V. A. Vizir, O. G. Ovs'ka, A. S. Sadomov // *Zaporozhskij medicinskij zhurnal.* – 2015. – № 2 (89). – S. 4–9.
2. Berezin A.E. Osteopontin kak novyj biologicheskij marker serdechno-sosudistogo remodelirovanija / A.E. Berezin, T.A. Panasenko, E. Ju. Koreckaja // *Ukraïns'kij kardiologichnij zhurnal.* – 2010. – № 4. – S. 98–102.
3. Kovalenko V.M. Regional'ni mediko-social'ni problemi hvorob sistemi krovoobigu. Dinamika ta analiz. (Analitichno-statistichnij posibnik) / Pid red. V.M. Kovalenka, V.M. Kornack'ogo. – Kiïv, 2013. – 239 s.

4. Kovalenko V.N. Serdechno-sosudistye zabolovanija i renin-angiotenzinovaja sistema / V.N. Kovalenko, T.V. Talalaeva, V.V. Bratus'. – K. : Morion, 2013. – 232 s.
5. Dobaczewski M. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction / M. Dobaczewski, C. Gonzalez-Quesada, N.G. Frangogiannis // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – № 48 (3). – R. 504–511.
6. F. Kahles. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes / F. Kahles, H. M. Findeisen, D. Ruemmer // *Mol. Metab.* – 2014. – Vol. 3 (4). – R. 384–393.
7. Frangogiannis N.G. Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease / N.G. Frangogiannis // *Physiol. Rev.* – 2012. – Vol. 92 (2). – R. 635–688.
8. Okayay K.L. Plasma osteopontin levels in prediction of prognosis in acute myocardial infarction / K.L. Okayay, Y. Tavil, A. Sahinarslan [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2011. – Vol. 66 (2) – P. 197–202.
9. Lindsey M.L. Osteopontin is proteolytically processed by matrix metalloproteinase 9 / M.L. Lindsey, F.A. Zouein, Y. Tian [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 93 (10). – P. 879–886.
10. Psarras S. Regulation of adverse remodelling by osteopontin in a genetic heart failure model / S. Psarras, M. Mavroidis, D. Sanoudou [et al.] // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33 (15). – P. 1954–1963.
11. Cornier M.A. The metabolic syndrome / M.A. Cornier, D. Dabelea, T.L. Hernandez [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2008. – № 29 – P. 777–822.
12. Iyer R.P. Translating Koch's postulates to identify matrix metalloproteinase roles in postmyocardial infarction remodeling: cardiac metalloproteinase actions (CarMA) postulates / R.P. Iyer, L.E. de Castro Bras, Y.F. Jin [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114 (5). – P. 860–871.

Резюме

УРОВЕНЬ ОСТЕОПОНТИНА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ОЖИРЕНИЯ

Борзова-Коссе С.И., Кравчун П.Г.

Ключевые слова: остеопонтин, инфаркт миокарда, ожирение, коморбидность, антропометрия.

Наличие ожирения обуславливает неблагоприятное течение острого инфаркта миокарда. Большая роль в организации структуры внеклеточного матрикса миокарда и его реорганизации при заживлении острого инфаркта миокарда и формировании адаптационного ремоделирования в постинфарктный период принадлежит матрично-клеточным протеинам, которые моделируют функцию клеток. Одним из таких протеинов является остеопонтин. Целью нашей работы является проанализировать активность остеопонтина у больных с острым инфарктом в зависимости от наличия ожирения, а также исследовать характер связей с антропометрическими показателями. Обследовано 55 больных острым инфарктом миокарда, которые распределены на группы в зависимости от наличия ожирения. В первую группу вошли больные острым инфарктом миокарда в сочетании с ожирением ($n = 38$). Вторую группу составляют больные острым инфарктом миокарда без ожирения ($n = 17$). В качестве контрольной группы обследовано 15 практически здоровых лиц. Исследование проводилось иммуноферментным методом. Наличие острого инфаркта миокарда сопровождается гиперостеопонтиемией при условии присутствия сопутствующего ожирения и без него при сопоставлении с контрольной группой, представленной здоровыми лицами. У больных с острым инфарктом миокарда в условиях сопутствующего ожирения определяется рост активности остеопонтина при сопоставлении с больными без ожирения, что свидетельствует о привлечении избыточной массы тела к экспрессии регуляторов компонентов межклеточного матрикса.

Summary

LEVEL OF OSTEOPONTIN IN COMORBIDITY OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND OBESITY

Borzova-Kosse S. I., Kravchun P. G.

Key words: acute myocardial infarction, obesity, osteopontin, comorbidity, anthropometry.

Obesity causes unfavourable course of acute myocardial infarction. Matrix-cell proteins that modulate the function of cells play an important role in the organization of the extracellular matrix structure of the myocardium and its reorganization in the healing of acute myocardial infarction, adaptive remodelling formation in post infarction period. One of these proteins is osteopontin. The aim of this research was to analyze the activity of osteopontin in patients with acute myocardial infarction regardless obesity, and to determine the character of links with anthropometric parameters. The study involved 55 patients with acute myocardial infarction who were divided into groups depending on the presence of obesity. The first group included patients with acute myocardial infarction in conjunction with obesity ($n = 38$). The second group consisted of patients with acute myocardial infarction without obesity ($n = 17$). Control group was made up of 15 healthy individuals. The level of osteopontin was investigated by ELISA. The presence of acute myocardial infarction accompanied by concomitant obesity is associated with hyperosteopontinemia compared with the control group. The patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity showed increased activity of osteopontin compared with the patients without obesity that points out the role of excessive body weight in the expression of intercellular matrix components regulators.

УДК 616.12 – 005.4 – 008.9

Винник Н.И., Совгиря С.Н., Филенко Б.Н.

МОДИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Многочисленными исследованиями показано, что модификация факторов кардиоваскулярного риска позволяет существенно снизить заболеваемость и смертность у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наличие множественных взаимосвязанных составляющих метаболического синдрома отягощает прогноз и течение ишемической болезни сердца. Изучение показателей кардиоваскулярного риска у лиц с ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом на фоне 3-х месячной терапии пиоглитазоном может дать новые данные о динамике факторов, определяющих прогноз и лечение таких больных. Установлено, что в группе наблюдения в результате 3-х месячного лечения с пиоглитазоном достоверно уменьшились уровни С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-6, инсулинорезистентности, снизилась атерогенность крови. Наоборот, в группе сравнения наблюдалось дальнейшее ухудшение показателей системного воспаления, углеводного и липидного обменов. Таким образом, проведенное нами исследование показало, что применение пиоглитазона в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом снижало уровень системного воспаления, инсулинорезистентности, нормализовало липидный обмен как ведущих факторов кардиоваскулярного риска у данных пациентов.

Ключевые слова: кардиоваскулярные риски, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, пиоглитазон, системное воспаление, инсулинорезистентность, липидный обмен.

Данная работа является фрагментом НИР НИИ ГИОРПФ ВДНЗУ «УМСА» «Разработка методов профилактики и лечения болезней, которые происходят из метаболического синдрома, препаратами, которые стимулируют рецепторы ППАР-2, путем усовершенствования критериев диагностики», № государственной регистрации КПК ВК 2301050.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза, особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются основной причиной преждевременной смерти во всем мире [6]. В начале 50-х годов XX века была создана общепризнанная в настоящее время концепция факторов риска, влияющих на показатели заболеваемости, частоту осложнений и смертность от различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Под риском в данном случае понимается вероятность развития заболевания, его осложнений и смерти от этого заболевания. Многочисленными исследованиями показано, что модификация факторов кардиоваскулярного риска (КВР) позволяет существенно снизить заболеваемость и смертность у лиц с диагностированными и с недиагностированными ССЗ [10]. Основными модифицируемыми факторами кардиоваскулярного риска считаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет (СД) или нарушение толерантности к глюкозе, избыточная масса тела, курение, недостаточная физическая активность [14].

Опыт развитых стран доказал, что эффективное воздействие на модифицируемые (потенциально устранимые) факторы риска позволяет существенно снизить кардиоваскулярную заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии [13].

В настоящее время разработаны и созданы клинические рекомендации, посвященные превенции и лечению нарушений липидного обмена у пациентов с высоким КВР, у которых мониторинг концентраций в плазме крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низ-

кой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) рассматривается как неотъемлемая часть эффективной стратегии улучшения клинических исходов [10]. С другой стороны, на протяжении последних лет интерес исследователей стали привлекать процессы локального воспаления в области атеромы, инициируемые процессами модификации ХС ЛПНП. Последние рассматриваются в качестве одного из важнейших механизмов не только формирования атеромы, но и возникновения атеротромбоза [16]. Установлено, что многие факторы риска атеротромбоза, такие как АГ, курение, употребление алкоголя, сахарный диабет, ожирение, способны потенцировать накопление модифицированных молекул ХС ЛПНП и индуцировать локальный воспалительный процесс [8].

Наиболее изученным и известным биомаркером воспаления без сомнения является С-реактивный протеин (СРП), уровень которого тесно ассоциируется с высоким уровнем КВР, включая риск развития инфаркта миокарда, инсульта и внезапной коронарной смерти [16]. Кроме того, последние исследования показали, что СРП активно вовлекается в процессы атеротромбоза, включая дисрегуляцию фибринолиза, а также в формирование дисфункции эндотелия артерий [5]. В этой связи Centers for Disease Control and Prevention и American Heart Association настоятельно рекомендуют рутинно использовать уровень СРП в качестве маркера КВР [10], особенно у лиц без клинических признаков кардиоваскулярных заболеваний. Таким образом, провоспалительная активация может

быть рассмотрена как еще один фактор риска формирования и прогрессирования атеросклероза и ИБС.

Основные факторы риска и составляющие метаболического синдрома (МС) (абдоминальное ожирение, АГ, гипертриглицеридемия в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП, инсулинорезистентность (ИР), СД или нарушение толерантности к глюкозе) имеют прогностическое значение в развитии ССЗ. Согласно данным литературы, ИР, как основной патогенетический механизм МС, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [9]. Таким образом, наличие этих множественных, взаимосвязанных составляющих МС отягощают прогноз и течение ИБС. Ведь в данном случае речь идет не только о сердечно-сосудистом риске, а о понятии значительно более широком – о «кардиометаболическом риске» как наиболее неблагоприятном сочетании факторов риска развития кардиоваскулярной патологии.

Коррекция ИР у больных с МС является одной из важных стратегических задач профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, которая должна проводиться задолго до возникновения сахарного диабета 2 типа как конечной точки развития ИР [13, 15]. Следует рассмотреть возможность назначения средств, снижающих ИР, лицам, которые по различным причинам не могут корректировать ИР с помощью диеты и физических упражнений [9].

Пиоглитазон (ПГ) – агонист ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ), рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR γ), является средством, преодолевающим ИР [11, 12, 17]. Изучение показателей КВР у лиц с ИБС в сочетании с МС на фоне терапии ПГ может дать новые данные о динамике факторов, определяющих прогноз, профилактику и лечение таких больных с помощью модуляторов ИР.

Цель исследования

Целью исследования является изучение динамики показателей ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, глюкозы крови, иммунореактивного инсулина (ИРИ), уровня ИР, СРП, фактора некроза опухоли- β (ФНО- β) как ведущих факторов КВР у лиц с ИБС в сочетании с МС на фоне комплексной терапии с ПГ в течение 3х месяцев.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование включено 55 больных обоего пола в возрасте 45–75 лет. Средний возраст больных составлял 59 ± 8 лет. ИБС диагностировали по критериям ВООЗ, а МС в соответствии с модифицированными критериями Американской ассоциации кардиологов и Международной диабетической ассоциации (IDF)

[7]. До включения в клиническое исследование все больные проходили скрининговое обследование для верификации диагноза ИБС и МС. После скрининга всем пациентам для достижения стабилизации показателей ИБС давали рекомендации по диете и изменению образа жизни, а также назначали в течение 1 месяца стандартный комплекс медикаментозной терапии: аторвастатин по 10 мг 1 раз в день, изосорбида динитрат по 20 мг 2 раза в день, амлодипин по 10 мг 1 раз в день, бисопролол по 2,5–5 мг 1 раз в день, ацетилсалициловая кислота по 75 мг 1 раз в день. После включения в исследование и проведенного лабораторного обследования, больные были рандомизированы на группы наблюдения и сравнения. В комплексную терапию группы наблюдения был включен ПГ в дозе 30 мг 1 раз в день (Пиоглар®, Ранбакси), больные группы сравнения получали только стандартный комплекс медикаментозной терапии. Повторное обследование выполняли через 3 мес.

ТГ и глюкозу крови определяли стандартной методикой с помощью тест систем (набор БИО – Lachema – Тест, Чешская Республика), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП определяли стандартной методикой. Уровень ИРИ в сыворотке крови натошак определяли иммуноферментным методом тест-системой Insulin Elisa (DRG, США). Для оценки степени ИР использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA) с определением показателя HOMA-IR, разработанного D. Matthews и соавт.: инсулин натошак (мкЕд/мл) \times глюкоза натошак (ммоль/л) /22,5; норма менее 2,77. Чем выше индекс HOMA, тем выше ИР. Концентрацию СРП определяли с помощью тест-систем HSCRP ELISA (DRG, США), уровень ФНО- β – иммуноферментным методом при помощи тест-системы (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи стандартной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) и "SPSS for Windows. Release 13.0" с расчётом вероятности полученных результатов T-тестом для попарно связанных и независимых величин (t). Разницу между показателями считали статистически достоверной при вероятности ошибки $p < 0,05$. Данные приведены в виде средних значений ($M \pm u$) и межквартильного интервала (интервал между 25-м та 75-м перцентилями).

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены данные по влиянию ПГ на показатели ИР, липидного обмена и системного воспаления.

Таблиця 1

Факторы КВР в группах наблюдения больных ИБС на фоне МС до и после лечения ПГ (М±т, 25/75 перцентиль).

Группа/ Показатель, норма	Группы клинического исследования				Достоверность различий
	Группа сравнения (n=27)		Группа наблюдения (n=28)		
	До лечения	После 3 мес. лечения	До лечения	После 3 мес. лечения	
ИРИ 2 – 25 мклОд/мл	11.39 ± 5.82 7.31/15.6	16.16 ± 9.98 10.9/17.9	18.68 ± 10.29 11.90/24.17	10.86 ±4.19 7.475/13.35	p1= 0,00219 p2 =0,05697 p3 = 0,00034 p4 = 0,01247
Глюкоза крови 4,2 – 6,1 ммоль/л	5.95 ± 1.30 5.2/6.3	6.53 ± 1.25 5.8/7.1	6.47 ± 2.10 5.125/7.15	5.76 ± 1.56 5.03/6.08	p1= 0,27528 p2 =0,05816 p3 =0,05553 p4 = 0,04803
Индекс НОМА норма менее 2,77	3.07 ± 1.84 1.7/4.57	4.76 ± 3.11 2.51/5.96	5.67 ± 3.93 2.81/7.92	2.98 ± 1.91 1.77/3.56	p1= 0,00286 p2 = 0,02659 p3 = 0,00045 p4 = 0,00992
ТГ ммоль/л	1.77 ± 0.90 0.96/2.36	1.98 ± 0.79 1.41/2.7	2.34 ± 1.10 1.43/3.08	1.38 ± 0.80 0.82/1.62	p1= 0,04293 p2 =0,35650 p3 = 0,00002 p4=0,00689
ХС ЛПВП 0,9-1,9 ммоль/л	1.68 ± 0.45 1.34/2.08	1.5 ± 0.36 1.33/1.73	1.55 ± 0.40 1.25/1.88	1.57 ± 0.37 1.3/1.93	p1=0,25228 p2 =0,19251 p3 =0,85541 p4 =0,99571
ХС ЛПНП г/л	2.19 ± 0.58 1.78/2.5	2.21 ± 0.97 1.55/2.79	2.54 ± 0.85 1.74/3.32	1.78 ± 0.69 1.47/1.87	p1= 0,08467 p2 =0,94190 p3 = 0,00004 p4 =0,06445
Холестерин Ммоль/л	6.01 ± 1.49 4.48/7.24	6.35 ± 2.11 5.15/7.14	6.50 ± 1.56 5.48/7.18	5.14 ± 1.14 4.2/5.84	p1= 0,24708 p2 =0,42371 p3 = 0,00021 p4 = 0,01040
СРП, 0,068-8,2 мг/л	5,51±3,97 1,5/9,7	1,83±2,60 0,5/1,6	7,55±3,16 4,40/10,075	2,75±2,48 1,175/3,275	p1= 0,03949 p2= 0,00097 p3= 0,00001 p4=0,18329
ФНО б, не больше 2,5 пг/мл	4,17±6,32 1,90/3,70	2,94±1,27 2,2/3,9	4,22±3,91 2,125/4,025	1,89±1,33 1,025/2,2	p1=0,97331 p2=0,32820 p3= 0,00873 p4= 0,00441

Примечания: P₁ – различия между группами наблюдения до лечения; P₂ – различия до и после лечения в группе сравнения; P₃ – различия до и после лечения в группе наблюдения; P₄ – различия между группами наблюдения после лечения.

Показатели таблицы 1 свидетельствуют о значительном (в 2 раза) снижении ИР, судя по НОМА-индексу, под влиянием ПГ. О том, что это именно влияние ПГ, а не диеты, изменения образа жизни и комплексного лечения ИБС и АГ, свидетельствует тот факт, что в группе сравнения за тот же период этот индекс увеличился в 1,7 раза (p<0,001).

У пациентов, которые получали традиционную терапию, не отмечалось достоверного улучшения показателей липидного обмена, более того, отмечалось увеличение уровня ОХС (с 6.01 ± 1.49 до 6.35 ± 2.11 ммоль/л), ТГ (с 1.77 ± 0.90 до 1.98 ± 0.79 ммоль/л), ХС ЛПНП (с 2.19 ± 0.58 до 2.21 ± 0.97 г/л) в течение курса терапии. В группе же наблюдения, невзирая на более высокие показатели липидного обмена к началу терапии, под действием ПГ достоверно уменьшились все показатели липидного обмена, за исключением уровня ХС ЛПВП: уровня ТГ (в 1,7 раза, p<0,01), ХС ЛПНП (в 1,43 раза, p<0,001), ОХС (в 1,26 раза, p<0,001). Сравнение показателей липидного обмена после завершения терапии показало, что достоверная разница между группами наблюде-

ния наблюдалась в содержании ТГ (p<0,001), ОХС (p<0,02).

В течение 3-х месячного лечения в группе стандартной терапией ФНО-б снизился в 1,4 раза, а уровень СРП снизился с 5,51±3,97 до 1,83±2,60 мг/л (p<0,001), что можно объяснить эффективностью предварительной стандартной терапии с включением авторвастатина. В группе же наблюдения, несмотря на большие показатели всех биомаркеров воспаления в начале терапии, под действием лечения с включением ПГ отмечено достоверное снижение уровня системного воспаления по всем показателям: уровень СРП (в 2,74 раза, с 7,55±3,16 до 2,75±2,48 мг/л, p<0,001) и уровень ФНО-б (в 2,23 раза, с 4,22±3,91 до 1,89±1,33 пг/мл, p<0,01).

Сравнение показателей воспаления после завершения терапии показало, что в группе наблюдения отмечено достоверное снижение уровня системного воспаления по всем показателям. Более того, снижение уровня биомаркеров было достоверно не только внутри группы, но и в сравнении с группой с традиционной терапией.

Полученные нами результаты согласуются с

данными экспериментальных исследований о кардиопротекторном действии ПГ, которое определяется способностью блокировать активизацию NF-kB, проявляющемся снижением секреции провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1в, ФНО-б [8, 17].

Как показали исследования И.П. Кайдашева [2, 3], ИР является следствием активации ЯТФ каппа В (NFkB). В этом плане проведенное нами исследование показывает, что PPAR-г, судя по влиянию ПГ, является антагонистом NFkB, что совпадает с полученными нами ранее данными [1, 4].

Многочисленные многоцентровые исследования, направленные на выяснение влияния различных режимов лечения гипергликемии и их мета-анализы [9], показали, что «жесткий» контроль уровня гликозилированного гемоглобина оказывает лишь умеренное влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что указывает на значение других факторов, не только гипергликемии, в их развитии. В то же время исследования, направленные на коррекцию дислипидемии и АГ, дали значительно более высокие результаты в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности [15]. Определение и коррекция ИР, с нашей точки зрения, могут дать дополнительные шансы на снижение КВР у пациентов с ИБС на фоне МС.

Вывод

Проведенное нами исследование показало, что применение ПГ в комплексной терапии больных ИБС и МС снижало уровень системного воспаления и ИР, нормализовало липидный обмен как ведущие факторы КВР у лиц с ИБС на фоне МС. Это дает нам основание рекомендовать включение ПГ в терапию больных ИБС в сочетании с МС.

Литература

1. Винник Н.И. Эффективность применения пиоглитазона в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома / Н.И. Винник, Л.А. Куценко, Н.Л. Куценко [и др.] // Лікарська справа. – 2011. – № 3-4. – С.67-73.
2. Кайдашев И.П. NF-kB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. / И.П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 35–44.
3. Кайдашев И.П. Активация NF-kB при метаболическом синдроме / И.П. Кайдашев // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 93–101.
4. Расин О.М. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR-г / О.М. Расин, И.П. Кайдашев, М.С. Расин // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 6 (12). – С. 71-76.
5. Dibra A. Predictive value of basal C-reactive protein levels for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction is dependent on the type of reperfusion treatment / A. Dibra // European Heart J. – 2003. – Vol. 24(12). – P. 1128–1133.
6. Egger G. Obesity, Chronic Disease, and Economic Growth: A Case for "Big Picture" / G. Egger // Advances in Preventive Medicine. – 2011. – V. 2011. – P. 6.
7. Grundy S.M. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition / S.M. Grundy, H.B. Brewer Jr., J. Cleeman // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 433-438.
8. Guan Z. Cardioprotective effects of peroxisome proliferator activated receptor γ activators on acute myocarditis: anti-

- inflammatory actions associated with nuclear factor kB blockade / Z. Guan, G. Lin, J. Zhang et al. // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 9. – P. 1203–1208.
9. De Fronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 / R.A. De Fronzo // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53. – P. 1270–1287.
10. Pearson T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander // A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association – 2003. – Vol. 107 (3). – P. 499-511.
11. Lincoff A.M. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials / A.M. Lincoff, K. Wolsky, S.J. Nicholls, S.E. Nissen // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P. 1180-1188.
12. Weiguo Z. PPAR- γ agonist inhibits Ang II-induced activation of dendritic cells via the MAPK and NF-kB pathways / Z. Weiguo, Y. Hui, L. Shan [et al.] // Immunol. Cell Biol. – 2010. – Vol. 88. – P. 305–312.
13. Prabhakaran D. The metabolic syndrome: an emerging risk state for cardiovascular disease / D. Prabhakaran, S. Anand // Vascular Medicine. – 2004. – Vol. 9. – P. 55–68.
14. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. / World Health Organization. – 2007. – P. 97–118.
15. Reaven, G.M. Relationships Among Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease: Similarities and Differences / G.M. Reaven // The Journal of Clinical Hypertension. – 2011. – Vol.13. – P.238–243. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00439
16. Ridker P.M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / P.M. Ridker, N. Rifai, M.Cleaveland // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1959–1965.
17. Kaul S. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks. A Science Advisory From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation / S. Kaul, A.F. Bolger, D. Herrington [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1885–1894.

References

1. Vynnyk N.Y. Ефективність применення піоглітазона в комплексній терапії бол'них ішемічної болізню серця на фоні метаболічного синдрому / Н.І. Винник, Л.А. Кученко, Н.Л. Кученко [і др.] // Лікарська справа. – 2011. – № 3-4. – С.67-73
2. Kajdashev Y.P. NF-kB-sygnalizacija kak osnova razvytyja systemnogo vospaleniya, ynsulynorezystentnosti, lypotoksichnosti, saharnogo dyabeta 2-go tipa y ateroskleroza. / Y.P. Kajdashev // Mezhdunarodnyj endokrynologicheskij zhurnal. – 2011. – № 3 (35). – S. 35–44.
3. Kajdashev I.P. Aktivacija NF-kB pry metabolichnomu syndromi / I.P. Kajdashev // Fiziologichnyj zhurnal. – 2012. – T. 58, № 1. – S. 93–101.
4. Rasin O.M. Molekuljarni mehanizmy protyzapal'noi' dii' glitazoniv ta statyniv: rol' PPAR- γ / O.M. Rasin, I.P. Kajdashev, M.S. Rasin // Mizhnarodnyj endokrynologichnyj zhurnal. – 2007. – № 6 (12). – S. 71-76.
5. Dibra A. Predictive value of basal C-reactive protein levels for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction is dependent on the type of reperfusion treatment / A. Dibra // European Heart J. – 2003. – Vol. 24(12). – P. 1128–1133.
6. Egger G. Obesity, Chronic Disease, and Economic Growth: A Case for "Big Picture" / G. Egger // Advances in Preventive Medicine. – 2011. – V. 2011. – R. 6.
7. Grundy S.M. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition / S.M. Grundy, H.B. Brewer Jr., J. Cleeman // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 433-438.
8. Guan Z. Cardioprotective effects of peroxisome proliferator activated receptor γ activators on acute myocarditis: anti-inflammatory actions associated with nuclear factor kB blockade / Z. Guan, G. Lin, J. Zhang et al. // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 9. – P. 1203–1208.
9. De Fronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 / R.A. De Fronzo // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53. – P. 1270–1287.
10. Pearson T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander // A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association – 2003. – Vol. 107 (3). – P. 499-511.
11. Lincoff A.M. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of

- randomized trials / A.M. Lincoff, K. Wolsky, S.J. Nicholls, S.E. Nissen // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P. 1180-1188.
12. Weiguo Z. PPAR- γ agonist inhibits Ang II-induced activation of dendritic cells via the MAPK and NF- κ B pathways / Z. Weiguo, Y. Hui, L. Shan [et al.] // Immunol. Cell Biol. – 2010. – Vol. 88. – P. 305–312.
13. Prabhakaran D. The metabolic syndrome: an emerging risk state for cardiovascular disease / D. Prabhakaran, S. Anand // Vascular Medicine. – 2004. – Vol. 9. – P. 55–68.
14. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. / World Health Organization. – 2007. – R. 97–118.
15. Reaven, G.M. Relationships Among Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease: Similarities and Differences / G.M. Reaven // The Journal of Clinical Hypertension. – 2011. – Vol.13. – P.238–243. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00439
16. Ridker P.M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / P.M. Ridker, N. Rifai, M.Cleaveland // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1959–1965.
17. Kaul S. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks. A Science Advisory From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation / S. Kaul, A.F. Bolger, D. Herrington [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1885–1894.

Реферат

МОДИФІКАЦІЯ ФАКТОРІВ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Винник Н.І., Совгіря С.М., Філенко Б.М.

Ключові слова: кардіоваскулярні ризики, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, піоглітазон, системне запалення, інсулінорезистентність, ліпідний обмін.

Численними дослідженнями показано, що модифікація факторів кардіоваскулярного ризику дозволяє істотно знизити захворюваність і смертність у осіб з серцево-судинними захворюваннями. Наявність множинних взаємопов'язаних складових метаболічного синдрому обтяжує прогноз і перебіг ішемічної хвороби серця. Вивчення показників кардіоваскулярного ризику в осіб з ішемічною хворобою серця в поєднанні з метаболічним синдромом на тлі 3-х місячної терапії піоглітазоном може дати нові дані про динаміку факторів, що визначають прогноз і лікування таких хворих. Встановлено, що в групі спостереження в результаті 3-х місячного лікування з піоглітазоном достовірно зменшилися рівні С-реактивного білку, фактору некрозу пухлин- β , інсулінорезистентності, знизилася атерогенність крові. Навпаки, в групі порівняння спостерігалася подальше погіршення показників системного запалення, вуглеводного і ліпідного обмінів. Таким чином, проведене нами дослідження показало, що застосування піоглітазону в комплексній терапії хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з метаболічним синдромом знижувало рівень системного запалення, інсулінорезистентності, нормалізувало ліпідний обмін як провідних факторів кардіоваскулярного ризику у даних пацієнтів.

Summary

MODIFICATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CONCOMITANT METABOLIC SYNDROME

Vinnik N.I., Sovhyria S.N., Filenko B.N.

Key words: cardiovascular risks, ischemic heart disease, metabolic syndrome, pioglitazone, systemic inflammation, insulin-resistance, lipid metabolism.

Numerous studies show that modification of cardiovascular risk factors promotes significant reduction of morbidity and mortality among people suffering from cardiovascular diseases. The occurrence of multiple interrelated components of metabolic syndrome aggravates the prognosis and treatment of coronary heart disease.

The evaluation of indices of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease and concomitant metabolic syndrome following 3-month therapy with pioglitazone can provide novel data on the factors determining the prognosis and treatment of the patients. It has been found that in the test group I the levels of C-reactive protein, tumour necrosis factor- β , insulin resistance as well as blood atherogenesis significantly decreased at the end of 3-month treatment with pioglitazone. And contrariwise, further worsening of indices of systemic inflammation, carbohydrate and lipid metabolism was observed in the control group. Therefore, our study showed that use of pioglitazone in complex therapy for patients with coronary heart disease and concomitant metabolic syndrome reduces the level of systemic inflammation, insulin resistance, and normalizes lipid metabolism, which are considered as the major factors for cardiovascular risk in such patients.

УДК 616-089.168-071-08-084-089

Глушко А.В., Литвиненко Н.В.

КЛІНІКО-ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ В ДЕБЮТІ ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Вивчення питання судинної патології головного мозку - актуальна медична і соціальна проблема у світі. Щорічно вперше хворіють на мозковий інсульт від 100 до 120 тис. жителів України. Інсульт залишається основною причиною інвалідизації населення країни. Таким чином, вивчення і вдосконалення методів діагностики даного питання має велике соціально-економічне значення. Метою нашого дослідження було оцінити показники коагулограми і агрегатограми в дебюті геморагічного інсульту (ГІ). Серед госпіталізованих пацієнтів на ГІ переважали особи жіночої статі в обох групах (56%). Основним етіологічним фактором розвитку ГІ встановлено АГ. Зафіксовано зниження рівня тромбоцитів периферичної крові. Достовірних змін агрегатних властивостей тромбоцитів між першою і другою групами пацієнтів з внутрішньомозковими гематомами нами не було встановлено. Порівнявши показники коагуляційного гемостазу, можна говорити про можливість розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові в дебюті ГІ в обох групах хворих (підвищення РФМК, зниження протромбінового індексу, зростання концентрації фібриногену) в фазі «коагулопатії споживання».

Ключові слова: геморагічний інсульт, система гемостазу, протокол, ДВС - синдром, артеріальна гіпертензія, діагностика.

Вивчення питання судинної патології головного мозку – актуальна медична й соціальна проблема у світі. У структурі хвороб серцево-судинної системи судинні захворювання головного мозку складають від 30% до 50%, при цьому вагому частку займають гострі порушення мозкового кровообігу. Гострі порушення мозкового кровообігу – це велика група судинних уражень головного мозку, різних за етіологією, гетерогенних за механізмом розвитку, з різним клінічним перебігом і неоднаковими наслідками. Щороку вперше хворіють на мозковий інсульт від 100 до 120 тис. жителів України. За останні 10 років захворюваність на мозковий інсульт в Україні зросла на 5%, переважно за рахунок людей працездатного віку [8,11]. Інсульт залишається основною причиною інвалідизації населення країни (10% хворих повертаються до роботи, 20% потребують сторонньої допомоги, у 30% розвивається порушення пам'яті та уваги). Комплекс діагностичних і лікувальних заходів у кожному конкретному випадку дає можливість поліпшити якість лікування пацієнтів із геморагічним інсультом. Таким чином, вивчення та вдосконалення методів діагностики інсульту має велике соціально - економічне значення [11].

ГІ являє собою найбільш руйнівний тип інсульту, який вірогідно частіше призводить до смертності та тяжкої інвалідизації. Співвідношення в Україні ГІ до ішемічних складає від 4:1 до 3:1, в той час як у розвинених країнах світу - від 7:1 до 4:1 [5,8]. Значна поширеність ГІ у нашій країні свідчить про високий відсоток хворих на артеріальну гіпертензію АГ, неефективність її лікування. Важливим фактором ризику розвитку ГІ є також зловживання алкоголем, захворювання ендокринної системи, захворювання серця, аорти і великих судин, артеріальні церебральні аневризми, вроджені судинні мальформації (артеріо-венозні мальформації, кавернозні ангиоми), системні судинні процеси інфекційно-алергічної природи (геморагічні діатези, васкуліти), захворювання крові (лей-

кози, хвороба Верльгофа), церебральна амілоїдна ангіопатія, застосування антикоагулянтів, антиагрегантів, порушення у системі гемостазу. Релогічні та коагуляційні зміни в крові тісно взаємопов'язані і обумовлюють агрегатний стан крові [3,4,10]. Важливим фактором в патогенезі ГІ є порушення гемореології та коагуляції, що мають вторинний характер. Вищевикладене визначає актуальність та перспективність досліджень, спрямованих на вивчення механізмів порушення в системі коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу, з метою розробки адекватних методів діагностики та профілактики розвитку ГІ [1,5,15].

Метою нашого дослідження було оцінити клініко-гемостазіологічні характеристики в дебюті ГІ.

Нами обстежено 43 особи із внутрішньомозковими гематомами, які були госпіталізовані на лікування в неврологічне відділення 1 міської клінічної лікарні м. Полтави у 2015 році. Всі пацієнти були розподілені на 3 групи. До першої групи увійшли хворі, госпіталізовані до 6 годин від появи перших симптомів (26 осіб – 60,5%), до другої групи - пацієнти, госпіталізовані після 6 годин (17 осіб – 39,5%). Третю групу (контрольну) склали 10 відносно здорових осіб відповідного віку та статі. Серед пацієнтів із ГІ осіб чоловічої статі було 19 (44%), жінок – 24 (56%). Середній вік хворих на ГІ склав $53 \pm 3,1$ років (43-73 роки).

Клінічні показники оцінювали базуючись на заходах Уніфікованого клінічного протоколу лікування ГІ (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 275). Загальноклінічне та клініко-неврологічне обстеження включало: оцінку соматичного статусу, вимірювання артеріального тиску, вивчення анамнезу захворювання, показників неврологічного статусу. Для оцінки свідомості використовували шкалу ком Глазго (The Glasgow Coma Scale), для оцінки вираженості неврологічного дефіциту - шкалу Національного Інституту здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS) [7,13,15]. Всім пацієнтам проводили клініко-лабораторне обстеження

(загальноклінічні аналізи, біохімічні показники крові). Методи інструментальної діагностики включали електрокардіографію, рентгеновське дослідження легень, нейровізуалізаційні методи обстеження (комп'ютерну томографію - КТ, магнітно-резонансну томографію - МРТ) головного мозку. Показники коагуляційно-мікроциркуляторного гомеостазу досліджували на автоматичному гемокоагулометрі Steellex M 200 "Beijing steellex scientific instrument company" (Китай, 2012р.). Результати обробляли статистичними методами з розрахуванням середніх величин (M), середньої похибки (m) та критерію Ст'юдента (p).

Результати дослідження. Час від появи перших симптомів до приїзду швидкої медичної допомоги варіював у межах від 30 хвилин до 2 годин (54±15 хвилин). У структурі госпіталізованих на ГІ переважали пацієнти, які були госпіталізовані до 6 годин. Однак, відсоток пізньої госпіталізації залишається високим (39,5%), що потребує проведення організаційних заходів, санітарно-просвітницької роботи (швидка медична допомога, первинний рівень медичної допомоги). При аналізі вікових параметрів виникнення ГІ у пацієнтів обох статей було визначено, що середній вік розвитку ГІ у чоловіків був нижчий (у першій групі - 54±1,2 років, у другій - 53±2,5 років) порівняно з жінками (у першій групі - 64±2,2 років, у другій - 61±1,5 років). Серед госпіталізованих пацієнтів на геморагічний інсульт переважали особи жіночої статі в обох групах (у першій - 53%, у другій -

56%). В обох групах хворих серед етіологічних чинників переважала артеріальна гіпертензія (в першій групі - у 65,4%, у другій групі - у 52,9%), вагому долю займали стресові ситуації (в першій групі - 15,4%, у другій - 29,4%), травми головного мозку (у першій групі - 7,7%, у другій групі - 5,9%). Нез'ясованими етіологічними факторами у першій групі залишались 11,5% випадків, у другій - 11,8% випадків.

Загальний стан хворих під час госпіталізації варіював у межах від середнього ступеня тяжкості до тяжкого. Рівень порушення свідомості мав різний ступінь прояву: від легкого оглушення (у першій групі пацієнтів - 20%, у другій групі - 18%) до коми (у першій групі - 12 %, у другій групі - 19%).

Згідно шкали NIHSS показники рівня тяжкості неврологічного дефіциту в першій групі були наступними: до 6 балів - 7,7%, 6-13 балів - 38,5%, 14-20 балів - 30,8%, більше 20 балів - 23,1%. У другій групі бали були розподілені відповідним чином: до 6 балів - 11,8%, 6-13 балів - 23,5%, 14-20 балів - 47%, більше 20 балів - 17,6%.

Гіперглікемія спостерігалась у значній кількості пацієнтів у обох групах (у 44,3% пацієнтів першої групи, у 64,7% пацієнтів другої групи), що могло погіршувати результати перебігу інсульту. [8,12,14].

Показники стану системи гомеостазу у хворих на ГІ наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники	Групи пацієнтів		
	перша група, n= 26	друга група, n=17	контрольна група, n=10
концентрація фібриногену, г/л	5,1±1,2*	5,6±1,1*	3,1±1,1
активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТВ),сек	26±1,2	28±1,1	25±3,5
розчинні фібриноген-мономерні комплекси (РФМК), мг%	7,1*±1,2	8,3* **±1,5	0,1±0,5
протромбіновий індекс, %	73,8*± 1,6	69,3**± 1,5	94,1± 1,1
кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	180±2,5*	165±3,5* **	220±1,5
ступінь агрегації тромбоцитів, %	68,4±2,2*	74,6±2,1*	47±1,3
швидкість агрегації тромбоцитів, %/хв	7,8±1,6*	7,1±1,5*	4,8±1,2
час агрегації тромбоцитів, хв	8,1±1,1	8,6±1,2	9,5±1,5

Примітка: * - достовірні зміни порівняно з контрольною групою (p < 0,05)

** - достовірні зміни між першою та другою групами (p < 0,05).

Отримані результати дослідження стану системи тромбоцитарного гомеостазу свідчили про зниження рівня тромбоцитів периферичної крові в дебюті хвороби, що можна пояснити активацією системи гомеостазу, розвитком «коагуляції споживання» [6,10,12]. Зміни в системі мікроциркуляторного гомеостазу вказували на активацію агрегаційних властивостей тромбоцитів у обох групах дебюту ГІ. При цьому потрібно зауважити, що ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів були вірогідно вищі порівняно з показниками контрольної групи. Достовірних змін агрегаційних властивостей тромбоцитів між першою і другою групами пацієнтів із внутрішньомозковими гематомами не було встановлено.

В обох групах хворих на ГІ при дослідженні

коагуляційного гомеостазу при порівнянні з контрольною групою встановлено «фатальне» підвищення концентрації РФМК, зниження протромбінового індексу, значне підвищення концентрації фібриногену. Поряд із цим потрібно підкреслити, що динаміка вказаних показників була вірогідно значуща у другій групі пацієнтів. Порівнявши показники коагуляційного гомеостазу можна говорити про можливість розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові в дебюті ГІ в обох групах хворих (підвищення РФМК, зниження протромбінового індексу, зростання концентрації фібриногену) у фазі «коагулопатії споживання».

Висновки

У структурі госпіталізованих на геморагічний інсульт переважали пацієнти з ранньою госпіталізацією (60,5%). Серед госпіталізованих хворих на геморагічний інсульт переважали особи жіночої статі. Основним етіологічним фактором розвитку ГІ було встановлено артеріальну гіпертензію, стресові ситуації, травми головного мозку. Гіперлікемія діагностована у першій групі пацієнтів із ГІ у 44,3%, у другій групі – у 64,7%. Виявлено зниження рівня тромбоцитів периферичної крові, зростання концентрації фібриногену, зростання концентрації розчинного фібрин-мономерного комплексу, подовження активованого часткового тромбопластинового часу в обох групах хворих. На підставі отриманих результатів дослідження можна дійти висновку про розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові в дебюті ГІ

Література

1. Вейнер Э. Давление крови и инсульт: вопросы и ответы / Э. Вейнер, Д. Хей; пер. с англ., науч. ред. С. Глянцева. – М.: КРОН-ПРЕСС, 2000. – 304 с.
2. Верещагин Н.В. Инсульт: диагностика и интенсивная терапия в острый период // Неотложные состояния в неврологии. Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, М.А. Евзельмана. – Орел; М.: Фаворъ, 2002. – С. 109–122.
3. Виленский Б.С. Инсульт: Профилактика, диагностика и лечение. – СПб.: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2002. – 397 с.
4. Карлов В.А. Неврология: Руководство для врачей. – М.: Мед. информ. агентство, 1999. – 631 с.
5. Касте М. Как улучшить качество медицинской помощи больным с инсультом в общенациональном масштабе. Опыт Финляндии / М. Касте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – №9. – С. 65–68.
6. Гусев Е.И. Общая неврология: учеб. пособие / Е.И. Гусев, А.С. Никифоров. – М.: Гэотар - Медиа, 2007. – 720 с.
7. Лікування гострого мозкового інсульту (діагностичні та терапевтичні алгоритми). / [Гусев Є. І., Скворцова В. І., Чекнева Н. С. та ін.] – М., 1997. – С. 356 с.
8. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / Т.С. Міщенко // Судинні захворювання головного мозку. – 2006. – №1. – С. 3–7.
9. Сайфуллина Э.И. Церебральный инсульт: Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: автореф. дис. д.мед.н. / СПб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова. – СПб., 2008. – 42 с.
10. Яворська В.О. Роль системи гемостазу при порушенні мозкового кровообігу / В. О. Яворська, Н.М. Грицай, А.М. Мохамед. – К.: Книга, 2004. – 192 с.
11. Стан неврологічної служби України в 2011 році / Хобзей М.К., Зінченко О.М., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. - Харків, 2012. – 25 с.
12. Curling O. D. An analysis of natural history of cavernous angiomas. / O.D. Curling [et al.] // J. Neurosurgery. – 1991. – V.75. – P.702.
13. Loyd-Jones D. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association. / D. Loyd-Jones, R.J. Adams, T.M. Brown [et al.] // Circulation. – 2010. – V.121. – P. 46-215.

14. Molyneux A. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. / A. Molyneux, R. Kerr, I. Stratton [et al.] // Lancet. – 2002. – V.360. – P. 1267-1274.
15. Truelsen T. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. / T. Truelsen, B. Piechowski-Jozwiak, R. Bonita [et al.] // Eur J Neurol. – 2006. – V.13. – P. 581-598.
16. Van Asch C.J. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. / C.J. Van Asch, M.J. Luitse, G.L. Rinkel [et al.] // Lancet Neurol. – 2010. V.9. – P.167-176.

References

1. Vejner Je. Davlenie krovi i insul't: voprosy i otvety / Je. Vejner, D. Hej; per. s angl., nauch. red. S. Glanceva. – M.: KRON-PRESS, 2000. – 304 s.
2. Vereshhagin H.B. Insul't: diagnostika i intensivnaja terapija v ostryj period // Neotlozhnye sostojanija v neurologii. Pod red. N.V. Vereshhagina, M.A. Piradova, M.A. Evzel'mana. – Orej; M.: Favor#, 2002. – S. 109–122.
3. Vilenkij B.S. Insul't: Profilaktika, diagnostika i lechenie. – SPb.: ООО «Изд-во FOLIANT», 2002. – 397 s.
4. Karlov V.A. Nevrologija: Rukovodstvo dlja vrachej. – M.: Med. inform. agentstvo, 1999. – 631 s.
5. Kaste M. Kak uluchit' kachestvo medicinskoj pomoshhi bol'nym s insul'tom v obshhenacional'nom masshtabe. Opyt Finljandii / M. Kaste // Zhurnal nevrologii i psihiatrit im. S.S. Korsakova. – 2003. – №9. – S. 65–68.
6. Gusev E.I. Obshhaja nevrologija: ucheb. posobie / E.I. Gusev, A.S. Nikiforov. – M.: Gjeotar - Media, 2007. – 720 s.
7. Likuvannja gostrogo mozkovogo insul'tu (diagnostichni ta terapevtichni algoritmi). / [Gusev Є. І., Skvorcova V. І., Chekneva N. S. ta in.] – M., 1997. – 356 s.
8. Mishhenko T.S. Epidemiologija cerebrovaskuljarnih zahvorjuvan' v Ukraїni / T.S. Mishhenko // Sudinni zahvorjuvannja golovnogogo mozku. – 2006. – №1. – S. 3–7.
9. Sajfullina Je.I. Cerebral'nyj insul't: Nejrovizualizacija v diagnostike i ocenke jeffektivnosti razlichnyh metodov lechenija: avtoref. dis. d.med.n. / SPb. gos. med. un-t im. I.P. Pavlova. – SPb., 2008. – 42 s.
10. Javors'ka V.O. Rol' sistemi gemostazu pri porushenni mozkovogo krovoobigu / V. O. Javors'ka, N.M. Gricaj, A.M. Mohamed. – K.: Kniga, 2004. – 192 s.
11. Stan nevrologichnoї sluzhbi Ukraїni v 2011 roci / Hobzej M.K., Zinchenko O.M., Golubchikov M.V., Mishhenko T.S. - Harkiv, 2012. - 25 s.
12. Curling O. D. An analysis of natural history of cavernous angiomas. / O.D. Curling [et al.] // J. Neurosurgery. – 1991. – V.75. – P.702.
13. Loyd-Jones D. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association. / D. Loyd-Jones, R.J. Adams, T.M. Brown [et al.] // Circulation. – 2010. – V.121. – P. 46-215.
14. Molyneux A. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. / A. Molyneux, R. Kerr, I. Stratton [et al.] // Lancet. – 2002. – V.360. – P. 1267-1274.
15. Truelsen T. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. / T. Truelsen, B. Piechowski-Jozwiak, R. Bonita [et al.] // Eur J Neurol. – 2006. – V.13. – P. 581-598.
16. Van Asch C.J. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. / C.J. Van Asch, M.J. Luitse, G.L. Rinkel [et al.] // Lancet Neurol. – 2010. V.9. – P.167-176.

Резюме

КЛИНИКО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В ДЕБЮТЕ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Глушко А.В., Литвиненко Н.В.

Ключевые слова: геморагический инсульт, система гемостаза, протокол, ДВС - синдром, артериальная гипертензия, диагностика.

Изучение вопроса сосудистой патологии головного мозга - актуальная медицинская и социальная проблема в мире. Ежегодно впервые болеют мозговым инсультом от 100 до 120 тыс. жителей Украины. Инсульт остается основной причиной инвалидизации населения страны. Таким образом, изучение и совершенствование методов диагностики данного вопроса имеет большое социально-экономическое значение. Целью нашего исследования было оценить показатели коагулограммы и агрегатограммы в дебюте геморагического инсульта (ГИ). Среди госпитализированных пациентов на ГИ преобладали лица женского пола в обеих группах (56%). Основным этиологическим фактором ра-

звиття ГИ установлено АГ. Зафиксировано снижение уровня тромбоцитов периферической крови. Достоверных изменений агрегатных свойств тромбоцитов между первой и второй группами пациентов с внутримозговыми гематомами нами не было установлено. Сравнив показатели коагуляционного гемостаза можно говорить о возможности развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в дебюте ГИ в обеих группах больных (повышение РФМК, снижение протромбинового индекса, рост концентрации фибриногена) в фазе «коагулопатии потребления».

Summary

CLINICAL AND HAEMOSTATIC CHARACTERISTICS IN THE DEBUT OF HEMORRHAGIC STROKE

Glushko A.V., Lytvynenko N.V.

Key words: hemorrhagic stroke, hemostasis system, protocol, DIC syndrome, hypertension, diagnostics.

Studying cerebral vascular pathology is an urgent medical and social problem worldwide. Annually, from 100 to 120 thousand of Ukrainians are first diagnosed to have cerebral stroke. Stroke is a major cause of disability among the population. Therefore, the study and improvement of diagnosis of this disease is of great social and economical importance. The purpose of our study was to evaluate the parameters of coagulograms and aggregatograms in the debut of hemorrhagic stroke (HS). Among the patients admitted to the hospital with HS females prevailed in both groups (56%). The main etiological factor in the development of HS was hypertension. Fixed decrease in platelet count of peripheral blood was registered as well. No significant changes in platelet aggregation properties between the first and second groups of patients with intracerebral hematomas were established. Having compared indices of coagulation hemostasis we can suggest the possibility in developing disseminated intravascular blood in the debut HS in both groups of the patients (an increase of soluble monomer-fibrinogen complexes, reduced prothrombin index, increased fibrinogen concentration) in the phase of "consumption coagulopathy".

УДК 616.61- 085.38-073.27

Горіла М.В., Павленко А.А.

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТА ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ПРОЦЕСІВ ТЕРАПІЇ

Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара

Метою роботи було дослідити біохімічні показники організму людини при захворюваннях серцево-судинної системи. У пацієнтів, хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця, відбуваються кількісні та якісні зміни у сироватці крові. Для пацієнтів з перенесеними операціями на серцево-судинній системі необхідне підтримання індивідуальних показників протромбінового індексу та МНВ. Поглиблене порівняння діагностичних показників при хворобах дає змогу користуватися результатами досліджень у діагностиці та лікувальній практиці.

Ключові слова: серцево-судинна система, гіпертонічна та ішемічна хвороби серця, аспартатамінотрансфераза, холестерин, сечовина, протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ).

Робота є фрагментом проекту фундаментальних досліджень «Біохімічні механізми адаптації живих організмів за умов патогенезу», № держ. реєстрації 0116U600025.

Вступ

У більшості економічно розвинених країн патології серцево-судинної системи займають перше місце серед причин захворюваності, інвалідизації та смертності пацієнтів, хоча їх поширеність у різних регіонах значно коливається. [1, 3, 4]

Вивчення біохімічних показників крові при захворюваннях серцево-судинної системи є важливим дослідженням, яке є беззаперечно необхідним для уточнення діагнозу та проведення подальшого лікування. Крім того, біохімічні тести крові часто потрібні лікарям для оцінки ефективності проведеної терапії. [2, 5, 6]

Мета дослідження

Аналіз та оцінка біохімічних показників крові пацієнтів з хворобами серцево-судинної системи з метою оптимізації процесів лікування, підвищення ефективності терапевтичних заходів та наближення до стандартів персоніфікації лікування.

Об'єкт і методи дослідження

Для досягнення мети було досліджено кров пацієнтів віком від 25 до 50 років, котрі були поділені на групи за захворюваннями: хворі на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця та пацієнти з порушенням показників протромбінового індексу.

Визначали такі параметри: вміст холестеролу, глюкози, фібриногену, сечовини, креатиніну, сероглікоїдів, С-реактивного білку, активність аланін амінотрансферази, активність аспартатамінотрансферази, вміст загального білку, вміст загального та прямого білірубину, сечової кислоти, хлоридів крові, β-ліпопротеїдів крові, тимолова проба, формолова проба, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ).

Статистичну обробку проводили із залученням програми Excel, використовуючи t-критерій Стьюдента. Вірогідними вважали результати, якщо $p < 0,05$ [7].

Результати досліджень та їх обговорення

До дослідження були залучені пацієнти, хворі на серцево-судинні патології: гіпертонічну та ішемічну хворобу.

Досліджено показники крові групи людей, хворих на гіпертонічну хворобу (15 осіб). У багатьох пацієнтів спостерігалось значне відхилення концентрацій холестерину сироватки крові від норми (в середньому на 38%). Даний критерій є одним із основних показових біохімічних аналізів при гіпертонії. Також, перевищували нормальні значення показники сечової кислоти (на 42%) та β -ЛП (на 69%). Часто гіпертонічна хвороба супроводжувалася порушенням параметрів супутніх аналізів сироватки крові, так, наприклад, спостерігалось підвищення концентрацій сечовини та креатиніну у 3,40 рази та у 3,42 рази відповідно. Це було свідченням про наявність суттєвих змін в процесах обміну нітрогену в порівнянні з практично здоровими пацієнтами.

Досліджено значну групу людей, хворих на ішемічну хворобу серця (18 осіб різних статей, віком 25 – 50 років). Ішемія – термін, який поєднує в собі ряд серцевих захворювань, це стенокардія, інфаркт міокарда, кардіосклероз. На біохімічному рівні ці хвороби мало відрізняються, тому досліджувалися пацієнти із загальним діагнозом ішемічна хвороба серця. Надалі більш точний діагноз ставить лікар на основі показників ЕКГ в спокої, ЕКГ з навантаженням, УЗД серця та динаміки вивчених біохімічних показників.

При ішемічній хворобі спостерігалось підвищення активності АсАТ у 2,8 рази. Також високими були показники холестерину (у 2,5 рази у середньому). В деяких пацієнтів ішемічна хвороба серця супроводжувалася відхиленням від норми величин концентрації глюкози у 2 рази, сечовини

- в 1,65 рази, креатиніну - в 1,78 рази, β -ЛП – в 1.7 рази.

Згідно з новітніми даними, вважається, що перебіг серцево-судинних захворювань суттєво відрізняється в залежності від статі пацієнта [8, 9, 10]. З цієї причини існують різні фактори ризику при розвитку ішемічної хвороби серця для жінок та чоловіків, а отже, як наслідок, повинні бути різні підходи до терапевтичних дій та подальшої корекції лікування хворих різних статей, зокрема із урахуванням біохімічних показників [8, 9].

Досліджено протромбіновий індекс та МНВ групи пацієнтів, серед яких представлені найінформативніші зразки. Вивчали біохімічні показники хворих після перенесення операцій на серці та серцево-судинній системі. Пацієнти, що перенесли оперативне втручання на серці, змушені постійно приймати антитромболітичні препарати, в абсолютній більшості випадків – непрямі антикоагулянти, внаслідок чого нормальні значення протромбінового індексу (ПІ) для даної групи людей значно відрізняються від показників здорових людей. На сьогодні визнано, що лабораторним показником, який оцінює гіпокоагуляційну дію орального антикоагулянту, є міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Оральні антикоагулянти не чинять дії на вже утворений тромб, а запобігають його утворенню.

Згідно з даними, що представлені на рисунках 1 та 2, спостерігалось коливання показників ПІ та МНВ, що свідчило про постійний прийом антикоагулянтів різної концентрації, та необхідність у визначенні персональної дози препарату для пацієнта. Хворий знаходився під наглядом лікаря впродовж досить довгого часу після перенесеної операції.

Показники згортання крові для пацієнта 1.

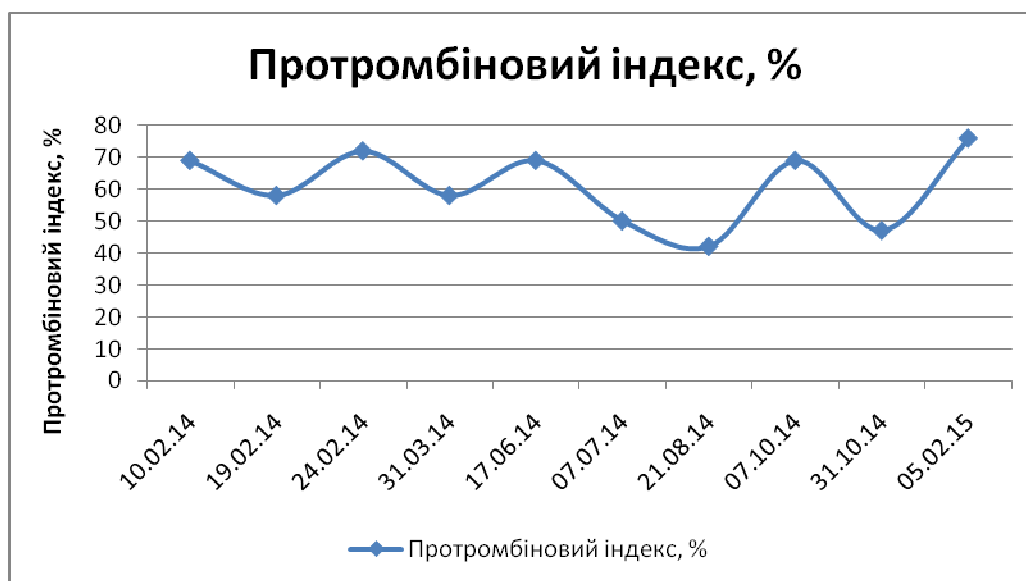


Рис. 1. Показники протромбінового індексу сироватки крові пацієнта 1.

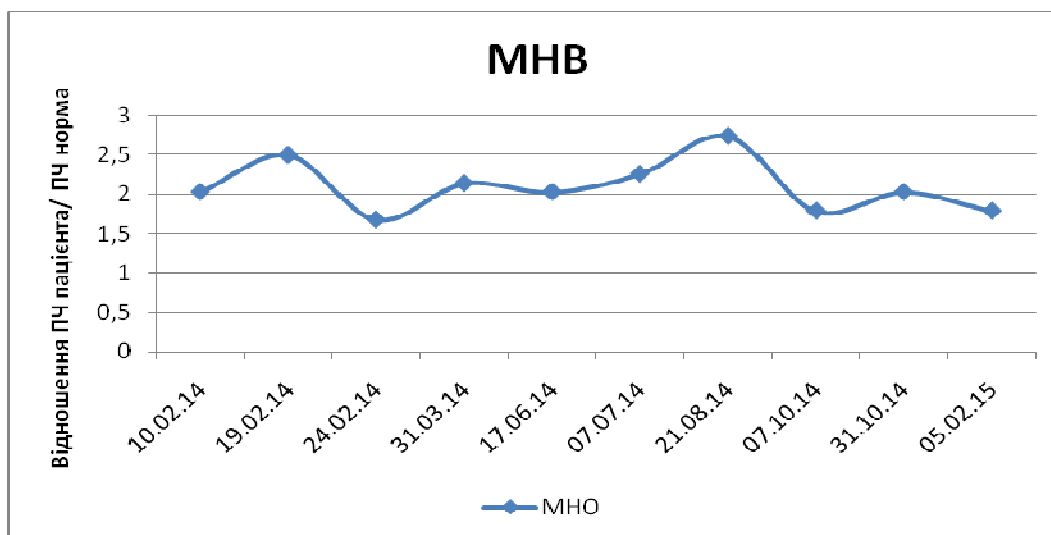


Рис. 2. Показники МНВ сироватки крові пацієнта 1.

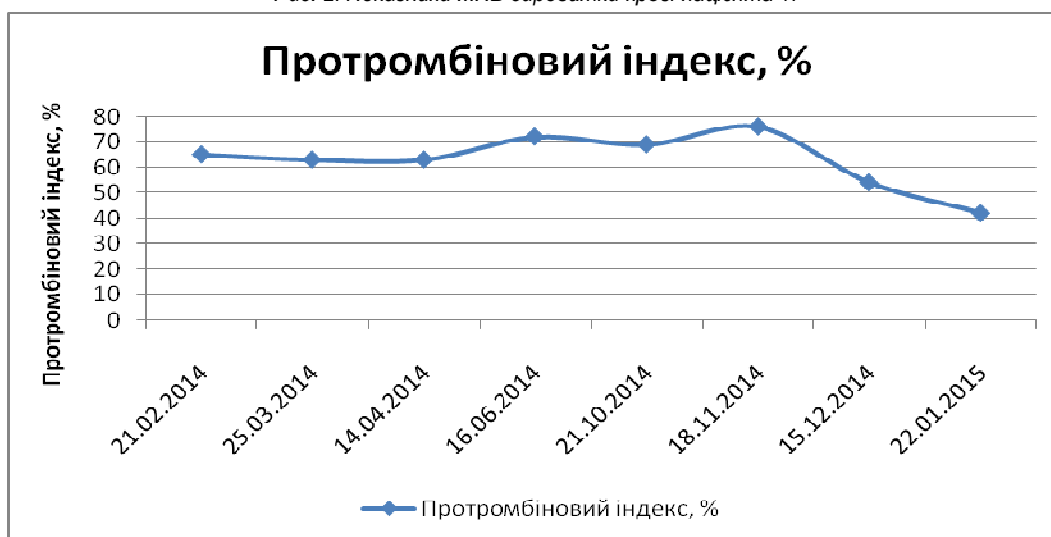


Рис. 3. Показники протромбінового індексу сироватки крові пацієнта 2.

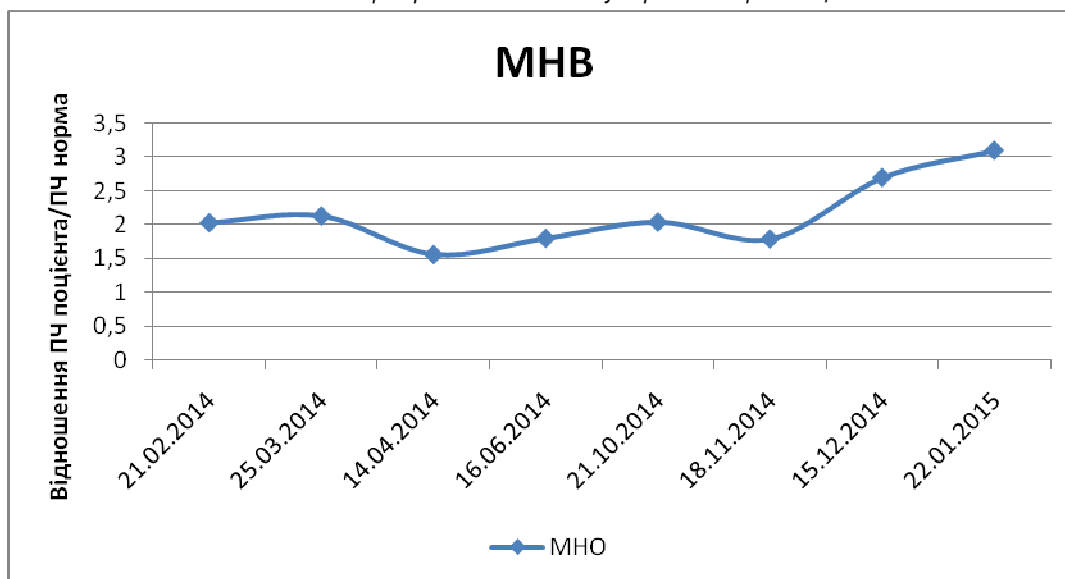


Рис. 4. Показники МНВ сироватки крові пацієнта 2.

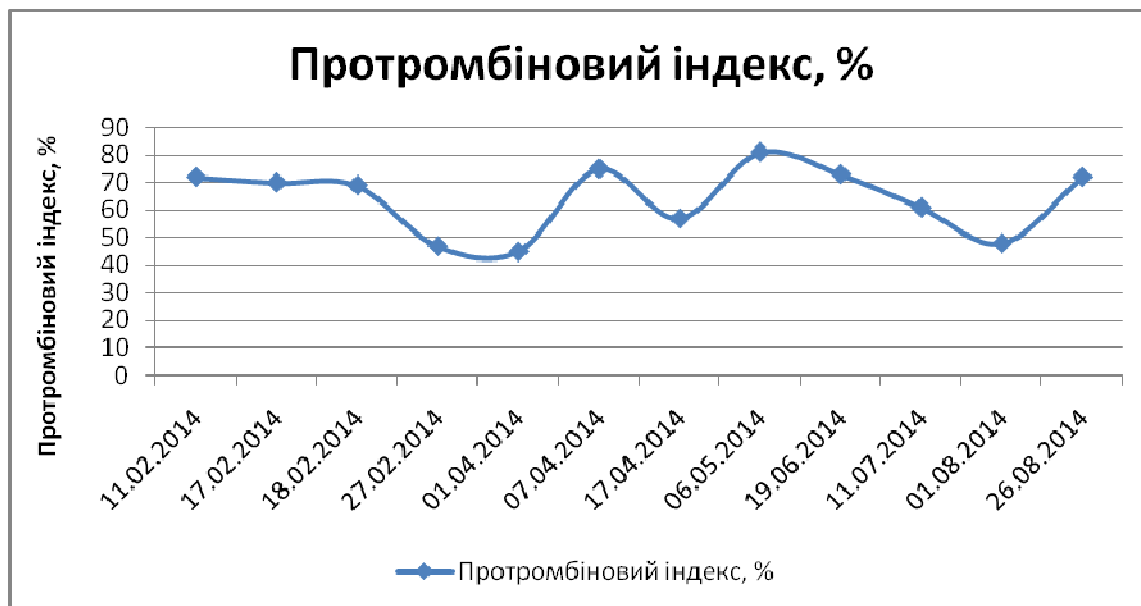


Рис. 5. Показники протромбінового індексу сироватки крові пацієнта 3.

Спираючись на результати, продемонстровані на рисунках 3 та 4 для іншого пацієнта, можливо було спостерігати незначне коливання показників МНВ та ПІ. Зниження величин ПІ та підвищення

МНВ потребувало підбирання нової дози антикоагулянту для даного пацієнта.

Показники згортання крові для пацієнта 2.

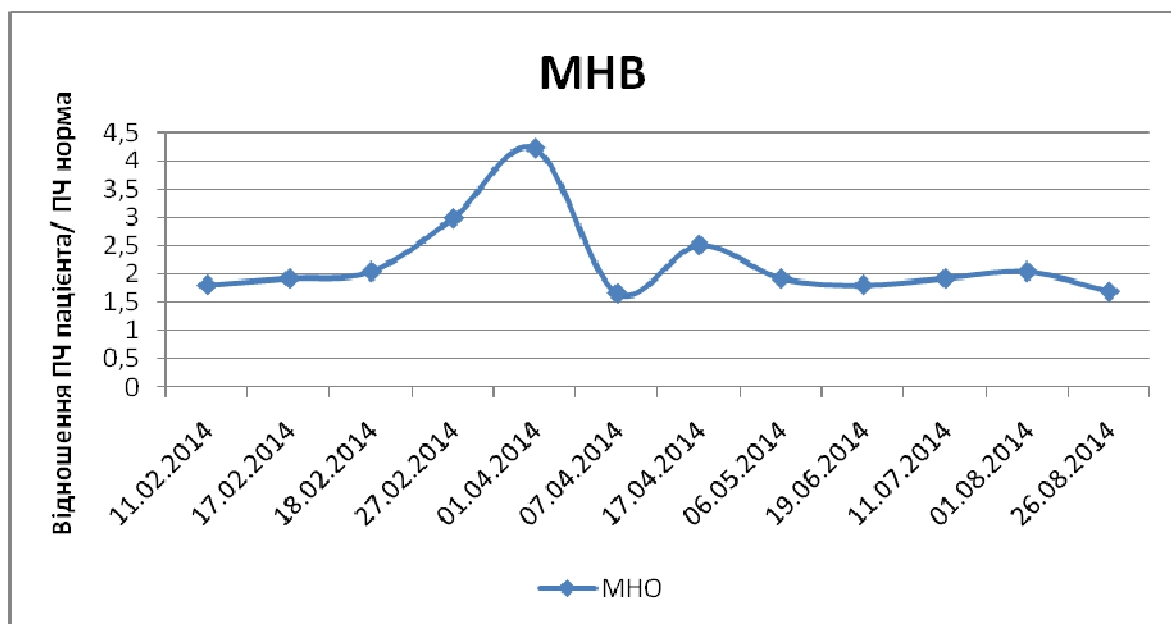


Рис. 6. Показники МНВ сироватки крові пацієнта 3.

У пацієнта №3 показники ПІ та МНВ вдалося наблизити до оптимальних (рис. 5, 6), але лікування ще не дійшло свого завершального етапу.

Показники згортання крові для пацієнта 3.

При аналізі даних пацієнта №4 було виявлено значне коливання показників ПІ та МНВ (рис. 7,

8), що свідчило про певну складність у правильному підборі дози та виду антикоагулянту. Але наприкінці лікування вдалося знайти найбільш оптимальну дозу препарату.

Показники згортання крові для пацієнта 4.

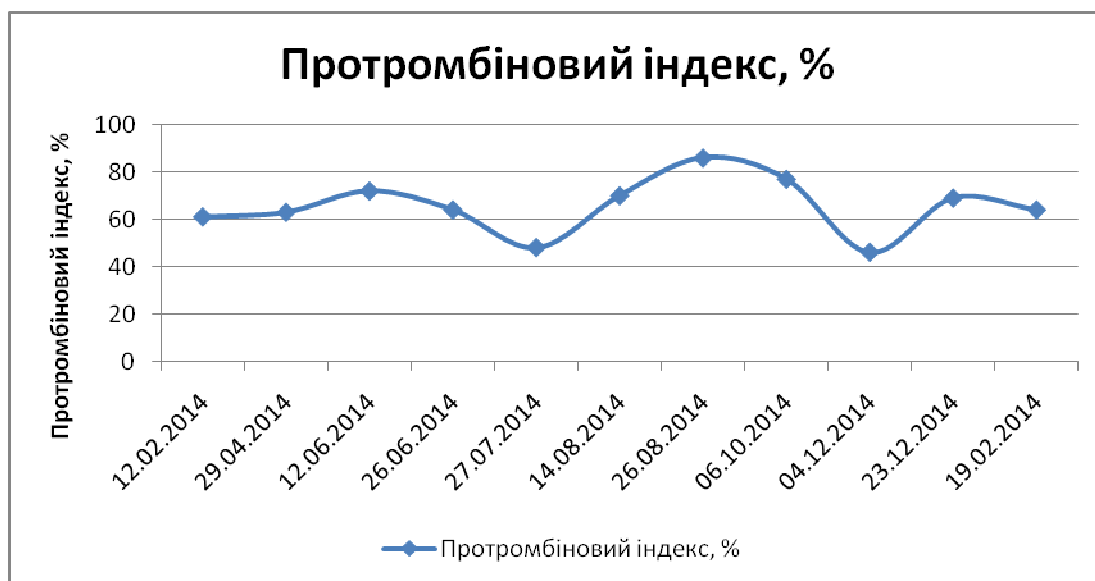


Рис. 7. Показники протромбінового індексу сироватки крові пацієнта 4.

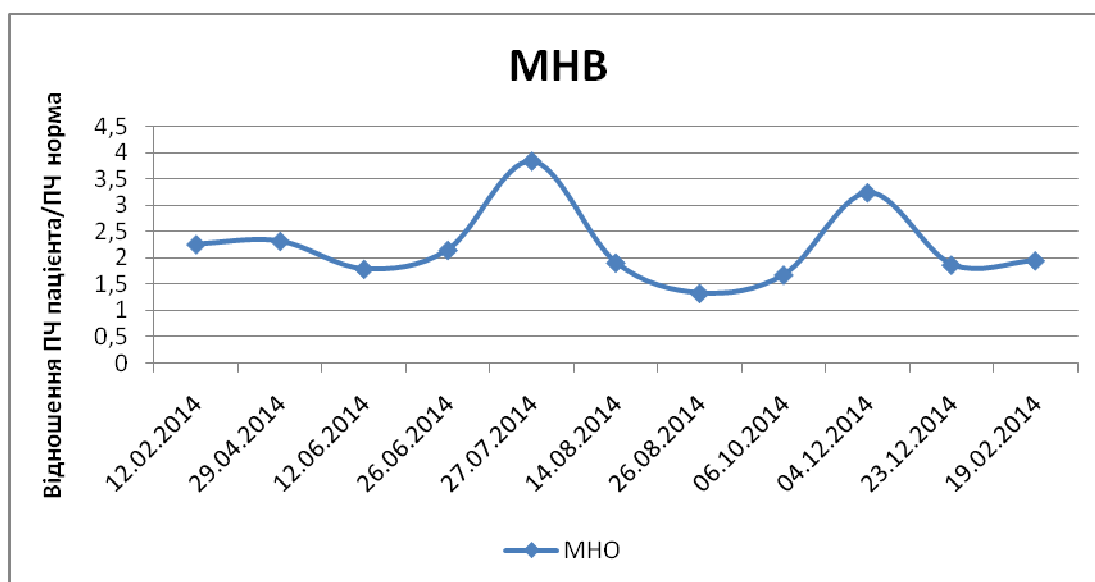


Рис. 8. Показники МНВ сироватки крові пацієнта 4.

Визначення протромбінового індексу та МНВ у пацієнтів, котрі перенесли операції на серці та серцево-судинній системі, дозволило прослідкувати динаміку роботи факторів згортання крові протягом тривалого часу. Такі результати допомогли визначити для кожного хворого персональну дозу та вид антикоагулянту. Що, в свою чергу, дало можливість удосконалити терапевтичні заходи та підійти до розвитку індивідуальної терапії.

Висновки

1. Досліджено діагностичні показники при гіпертонічній хворобі у групі з 15 пацієнтів, та діагностичні показники при ішемічній хворобі серця у групі з 18 пацієнтів та індивідуальні показники ПІ та МНВ групи пацієнтів.

2. З'ясовано, що при гіпертонічній хворобі спостерігалися відхилення концентрацій холестерину сироватки крові від норми, що є одним із

основних показових біохімічних аналізів при даному захворюванні. Також відмічалось порушення параметрів супутніх аналізів.

3. Встановлено, що підвищена концентрація ферменту аспартат-аміно-трансферази (АсАТ) виявилася одним із ранніх показників ушкодження серцевого м'язу.

4. Досліджено протромбіновий індекс та МНВ у пацієнтів, котрі перенесли операції на серці та серцево-судинній системі, що дозволило знайти для кожного хворого персональну дозу та вид антикоагулянту.

5. Результати, отримані в роботі, дозволяють наблизитися до світових стандартів індивідуальної терапії при лікуванні таких складних та небезпечних патологій, як хвороби серцево-судинної системи.

Перспективи подальших досліджень

Заплановано продовжити дослідження індивідуальних показників системи згортання крові у хворих на серцево-судинні патології з метою удосконалення та коригування процесів лікування наближення терапії до міжнародних стандартів.

Література

1. Болезни сердца и сосудов / The ESC textbook of cardiovascular medicine : руководство / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса, пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто ; ВНОК, Федер. Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1446 с. - Предм. указ.: С. 1424-1437.
2. Волков В. С. Фармакотерапия и стандарты лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: руководство / В. С. Волков, Г. А. Базанов. - М. : МИА, 2010. - 360 с. - Библиогр.: С. 357 - 358.
3. Джанашия П. Х. Карманный справочник кардиолога / П. Х. Джанашия, Н. М. Шевченко, Е. Я. Богданова. - М. : МИА, 2008. - 352 с.
4. Джанашия П. Х. Неотложная кардиология: руководство / П. Х. Джанашия, Н. М. Шевченко, С. В. Олишевко. - М. : Бином, 2008. - 296 с.
5. Дземешкевич С. Л. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия: классификация, диагностика, хирургическое лечение / С. Л. Дземешкевич, Л. У. Стивенсон. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 320 с.
6. Диагноз при сердечно-сосудистых заболеваниях. Формулировка, классификация, практическое руководство / Под ред. И. Н. Денисова, С. Г. Гореховой. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 96 с.
7. Лакин Г. Ф. Биометрия. Учебник для вузов. 4-е издание / Г. Ф. Лакин. - М.: Высшая школа, 1990. - 352 с.
8. Ankur K. Relation of Doppler Tissue Imaging Parameters with Heart Failure Progression in Hypertonic Cardiomyopathy / K. Ankur, K.M. Harris, B.A. Maron [et al.] // J. Am. J. Card. - 2016. - Vol. 03. - P. 018.
9. Kundu A. Relation of atrial fibrillation in acute myocardial infarction to in-hospital complications and early hospital readmission / A. Kundu, K. O'Day, A. Shaikh [et al.] // American Journal of Cardiology. - 2016. - № 117(8). - P. 1213-1218.

10. Lee R. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: Methodological aspects and considerations / R. Lee, M. Margaritis, K.M. Channon // Current Medicinal Chemistry. - 2012. - № 19(16). - P. 2504-2520.

References

1. Bolezni serdca i sosudov / The ESC textbook of cardiovascular medicine : rukovodstvo / pod red. A. Dzjhona Kjemma, Tomasa F. Ljushera, Patrika V. Serruisa, per. s angl. pod red. E. V. Shljahto ; VNOK, Feder. Centr serdca, krvi i jendokrinologii im. V. A. Almazova. - M. : GJeOTAR-Media, 2011. - 1446 s. - Predm. ukaz.: S. 1424-1437.
2. Volkov V. S. Farmakoterapija i standarty lechenija zabojevanij serdechno-sosudistoj sistemy: rukovodstvo / V. S. Volkov, G. A. Bazanov. - M. : MIA, 2010. - 360 s. - Bibliogr.: S. 357 - 358.
3. Dzhanaashija P. H. Karmannyj spravochnik kardiologa / P. H. Dzhanaashija, N. M. Shevchenko, E. Ja. Bogdanova. - M. : MIA, 2008. - 352 s.
4. Dzhanaashija P. H. Neotlozhnaja kardiologija: rukovodstvo / P. H. Dzhanaashija, N. M. Shevchenko, S. V. Olishkevko. - M. : Binom, 2008. - 296 s.
5. Dzemeshkevich S. L. Disfunkcii miokarda i serdechnaja hirurgija: klassifikacija, diagnostika, hiruricheskoe lechenie / S. L. Dzemeshkevich, L. U. Stivenzon. - M. : GJeOTAR-Media, 2009. - 320 s.
6. Diagnost pri serdechno-sosudistyh zabojevanijah. Formulirovka, klassifikacii: prakticheskoe rukovodstvo / Pod red. I.N. Denisova, S.G. Gorohovoj. - M. : GJeOTAR - Media, 2008. - 96 s.
7. Lakin G.F. Biometrija. Uchebnik dlja vuzov. 4-e izdanie / G.F. Lakin. - M.: Vysshaja shkola, 1990. - 352 s.
8. Ankur K. Relation of Doppler Tissue Imaging Parameters with Heart Failure Progression in Hypertonic Cardiomyopathy / K. Ankur, K.M. Harris, B.A. Maron [et al.] // J. Am. J. Card. - 2016. - Vol. 03. - P. 018.
9. Kundu A. Relation of atrial fibrillation in acute myocardial infarction to in-hospital complications and early hospital readmission / A. Kundu, K. O'Day, A. Shaikh [et al.] // American Journal of Cardiology. - 2016. - № 117(8). - P. 1213-1218.
10. Lee R. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: Methodological aspects and considerations / R. Lee, M. Margaritis, K.M. Channon // Current Medicinal Chemistry. - 2012. - № 19(16). - P. 2504-2520.

Реферат**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ТЕРАПИИ**

Горелая М.В., Павленко А.А.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, гипертоническая и ишемическая болезни сердца, аспартатаминотрансфераза, холестерин, мочеви́на, протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО).

Целью работы было исследование биохимических показателей организма человека при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. У пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца происходят количественные и качественные изменения в сыворотке крови. Для пациентов после перенесенных операций на сердечно-сосудистой системе необходима поддержка индивидуальных показателей протромбинового индекса и МНО. Углубленное сравнение диагностических показателей при заболеваниях дает возможность пользоваться результатами исследований в диагностике и лечебной практике.

Summary**BIOCHEMICAL INDICATORS UNDER CARDIOVASCULAR DISEASE AND PATIENT-CENTERED THERAPEUTIC APPROACH**

Gorelaya M.V., Pavlenko A.A.

Key words: cardiovascular system, essential hypertension, coronary heart disease, aspartate aminotransferase, cholesterol, urea, prothrombin time, prothrombin index, international normalized ratio (INR).

The aim of the study presented was to evaluate biochemical parameters of the human body in diseases of the cardiovascular system. In the patients with essential hypertension and coronary heart disease certain quantitative and qualitative changes in the blood serum occur. The patients passed through the surgeries for cardiovascular problems require support of prothrombin individual indices and INR. An in-depth comparison of the diagnostic indicators for diseases makes it possible to use the results of research in the diagnosis and medical practice.

УДК 616.329-002-091.8[616.35-002+616.12-008.33/.1]

Гриднев А.Е.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Цель работы - изучить гистологические и фенотипические особенности клеток слизистой оболочки (СО) пищевода у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и гипертонической болезни (ГБ). Исследование проводили на биопсиях пищевода полученных при видеозндоскопии у 96 больных с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ и 70 больных с изолированной ГЭРБ и сравнивали их с препаратами неизменной СО пищевода (контроль). Экспрессию CD4, CD8, CD16, CD54 и CD95 определяли на парафиновых срезах непрямым иммуногистохимическим пероксидазным методом. У пациентов с сочетанной патологией частота встречаемости эрозивного рефлюкс-эзофагита выше, чем у пациентов с изолированной ГЭРБ ($p<0,05$). У всех пациентов с ГЭРБ отмечаются выраженные патоморфологические изменения СО пищевода. Для сочетанной патологии по сравнению с изолированной ГЭРБ характерна более высокая частота встречаемости отека и дистрофии эпителия, эктазии сосудов, подслизистых кровоизлияний ($p<0,05$). Подобные изменения отмечаются и при отсутствии выраженных признаков воспаления. Сочетание ГЭРБ с ГБ вносит существенные коррективы в фенотипические показатели клеток СО пищевода - вряд с реактивными изменениями многослойного эпителия СО пищевода отмечается увеличение экспрессии маркеров Т-клеток (CD4 и CD8), натуральных киллеров (CD16), межклеточных адгезивных молекул ICAM-1 (CD54) и возрастание готовности к апоптозу. Сочетание ГЭРБ и ГБ вносит определенные изменения в гистологическую структуру и фенотипические параметры клеток СО пищевода, связанные с воспалением и нарушением микроциркуляции.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипертоническая болезнь, слизистая оболочка пищевода, CD-маркеры.

Работа выполнена в ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины» и является фрагментом НИР «Разработать способы прогнозирования течения и развития осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основе изучения уровня гормонов адипоцитарного происхождения», № гос. регистрации 0111U001127.

Вступление

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является распространенной патологией с многофакторным патогенезом [1, 3, 8]. Высокая распространенность и продолжающийся рост заболеваемости привлекают к ней пристальное внимание многих исследователей. В последнее десятилетие на фоне повышения распространенности ГЭРБ увеличивается количество осложненных форм заболевания, в частности эрозивных поражений слизистой оболочки (СО) пищевода, кишечной метаплазии и аденокарциномы пищевода. Особенности клинического течения ГЭРБ часто определяются ее сочетанием с другими заболеваниями в условиях полиморбидности современного пациента [2, 7]. Данные сочетания способствуют изменению течения заболевания и нередко росту осложнений. В силу этого феноменология ГЭРБ в настоящее время расширилась до качественно нового уровня, выходящего за рамки собственно гастроэнтерологии, привлекая внимание специалистов различных направлений: кардиологов, пульмонологов, отоларингологов, хирургов, онкологов. По данным исследований последних лет, нередко встречается сочетанное течение ГЭРБ и сердечнососудистых заболеваний, в частности гипертонической болезни (ГБ) [2, 5]. Несмотря на интенсивное исследование как ГЭРБ, так и ГБ вопросы их комор-

бидности изучены мало. Это касается не только симптоматики и особенностей терапии, но и выявления тканевых и клеточных механизмов реализации взаимовлияния этих заболеваний. С этой точки зрения существенный интерес представляет изучение у больных ГЭРБ в сочетании с ГБ морфофункционального состояния слизистой оболочки (СО) пищевода и ее фенотипических особенностей.

Цель исследования

Цель работы - изучить морфофункциональные и фенотипические особенности клеток СО пищевода у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ГБ.

Объект и методы исследования

Обследованы 89 пациентов с изолированной ГЭРБ и 126 пациентов с ГЭРБ и ГБ 2 стадии 1-3 степеней. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Группу с изолированной ГЭРБ составили 42 пациента мужского пола (47,19%) и 47 женского (52,81%), средний возраст которых составил $41,99 \pm 1,57$ лет, а средняя длительность ГЭРБ - $9,91 \pm 0,87$ год. В группе с сочетанием ГБ и ГЭРБ было 55,56% пациентов мужского пола и 44,44% женского, средний возраст которых составил $55,92 \pm 0,91$ года, а средняя длительность ГЭРБ - $8,68 \pm 0,37$ лет. Для гистологического и иммуногистохимического исследования использовали биопсийный материал, полу-

ченый при видеоэндоскопии из СО дистального отдела пищевода на 3 см. выше условной циркуляторной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка. Выделяли ГЭРБ с катаральной и эрозивной формами рефлюкс-эзофагита. Дальнейшее исследование проводили на препаратах СО пищевода с признаками эзофагита (96 больных с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ и 70 больных с изолированной ГЭРБ) и сравнивали их с препаратами неизменной СО пищевода (контрольная группа). Основные критерии неизменной СО пищевода - отсутствие макроскопических проявлений воспаления при эндоскопии и любых признаков патологических изменений эпителия, удлинения сосочков, склероза, отека и клеточного инфильтрата при гистологическом анализе.

Экспрессию поверхностных клеточных маркеров (CD) исследовали на парафиновых срезах толщиной 5 мкм непрямым ИГХ пероксидазным методом с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (РФ) и с последующей инкубацией с диаминобензидином и окрашиванием метиленовым зеленым или гематоксилином Майера. Распространенность экспрессии оценивали в оцифрованном изображении по показателю относительной площади иммуно-позитивных структур (%) с помощью компьютерной морфометрической программы BioVision.

Анализ результатов производили с помощью компьютерной программы SPSS 21 для Windows XP. С целью математической обработки данных использовались следующие методы: первичной описательной статистики, t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

Результаты исследований и их обсуждение

По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии, у 57 (64,04%) пациентов с изолированной ГЭРБ была выявлена неэрозивная рефлюксная болезнь, у 32 (35,96%) - эрозивная. У пациентов с сочетанной патологией частота встречаемости эрозивного рефлюкс-эзофагита была выше ($p < 0,05$) - эрозивная форма заболевания выявлялась у 49 (38,89%), неэрозивная форма - у 77 пациентов (61,11%).

Как показали результаты гистологического и морфометрического анализа в СО пищевода при

изолированном и коморбидном течении ГЭРБ происходят выраженные морфофункциональные изменения эпителия и соединительнотканного компонента, свидетельствующие о нарушении целостности барьерных систем и угнетении специфических и неспецифических защитных механизмов. Основными морфологическими признаками рефлюкс-эзофагита, основанными на изучении биопсийного материала, являются: утолщение базального слоя; удлинение соединительнотканых сосочков; межклеточный отек с расширением межклеточного пространства; вакуолизация цитоплазмы; лейкоцитарная и лимфо-гистиоцитарная инфильтрация; паракератоз и акантоз.

Анализ встречаемости морфологических изменений СО пищевода выявил некоторые различия этих показателей в исследуемых группах. Так, гиперплазия базального слоя эпителия, удлинение сосочков, паракератоз, акантоз и нейтрофильная инфильтрация встречаются в обеих группах практически с одинаковой частотой. Вместе с тем при сочетанной патологии по сравнению с изолированной ГЭРБ отмечалась достоверно ($p < 0,05$) более высокая частота встречаемости отека эпителия - 63,8% и 57,7 %, дистрофии эпителия - 67,2% и 60,1%, эктазии сосудов - 68,8 % и 59,4 %, подслизистых кровоизлияний - 10,1% и 3,9%, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о преобладании определенных гистологических признаков у больных ГЭРБ в сочетании с ГБ. К ним в первую очередь следует отнести отек и дистрофию эпителия, неравномерную гипертрофию мышечного слоя, очаговый склероз, гиалиноз и сужение просвета артерий, эктазию венул, а при выраженной активности воспалительного процесса и артериол с формированием периваскулярных кровоизлияний. Следует отметить, что подобные изменения отмечаются и при отсутствии выраженных признаков воспаления.

ИГХ исследование состояло в изучении фенотипических характеристик субпопуляций лимфоцитов и макрофагов и определения экспрессии межклеточных молекул адгезии и маркеров готовности к апоптозу (табл.).

Таблица.
Показатели экспрессии CD-маркеров в биоптатах пищевода ($M \pm m$)

Показатели	Группы		
	ГЭРБ, %	ГЭРБ+ГБ, %	Контроль, %
CD95	13,70±0,58*	15,26±0,50*#	8,87±0,17
CD54	11,25±0,46*	10,18±0,83*	6,67±0,09
CD16	4,76±0,20*	3,73±0,12*#	1,75±0,06
CD4	13,14±0,26*	14,23±0,24*#	5,44±0,06
CD8	7,32±0,19*	7,23±0,14*	1,92±0,07
CD4/CD8	1,95*	1,97*	2,68

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с неизменной СО пищевода;

- достоверность различий по сравнению с изолированной ГЭРБ.

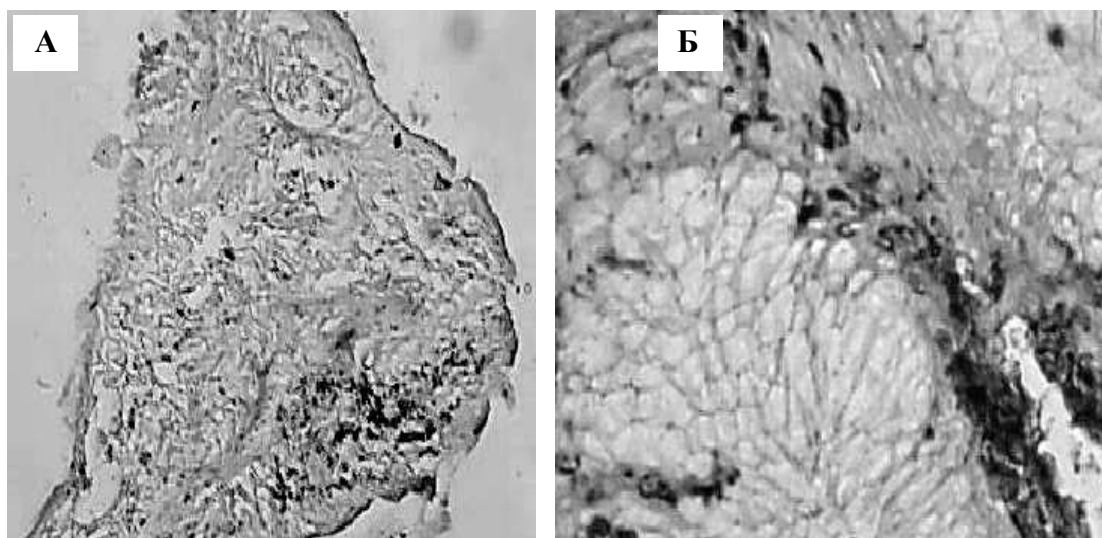


Рис. 1. А - Выраженная экспрессия CD16 в железах и строме пищевода. ИГХ-реакция с окрашиванием метиленовым зеленым. $\times 100$.

Б - Выраженная экспрессия ICAM-1 в базальных отделах эпителиоцитов желез пищевода. ИГХ-реакция с окрашиванием метиленовым зеленым. $\times 400$.

В биоптатах больных как с изолированной ГЭРБ, так и с ее сочетанием с ГБ выявлено достоверное увеличение количества Т-лимфоцитов - хелперов (CD4) и супрессоров (CD8). Увеличение экспрессии CD8-антигена было более демонстративным, что отражалось изменением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, а именно его снижением. Дисбаланс субпопуляций Т-клеток, снижение иммунорегуляторного индекса не только свидетельствует о наличии иммуносупрессии, но может приводить к нарушению продукции ряда биологически активных веществ, которые имеют принципиальное значение для дальнейшего развития, хронизации заболевания и его осложнений [12, 15]. В частности дисбаланс субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров играет ключевую роль в модулировании функций иммунокомпетентных клеток усиления продукции цитокинов, имеющих как про- так и противовоспалительные эффекты. Следует отметить, что при сочетанной патологии наблюдалась более выраженная экспрессия CD4 по сравнению с изолированной ГЭРБ. В последние годы проведено достаточно много исследований, в которых убедительно доказана важная роль Т-клеток в генезе гипертензии. Активированные Т-клетки в периферической крови, сосудах и тканях выделяют провоспалительные цитокины, которые способствуют изменению сосудистого тонуса и сужению сосудов, опосредуя тем самым развитие гипертензии и сосудистой дисфункции [9, 13].

В полном соответствии с выявленными нарушениями популяционного состава лимфоцитов в СО пищевода находятся и полученные нами результаты ИГХ определения популяции натуральных киллеров NK-клеток (CD16), которые отвечают за синтез провоспалительных цитокинов и содержание которых достоверно возрастало как при изолированной ГЭРБ, так и при коморбидной патологии по сравнению с контролем (табл., рис.

1А).

В литературе представлены доказательства существенной роли моноцитов/макрофагов в развитии ГБ [10, 14], тем не менее, у пациентов с ГЭРБ и ГБ экспрессия CD16+клеток была менее выражена, чем при изолированном течении ГЭРБ. В большинстве случаев повышение количества CD16+клеток ассоциируется с активацией процессов воспаления, поэтому полученные нами результаты, прежде всего, свидетельствуют о том, что сочетанная патология не приводит к существенному повышению уровня воспаления в СО пищевода по сравнению с изолированной ГЭРБ. Скорее всего сочетание ГЭРБ и ГБ усугубляет нарушение трофики СО пищевода и может приводить к ее патологическим изменениям и при отсутствии выраженных признаков воспаления, что подтверждается результатами гистологического анализа.

Инфильтрация СО пищевода лимфоцитами и моноцитами тесно связана с увеличением межклеточной адгезии [4, 6]. Активное участие в процессах адгезии принимают поверхностные клеточные белки - молекулы межклеточной адгезии ICAM (intercellular adhesion molecule) с участием которых происходит перенос информации при непосредственном контакте между клетками. Экспрессия таких молекул адгезии как ICAM-1 напрямую зависит от активирующего влияния на клетку. В плане изучения роли ICAM-1 в патогенезе ГЭРБ существенное значение имеет способность этих молекул способствовать адгезии клеток в процессе развития воспаления. Экспрессия ICAM-1 индуцируется при активации клеток; их присутствие важно для направления миграции иммунокомпетентных клеток в необходимый регион и преодоления барьеров между кровью и тканями. Установлено, что ICAM-1 экспрессируются на поверхности клеток иммунной системы и эндотелия и представлены на лейко-

цитах как маркер CD54, или могут присутствовать в небольшом количестве в растворенном виде в плазме крови. Исследование экспрессии ICAM-1 (CD54) в биоптатах СО пищевода показало достоверное повышение количества CD54 положительных клеток в обеих группах по сравнению с контролем (табл.). Наибольшая экспрессия CD54-антигена имела место в перипапиллярных зонах, а наименьшее количество CD54 положительных клеток определялась интрапапиллярно (рис. 1Б).

Клеточный гомеостаз любой ткани регулируется балансом между производством клеток и их потерей. Существенное значение для сохранения этого баланса имеет апоптоз - процесс регулируемой клеточной гибели, который условно может быть разделен на несколько различных фаз: фаза инициации апоптоза, проведение сигнала, активация каспаз и эндонуклеаз и специфическая деградация ДНК, в результате чего наступает гибель клетки. Апоптоз индуцируется через взаимодействие белков из семейства фактора некроза опухолей (TNF) со специфическими рецепторами. Основным представителем этой группы белков является Fas/APO-1/CD95-рецептор. В исследованиях последних лет продемонстрирована роль нарушений процессов клеточного обновления в формировании и прогрессировании патологии желудочно-кишечного тракта [11]. Наши исследования экспрессии CD95 показали рост проапоптотической активности в клетках СО пищевода при рефлюкс-эзофагите как при изолированном ГЭРБ, так и при коморбидной патологии (табл.).

Выявленное нарушение связано с процессом воспаления и может быть результатом неполноценной дифференцировки клеток и ослабления их функциональной способности. Кроме того, при сочетанной патологии возрастает частота эрозий, что способствует активации апоптоза.

Апоптоз является общепризнанным биологическим механизмом, ответственным за сохранение постоянной численности клеточных популяций, а также формообразование и выбраковку дефектных клеток. Поэтому с одной стороны, повышение апоптоза при наличии цилиндрической метаплазии у больных ГЭРБ может иметь защитные функции в отношении чрезмерной клеточной пролиферации и опухолевого процесса. С другой стороны, вследствие роста апоптоза при снижении активности пролиферации могут возникать атрофические изменения и хронизация эрозии СО пищевода, что, по-видимому, имеет место при сочетанном течении ГЭРБ и ГБ.

На наш взгляд, гистологические особенности рефлюкс эзофагитов у больных с коморбидной патологией в первую очередь связаны с сосудистыми (трофическими) изменениями и нарушением функции эндотелия - патогенетические факторы ГБ. В норме защитная функция СО обеспечивается нормальной регенерацией эпителия при адекватном состоянии микроциркуляторного русла.

При ГЭРБ повреждающий потенциал превышает возможность защитных механизмов. Сочетание ГЭРБ с ГБ приводит к дополнительному нарушению микроциркуляции и, как следствие, к гипоксии тканей и может способствовать возникновению эрозивных процессов в эпителии пищевода даже при отсутствии выраженного воспалительного процесса по сравнению с группой без ГБ.

Выводы

Развитие ГЭРБ в сочетании с ГБ ассоциируется с локальными повреждениями плоского эпителия пищевода на фоне дисбаланса факторов «защиты» и «агрессии», пролиферации и апоптоза в условиях воспаления и нарушения трофики. Влияние нарушения трофики может превалировать над влиянием воспаления, что подтверждается наличием более выраженных сосудистых изменений у больных с сочетанной патологией даже на фоне отсутствия выраженных признаков воспаления.

Сочетание ГЭРБ с ГБ вносит существенные коррективы в фенотипические показатели клеток СО пищевода - наряду с реактивными изменениями многослойного эпителия СО пищевода отмечается увеличение экспрессии маркеров Т-клеток (CD4 и CD8), натуральных киллеров (CD16), межклеточных адгезивных молекул ICAM-1 (CD54) и возрастание готовности к апоптозу.

Перспективы дальнейших исследований

В перспективе дальнейшего выявления патогенетических взаимосвязей и особенностей сочетанного течения ГЭРБ и ГБ актуальным является поиск и углубленное изучение дополнительных регуляторных факторов, которые бы обеспечили раннюю диагностику этих заболеваний и способствовали оптимизации их лечения.

Литература

1. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов развития заболевания к уменьшению клинических симптомов / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Современная гастроэнтерология. - 2012. - № 3 (65). - С. 32-40.
2. Беленков Ю.Н. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова // РЖГГК. - 2011. - № 3. - С. 4-12.
3. Фадеенко Г.Д. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г.Д. Фадеенко, И.Э. Кушнир, М.О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 5. - С. 12-16.
4. Фадеенко Г.Д. Особливості морфофункціонального стану слизової оболонки стравоходу у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу / Г.Д. Фадеенко, В.Ю. Гальчинська, І.Е. Кушнір, О.Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія. - 2012. - № 5. - С. 13-20.
5. Хлынова О. В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечнососудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями / О. В. Хлынова, А. В. Туев, Л. Н. Береснева, А. В. Агафонов // Казанский медицинский журнал. - 2013. - Т. 94, № 1. - С. 80-85.
6. Birchall M.A. Immunologic response of the laryngeal mucosa to extraesophageal reflux / M.A. Birchall, M. Bailey, D. Gutowska-Owsiak [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 2008. - Vol. 117, № 12. - P. 891-895.
7. Floria M. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: From the cardiologist perspective / M. Floria, V.L. Drug // World J. Gastroenterol. - 2015. - Vol. 21(10). - P. 3154-3156.
8. Ford A.C. The natural history of gastro-oesophageal reflux symptoms in the community and its effects on survival: a

- longitudinal 10-year follow-up study / A.C. Ford, D. Forman, A.G. Bailey [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. - № 37(3). – P. 323-31.
9. Marvar P. J. T lymphocytes and Vascular Inflammation Contribute to Stress-Dependent Hypertension / P. J. Marvar, A. Vinh // Biol. Psychiatry. – 2012. - Vol. 71(9). – P. 774–782.
 10. McMaster W.G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage / W.G. McMaster, A. Kirabo, M.S. Madhu, D.G. Harrison // Circ. Res. – 2015. - Vol. 116(6). – P. 1022-1033.
 11. Naran S. Bile salts differentially sensitize esophageal squamous cells to CD95 (Fas/Apo-1 receptor) mediated apoptosis / S. Naran, P. Abrams, P.Q. de Oliveira [et al.] // J. Surg. Res. – 2011. - Vol. 171, № 2. – P. 504-509.
 12. Tantibhaedhyangkul U. Increased esophageal regulatory T cells and eosinophil characteristics in children with eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease / U. Tantibhaedhyangkul, N. Tatevian // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2009. – Vol. 39, № 2. – P. 99-107.
 13. Trott D. W. Oligoclonal CD8⁺ T cells play a critical role in the development of hypertension / D. W. Trott, S.R. Thabet, A. Kirabo // Hypertension. – 2014. - Vol. 64(5). – P. 1108–1115.
 14. Virdis A. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension / A. Virdis, U. Dell'Agnello, S. Taddei // Maturitas. – 2014. - Vol. 78(3). – P. 179-183.
 15. Zhu X. An imbalance of esophageal effector and regulatory T cell subsets in experimental eosinophilic esophagitis in mice / X. Zhu, M. Wang, C.H. Crump [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. - Vol. 297. - G550–G558.
 - hvorobu / G.D. Fadeenko, V.Ju. Gal'chins'ka, I.E. Kushnir, O.E. Gridnev // Suchasna gastroenterologija. – 2012. - № 5. – S.13-20.
 5. Hlynova O. V. Problema komorbidnosti s uchetom sostojanija serdechnososudistoj sistemy u pacientov s arterial'noj gipertenziej i kislotozavisimymi zabolevanijami / O. V. Hlynova, A. V. Tuev, L. N. Beresneva, A. V. Agafonov // Kazanskij medicinskij zhurnal. – 2013. – T. 94, № 1. – S. 80-85.
 6. Birchall M.A. Immunologic response of the laryngeal mucosa to extraesophageal reflux / M.A. Birchall, M. Bailey, D. Gutowska-Owsiak [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2008. - Vol. 117, № 12. – P. 891-895.
 7. Floria M. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: From the cardiologist perspective / M. Floria, V.L. Drug // World J. Gastroenterol. – 2015. - Vol. 21(10). – R. 3154–3156.
 8. Ford A.C. The natural history of gastro-oesophageal reflux symptoms in the community and its effects on survival: a longitudinal 10-year follow-up study / A.C. Ford, D. Forman, A.G. Bailey [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. - № 37(3). – R. 323-31.
 9. Marvar P. J. T lymphocytes and Vascular Inflammation Contribute to Stress-Dependent Hypertension / P. J. Marvar, A. Vinh // Biol. Psychiatry. – 2012. - Vol. 71(9). – R. 774–782.
 10. McMaster W.G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage / W.G. McMaster, A. Kirabo, M.S. Madhu, D.G. Harrison // Circ. Res. – 2015. - Vol. 116(6). – R. 1022-1033.
 11. Naran S. Bile salts differentially sensitize esophageal squamous cells to CD95 (Fas/Apo-1 receptor) mediated apoptosis / S. Naran, P. Abrams, P.Q. de Oliveira [et al.] // J. Surg. Res. – 2011. - Vol. 171, № 2. – P. 504-509.
 12. Tantibhaedhyangkul U. Increased esophageal regulatory T cells and eosinophil characteristics in children with eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease / U. Tantibhaedhyangkul, N. Tatevian // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2009. – Vol. 39, № 2. – P. 99-107.
 13. Trott D. W. Oligoclonal CD8⁺ T cells play a critical role in the development of hypertension / D. W. Trott, S.R. Thabet, A. Kirabo // Hypertension. – 2014. - Vol. 64(5). – R. 1108–1115.
 14. Virdis A. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension / A. Virdis, U. Dell'Agnello, S. Taddei // Maturitas. – 2014. - Vol. 78(3). – R. 179-183.
 15. Zhu X. An imbalance of esophageal effector and regulatory T cell subsets in experimental eosinophilic esophagitis in mice / X. Zhu, M. Wang, C.H. Crump [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. - Vol. 297. - G550–G558.

References

1. Babak O.Ja. Gastroezofageal'naja refljksnaja bolezn': ot ponimanija mehanizmov razvittija zabolevanija k umen'sheniju klinicheskikh simptomov / O.Ja. Babak, E.V. Kolesnikova // Sovremennaja gastroenterologija. – 2012. - № 3 (65). - S. 32-40.
2. Belenkov Ju.N. Ishemicheskaja bolezn' serdca i refljks-jezofagit: slozhnosti differencial'nogo diagnoza i lechenija bol'nyh / Ju.N. Belenkov, E.V. Privalova, A.O. Jusupova, M.V. Kozhevnikova // RZhGGK. – 2011. – № 3. – S. 4-12.
3. Fadeenko G.D. Jepidemiologicheskie aspekty gastroezofageal'noj refljksnoj boleznj / G.D. Fadeenko, I.Je. Kushnir, M.O. Babak // Suchasna gastroenterol. – 2008. – № 5. – S. 12-16.
4. Fadeenko G.D. Osoblivosti morfofunkcional'nogo stanu slizovoi obolonki stravoходу u hvorih na gastroezofageal'nu refljksnu

Реферат

ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ФЕНОТИПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ І ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ
Гриднев О.Є.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гіпертонічна хвороба, слизова оболонка стравоходу, CD-маркери.

Мета роботи - вивчити гістологічні та фенотипічні особливості слизової оболонки (СО) стравоходу у пацієнтів з поєднанням гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) і гіпертонічної хвороби (ГХ). Дослідження проводили на біопсіях стравоходу отриманих при відеоендоскопії у 96 хворих з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ і 70 хворих з ізольованою ГЕРХ і порівнювали їх з препаратами незміненої СО стравоходу (контроль). Експресію CD4, CD8, CD16, CD54 і CD95 визначали на парафінових зрізах непрямым імуногістохімічним пероксидазним методом. У пацієнтів з поєднаною патологією частота зустрічальності ерозивного рефлюкс-езофагіту вище, ніж у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ ($p < 0,05$). У всіх пацієнтів з ГЕРХ відзначаються виражені патоморфологічні зміни СО стравоходу. Для поєднаної патології в порівнянні з ізольованою ГЕРХ характерна більш висока частота зустрічальності набряку і дистрофії епітелію, ектазії судин, підслизових крововиливів ($p < 0,05$). Подібні зміни відзначаються і при відсутності виражених ознак запалення. Поєднання ГЕРХ з ГХ вносить суттєві корективи в фенотипічні показники клітин СО стравоходу - в ряд з реактивними змінами багатoshарового епітелію СО стравоходу відзначається збільшення експресії маркерів Т-клітин (CD4 і CD8), натуральних кілерів (CD16), міжклітинних адгезивних молекул ICAM-1 (CD54) і зростання готовності до апоптозу. Поєднання ГЕРХ і ГХ вносить певні зміни в гістологічну структуру і фенотипічні параметри клітин СО стравоходу, пов'язані із запаленням і порушенням мікроциркуляції.

Summary

HISTOLOGICAL AND PHENOTYPIC PARTICULARITIES OF ESOPHAGEAL MUCOSA IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND CONCOMITANT ESSENTIAL HYPERTENSION

Gridnev O. Ye.

Key words: gastroesophageal reflux disease, arterial hypertension, CD-markers.

Objectives: to evaluate histological and phenotypic parameters of the esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease and concomitant essential hypertension. The study included 89 patients with gastroesophageal reflux disease and 126 patients with gastroesophageal reflux disease and concomitant essential hypertension, mean age was $41,99 \pm 1,57$ and $55,92 \pm 0,91$ years, respectively. Lower esophageal

biopsies were fixed in 10% formalin, embedded in paraffin and consecutively sectioned at 5 mm for haematoxylin and immunostaining. Both groups are characterized by basal cell hyperplasia, elongation of the lamina propria papillae with vascular congestion, dilated intercellular spaces, focal or diffuse infiltration of the epithelium by polymorphonuclear leucocytes, and manifested hyperkeratosis and acanthosis. This change could represent a mucosal reaction towards recovery of the epithelial barrier. Vascular lesions, formation of perivascular hemorrhage; swelling and degeneration of the epithelium are more prevalent in the mucosa of the patients with comorbidity compared to those who have isolated gastroesophageal reflux disease ($p < 0.05$). The combination of gastroesophageal reflux disease and arterial hypertension leads to significant corrections to phenotypic parameters of esophageal mucosa cells by increasing of the expression of T cells markers (CD4 and CD8), natural killer cells (CD16), intercellular adhesion molecule ICAM-1 (CD54) and availability to apoptosis. Combination of gastroesophageal reflux disease and arterial hypertension causes changes in the histological structure of the esophageal mucosa and phenotypic parameters of its cells associated with inflammation and microcirculatory disturbances.

УДК: 616.34 – 002.44: 616.36 - 002

**Ждан В.Н., Дорофеев А.Э., Кирьян Е.А., Бабанина М.Ю.,
Волченко Г.В., Ткаченко М. В.**

ОВЕРЛАП - СИНДРОМ АУТОИММУННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТА С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

¹ ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

² Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, Киев

Статья посвящена гастроэнтерологической патологии, которая плохо поддается терапии и является сложной в диагностическом поиске для врача – воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Тяжесть состояния больных с ВЗК зачастую обусловлена внекишечными проявлениями. Из внекишечных поражений при ВЗК чаще выявляются изменения суставов, поражение кожи и слизистых, нарушения деятельности бронхопультмональной системы, определяются отклонения в печеночных пробах. Такая тяжелая гепатобилиарная патология, как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), билиарный цирроз, холангиокарцинома, выявляется достаточно редко, не более чем у 2-6% всех случаев. Именно ПСХ имеет наиболее тесные связи с ВЗК. В статье представлен клинический случай оверлап – синдрома аутоиммунного поражения печени у пациента с неспецифическим язвенным колитом. Проведен диагностический поиск возможных причин развития внекишечного проявления заболевания. Комбинированное адекватное лечение позволило своевременно стабилизировать состояние больного, предотвратить дальнейшее развитие холестаза и декомпенсации процесса.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, оверлап – синдром, аутоиммунное поражение печени, месалазин, урсодезоксихолиевая кислота, кортикостероиды

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к гастроэнтерологической патологии, которая плохо поддается терапии и является сложной в диагностическом поиске для врача. Именно прогрессирующее течение ВЗК, их осложнения приводят к инвалидизации пациентов, часто к летальному исходу. Тяжесть состояния больных с ВЗК зачастую обусловлена внекишечными проявлениями. Из внекишечных поражений при ВЗК чаще выявляются изменения суставов: артриты – в 25% случаев, сакроилеиты – 4-14%, поражение кожи и слизистых в 15–20% случаев, нарушения деятельности бронхопультмональной системы в 35% [1].

Среди всех больных с ВЗК более чем у половины выявляются отклонения в печеночных пробах. Еще в XIX веке Thomas, и в последующем – Lister, обратили внимание на поражение печени у пациентов с неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Тяжелая гепатобилиарная патология (первичный склерозирующий холангит (ПСХ), билиарный цирроз (БЦ), холангиокарцинома (ХКП)) выявляется не более чем у 2-6% всех случаев.

Именно ПСХ имеет наиболее тесные связи с ВЗК. Известно, что у 55–80% пациентов с ПСХ выявляется ВЗК, однако у больных с ВЗК ПСХ имеет место у 1,0–3,4% при болезни Крона, и 2,4 – 7,8% случаев при НЯК [2]. Необходимо отметить, что ПСХ на фоне НЯК с тотальным поражением толстой кишки развивается в 10 раз чаще, чем при дистальных формах. Также, течение тотального НЯК с ПСХ имеет более легкое течение с менее выраженным поражением прямой кишки, но чаще выявляются диспластические изменения и развивается колоректальный рак. Одной из особенностей в течении ПСХ у больных с НЯК является отсутствие зависимости прогрессирования ПСХ от тяжести и активности НЯК.

Несмотря на достижения современной медицины этиология как НЯК, так и ПСХ остается неизвестной [3]. Существуют доказательства в пользу аутоиммунного характера заболеваний, влияния генетических факторов, нарушения иммунной толерантности. Среди генетических причин развития как ПСХ так и ВЗК некоторые авторы отмечают связь с системой HLA, ассоциацию с

аллелями главного комплекса гистосовместимости, однако выявленные результаты остаются противоречивыми [4,5]. Имеются данные о сосудисто-токсических причинах развития ПСХ на фоне ВЗК [6]. Считается, что токсины вирусов и бактерий, попадая в избытке через патологически измененную слизистую толстой кишки, вызывают изменения в билиарном тракте. В опровержение этого говорит тот факт, что ПСХ чаще развивается без ВЗК и проктоколектотомия как метод лечения не вызывает регресса ПСХ. Среди причин поражения гепатобилиарной системы при ВЗК больше аргументов в пользу аутоиммунных механизмов. Считается, что у 85% больных с ПСХ выявляют антитела р-ANCA, которые не являются специфическими для ПСХ. Среди иммунологических нарушений исследователи отмечают увеличение циркулирующих иммунных комплексов и Ig, особенно IgM, изменяется также содержание Т клеточного состава, CD клеток [6]. В пользу аутоиммунного механизма развития ПСХ говорит тот факт, что в 7 – 8% случаев пациенты с ПСХ имеют оверлап – синдром с аутоиммунным гепатитом, и могут иметь другие аутоиммунные заболевания.

Отсутствие единого мнения в отношении этиологических механизмов затрудняет в дальнейшем и проведение адекватной терапии. Из лекарственных препаратов только урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) в средних дозах – 13–15 мг/кг имеет доказательную эффективность на течение ПСХ [7,8]. Благодаря уменьшению некроза гепатоцитов, снижению явлений апоптоза, стимуляции выделения желчи, защите билиарной системы от токсического воздействия желчных кислот происходит замедление и, в некоторой мере, регресс симптомов заболевания, воспалительных изменений в холангиоцитах, увеличивается продолжительность жизни пациентов [9].

В случаях присоединения бактериального холангита возникает необходимость антибактериальной терапии. Преимущественно назначаются цефалоспорины и β-лактамы антибиотики, при наличии резистентной микрофлоры предпочтение отдается аминогликозидам, при высеивании анаэробной микрофлоры назначается метранидазол.

В лечении оверлап синдрома (ПСХ + аутоиммунный гепатит) в начальных стадиях предпочтение в лечении отдается монотерапии кортикостероидами (преднизолон, метилпреднизолон) или в комбинации с цитостатиками (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин, метотрексат) [1,3]. Однако необходимо помнить о побочных действиях кортикостероидов и цитостатиков, с учетом того, что заболевание, как правило, развивается у людей молодого репродуктивного возраста.

При отсутствии эффекта от терапии, можно говорить о необходимости трансплантации печени, с учетом возможности развития БЦ и ХКП в 10–20% случаев на фоне ПСХ [10]. Однако в на-

шей стране этот вопрос остается открытым из-за несовершенства закона о трансплантологии и отсутствия доноров. Также необходимо помнить, что в 20% случаев после трансплантации печени развивается рецидив заболевания, и колоректальный рак в последующем является наиболее частой причиной смерти у данных больных. В дальнейшем, таким пациентам рекомендуется длительная иммуносупрессивная терапия после трансплантации печени, которая способствует стабилизации состояния пациентов.

Целью нашей работы было изучение особенностей аутоиммунного поражения печени у пациента с НЯК, разработка эффективной лечебной тактики в зависимости от течения заболевания.

В нашу клинику обратился пациент Т., 26 лет, с жалобами на похудение до 10 кг в течении 8 месяцев, подъем температуры до 38° С, слабость, потливость, жидкий стул 2-3 раза в сутки, периодически с примесью слизи, болезненность при глотании. Из анамнеза известно, что болеет с 2011 года, когда без причины появилась диарея 8-10 раз в сутки с примесью слизи и крови. Больной обратился за медицинской помощью, была произведена фиброколоноскопия. При осмотре толстой кишки на всем протяжении выявляется гиперемия слизистой оболочки (СОТК), множественные геморрагии, петехиальные изменения, поверхностные эрозии. Колоноскоп был введен в терминальный отдел подвздошной кишки, где отклонений не выявлено. Взята множественная биопсия. По данным биопсии: в СОТК выявлено выраженное воспаление с лимфоидной инфильтрацией, поверхностные изменения в архитектонике крипт, в дистальных отделах на дне крипт определялись элементы клеточной метаплазии в клетках Панета. В гистологическом заключении: НЯК, с тотальным поражением. Установлен диагноз: неспецифический язвенный колит, с тотальным поражением толстой кишки. Назначена терапия: месалазин 400 мг по 3 таблетки 4 раза в сутки. Состояние пациента постепенно улучшилось, стул уменьшился до 1-2 раз в сутки. Доза месалазина на протяжении 6 месяцев была уменьшена до поддерживающей – 1,6 гр/сутки. Пациент находился под медицинским наблюдением в удовлетворительном состоянии. С марта 2015 года состояние больного внезапно ухудшилось, появилась интермиттирующая лихорадка, боли в голеностопных и коленных суставах, мышцах, которые беспокоили около одного месяца. Самостоятельно пациент отменил месалазин, связав ухудшение состояния с лекарственным препаратом, однако на фоне этого появилась диарея до 6-8 раз в сутки, и прием средства был возобновлен. Кроме месалазина, пациент не принимал других препаратов (антибиотики, НПВП, обезболивающие, этанол). В объективном статусе выявлено: иктеричность склер, афтозные изменения в области небных миндалин и полости рта, других отклонений не выявлено. Для уточнения диагноза было проведено дообследование. Общий

анализ крови: гемоглобин – 104 г/л, MCV – 89,4, лейкоциты – 5.9×10^9 /л, тромбоциты – 212×10^9 /л. В биохимическом анализе: ферритин – 136 мкг/л, альбумин – 28 г/л, общий белок – 69 г/л, общий билирубин – 19 мкмоль/л, АЛТ – 275 Ед/л (N 5-40 Ед/л), АСТ – 257 Ед/л (N 5 – 35 Ед/л); щелочная фосфатаза (ЩФ) – 502 Ед/л (N 64-306 Ед/л), железосвязывающая способность крови – 251 ммоль/л; церулоплазмин – 32 мг/дл. Были исключены системные заболевания: кровь на антитела Ig G к миелопероксидазе – 2,2 (N до 1,0), антитела IgG к протеиназе 3 (PRO) – отрицательные, кровь на HLA B27 Ag – отрицательная. Для исключения вирусной этиологии проведены исследования крови: антиHbcог B Ig M – отрицательная, Ig M гепатита A – отрицательная, HCV Ig G – отрицательная; кровь на малярию – отрицательная. Для выявления аутоиммунных механизмов кровь исследована на: антимитохондриальные антитела (AMA) – отрицательные; анти SLA – менее 1:40, анти LP – отрицательный; антинуклеарные антитела (ANA) – 1:160 (норма титр менее 1:100). Для подтверждения отсутствия болезни Крона кровь исследована на *Saccharomyces cerevisiae* – отрицательная. С учетом выявленных изменений была назначена УДХК – 10 мг/кг и динамическое наблюдение. В процессе лечения сохранялась высокая температура, боли при глотании, слабость. При проведении повторных биохимических анализов в мае 2015г. отмечалось снижение АЛТ – 72 Ед/л, АСТ – 88 Ед/л; ЩФ – 254 Ед/л. Было решено провести МРТ исследование с внутривенным контрастированием, где выявлено узловое изменения печени, спленомегалию, застой каловых масс в прямой кишке. С учетом выявленных биохимических изменений крови, которые характерны для холестатических заболеваний, проведено биопсию печени и фиброколоноскопию (для исключения выраженности активности воспалительного процесса в толстой кишке). По данным гистологии печени: выявлены многочисленные участки расширения мелких ветвей воротной вены из-за умеренного плазмоцитарного воспаления, отека и фиброза. Желчные протоки имеют фиброзно-воспалительную деформацию по типу «луковичной шелухи», явления мостовидного фиброза. Выявлено признаки острого холангита (нейтрофильная инфильтрация эпителия желчных протоков и внутрипротоковая инфильтрация просвета нейтрофилами). При проведении трихромного окрашивания выявлено портальный фиброз. Окрашивание железным гематоксилином – патологии не выявлено. Заключение: первичный склерозирующий холангит, стадия 3, острый холангит. Проведена фиброколоноскопия: СОТК на всем протяжении умеренно гиперемирована, с преимущественным поражением прямой кишки. Заключение: НЯК с преимущественным поражением прямой кишки, индекс Мейо 1. Гистологическое исследование: НЯК, 1 степень эндоскопической активности. После проведенного обследования установлен диагноз:

ПСХ, НЯК легкой степени активности. Предложено в лечении продолжить прием месалазина, УДХК, рекомендовано добавить меркаптопурин. Пациент отказался от приема цитостатиков. Самостоятельно принимал антибиотики в дополнении к месалазину и УДХК., состояние улучшилось, боли при глотании прекратились, температура снизилась до субферильных значений.

С августа 2015 года состояние пациента вновь ухудшилось. В динамическом наблюдении на протяжении 6 месяцев периодически повышалась температура до $38,5^{\circ}\text{C}$, беспокоили боли в горле, суставах и мышцах, усиливалась слабость, появлялась потливость. В обследованиях отмечалась анемия легкой степени ($99 - 108$ г/л), тромбоциты – 170×10^9 /л, АСТ – 52 Ед/л, АЛТ – 44 Ед/л, ЩФ – 302 Ед/л.

При обращении в клинику в объективном статусе: пациент астенического телосложения, сниженного питания (ИМТ – 18), на слизистой полости рта и небных миндалин афтозно-язвенные изменения с выраженным белесоватым налетом, легко снимающиеся шпательом, пальпируются увеличенные до 1,5 м болезненные шейные, подчелюстные, подмышечные лимфоузлы, при поверхностной и глубокой пальпации живота определяются легкая болезненность в подвздошных областях, других отклонений выявлено не было. В общем анализе крови: лейкоциты – $7,1 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 25 г/л, эритроциты – $4,98 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 278×10^9 /л, СОЭ – 19 мм/ч. В биохимическом анализе: ЩФ – 528 Мо/л, АЛТ – 44 Ед/л, ГГТ – 51 Ед/л, СРБ – 3 мм, альбумин – 49,4%, глобулин – 50,6%, других отклонений не выявлено. В поисках причины заболевания сдано кровь на митохондриальный антиген (для исключения цирротических изменений) M2 – 3Е – 0,43 (норма), повторно кровь на антитела Ig G к протеиназе 3 – менее 0,2 (норма), антитела Ig G к миелопероксидазе – 1,4 (более 1,0 – повышение), антитела Ig G к базальной мембране гломерулярного аппарата – менее 0,2 (норма), кровь на антитела к вирусу Епштейна–Барра – не выявлено. Повторно сдана кровь на ANA. Выявлено резкое повышение показателей – 1:1000. Проведен посев на микрофлору из зева и чувствительность к антибиотикам – высеян в большом титре золотистый стрептококк. Проведено исследование ФГДС – патологии не выявлено. В исследовании кала на дисбиоз – резкое снижение содержания лакто- и бифидобактерий.

Таким образом, с учетом жалоб, анамнеза, объективного статуса, проведенных обследований установлен диагноз: НЯК, с тотальным поражением кишечника, с внекишечным поражением: оверлап – синдром – ПСХ/аутоиммунный гепатит 1-й тип, афтозный стоматит. Проведена коррекция лечения. В терапии увеличена доза месалазина до 4гр/сутки, с учетом выраженности аутоиммунного компонента в лечении, на протяжении 7 дней проведено введение в/в метилпреднизолона в дозе 16мг/сутки + будесонид 9мг/сутки (per

os), УДХК доза увеличена до 20мг/кг/сутки. С учетом поражения слизистой полости рта, результатов микробиологического посева, чувствительности к антибиотикам, назначен ципрофлоксацин 500мг – 2раза в сутки на протяжении 10 дней, пробиотик – 2 раза в день, проводилась дезинтоксикационная терапия.

В клинике: на 2-й день – температура нормализовалась, с 3-го дня – прекратились боли при глотании, в мышцах, значительно уменьшились боли в суставах. На 10-й день отмечается прибавление веса (3 кг), жалоб не предъявляет, в объективном статусе – отклонений не выявлено. В последующем рекомендовано прием УДХК – 20мг/кг/сутки, месалазина – 3гр/сутки, будесонид – 9мг/сутки – на протяжении 8-12 недель с последующим возможным снижением доз до поддерживающих. В динамическом наблюдении на протяжении месяца – состояние стабильное, жалоб не предъявляет.

Таким образом, применение кортикостероидной терапии, увеличение дозы месалазина и УДХК дало возможность стабилизировать состояние больного за счет уменьшения воспалительной реакции, индукции ремиссии НЯК. Применение антибактериальной и пробиотической терапии позволило подавить очаг инфекции, ликвидировать дополнительное токсическое воздействие на гепатоциты. Использование комбинированного лечения способствовало регрессу активности заболевания и в будущем, возможно, позволит предотвратить дальнейшее развитие холестаза и декомпенсации процесса.

Література

1. Дорофеев А. Э. Заболевания кишечника: руководство для врачей / А.Э. Дорофеев, Т. Д. Звягинцева, Н. В. Харченко. – Горловка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2010. – 532 с.
2. Нейман К. П. Воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит / К. П. Нейман, Е. В. Голованова, В. Г. Румянцева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. - № 2. – С. 63 – 68.
3. Передерий В. Г. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. – Винница: СПД Каштелянов А. И., 2011. – 776 с.
4. Данилова Н. А. Клинический случай сочетания язвенного колита с первичным склерозирующим холангитом / Н. А. Данилова, Р. А. Абдулхаков, Д. И. Абдулганиева [и др.] // Практическая медицина. – 2012. - №8 (64), том 1. – С. 91 – 93.

5. Шапиро В. Ю. Случай необычного течения неспецифического язвенного колита с превалированием внекишечных проявлений в виде спондилоартрита и воспалительной псевдоопухотки / В. Ю. Шапиро, И. Я. Лутфуллин, С. Ю. Юмашева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6, приложение 2. – С. 38 – 42.
6. Герок В. Заболевания печени и желчевыделительной системы / В. Герок, Х. Е. Блюм; пер. с нем.; под. общ. ред. акад. РАМН В. Т. Ивашкина, проф. А. А. Шептулина. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 200 с.
7. Theodore M. Bayless Advanced therapy of inflammatory bowel disease / M. T. Bayless, B. S. Hanaver, - 3rd ed., Vol.1, 2011. – p. 581.
8. Triantos C.K. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis / C.K. Triantos, N.M. Koukias, V.N. Nikolopoulou, [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – V. 34, N 8. – P. 901–910.
9. Чернобровый В. Н. Урсодезоксихолиевая кислота: клиническая практика (прошлое и современность) / В. Н. Чернобровый, С. Г. Мелашенко // Сучасна гастроентерологія. – 2014. - № 1 (75). – С. 23 – 32.
10. Carbone M. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation / M. Carbone, J. M. Neuberger // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol.60, Issue 1. – P. 210 – 223.

References

1. Dorofeev A. Э. Zabolevaniya kyshechnyka: rukovodstvo dlia vrachej / A.Э. Dorofeev, T. D. Zvyaginceva, N. V. Harchenko. – Gorlovka: PP «Vydavnytvo Lihtar», 2010. – 532 s.
2. Nejman K. P. Vospalytel'nye zabolevaniya kyshechnyka y pervychnyj skleroziruyushhyj holangyt / K. P. Nejman, E. V. Golovanova, V. G. Rumjanceva [y dr.] // Eksperymental'naja y klinycheskaja gastroenterologija. – 2008. - № 2. – S. 63 – 68.
3. Perederij V. G. Prakticheskaja gastroenterologija: rukovodstvo dlia vrachej / V. G. Perederij, S. M. Tkach. – Vynnyca: SPD Kashteljanov A. Y., 2011. – 776 s.
4. Danylova N. A. Klynicheskyj sluchaj sochetaniya jazvennogo kolitya s pervychnym skleroziruyushhyj holangytom / N. A. Danylova, R. A. Abdulhakov, D. Y. Abdulganyeva [y dr.] // Prakticheskaja medycyna. – 2012. - №8 (64), tom 1. – S. 91 – 93.
5. Shapuro V. Ju. Sluchaj neobychnogo techeniya nespecyficheskogo jazvennogo kolitya s prevalyrovaniem vnekyshechnykh proyavlenij v vyde spondyloartryta y vospalytel'noj psevdopuholy / V. Ju. Shapuro, Y. Ja. Lutfullin, S. Ju. Jumashева [y dr.] // Vesnyk sovremennoj klinycheskoj medycyny. – 2013. – Tom 6, prylozhenye 2. – S. 38 – 42.
6. Gerok V. Zabolevaniya pecheny y zhelchevydelytel'noj systemy / V. Gerok, H. E. Bljum; per. s nem.; pod. obshh. red. akad. RAMN V. T. Yvashkyna, prof. A. A. Sheptulina. – M.: MEDpressinform, 2009. – 200 s.
7. Theodore M. Bayless Advanced therapy of inflammatory bowel disease / M. T. Bayless, B. S. Hanaver, - 3rd ed., Vol.1, 2011. – p. 581.
8. Triantos C.K. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis / C.K. Triantos, N.M. Koukias, V.N. Nikolopoulou, [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – V. 34, N 8. – P. 901–910.
9. Chernobrovij V. N. Ursodezoksikholievaja kyslota: klinycheskaja praktika (proshloe y sovremennost') / V. N. Chernobrovij, S. G. Melashhenko // Suchasna gastroenterologija. – 2014. - № 1 (75). – S. 23 – 32.
10. Carbone M. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation / M. Carbone, J. M. Neuberger // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol.60, Issue 1. – P. 210 – 223.

Реферат

ОВЕРЛАП - СИНДРОМ АВТОІМУННОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТА З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ
Ждан В. М., Дорофеев А. Е., Кир'ян О. А., Бабаніна М. Ю., Волченко Г. В., Ткаченко М. В.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, оверлап – синдром, автоімунне ураження печінки, месалазін, урсодезоксихолиєва кислота, кортикостероїди

Стаття присвячена гастроентерологічній патології, яка погано піддається терапії і є складною в діагностичному пошуку для лікаря – запальним захворюванням кишківника (ЗЗК). Важкість стану хворих із ЗЗК часто обумовлена позакишковими проявами. З позакишкових уражень при ЗЗК частіше виявляються зміни суглобів, ураження шкіри і слизових, порушення діяльності бронхопальмональної системи, визначаються відхилення в печінкових пробах. Така важка гепатобілярна патологія, як первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), біліарний цироз, холангіокарцинома виявляється досить рідко, не більше ніж у 2 – 6% всіх випадків. Саме ПСХ має найбільш тісні зв'язки із ЗЗК.

В статті відображено клінічний випадок оверлап – синдрому автоімунного ураження печінки у хворого з неспецифічним виразковим колітом. Проведено діагностичний пошук можливих причин розвитку позакишкових проявів захворювання. Комбіноване адекватне лікування дозволило своєчасно стабілізувати стан хворого, попередити подальший розвиток холестаза та декомпенсацію процесу.

Summary

OVERLAP SYNDROME OF AUTOIMMUNE LIVER DISEASE IN A PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS

Zhdan V.N., Dorofeyev A.E., Kyryan E.A., Babanina M.Y., Volchenko H.V., Tkachenko M. V.

Key words: ulcerative colitis, overlap syndrome, autoimmune liver disease, mesalazine, ursodeoxycholic acid, corticosteroids

The article is devoted to inflammatory bowel disease (IBD), a gastroenterological condition, which responds poorly to therapy and is difficult to be diagnosed. The severity of the condition of patients with IBD is often caused by extraintestinal manifestations among which the most common are the following: joints, skin and mucous membrane affection, disorders of the bronchopulmonary system, disorders detected by the liver function tests. Such severe hepatobiliary pathologies as primary sclerosing cholangitis (PSC), biliary cirrhosis, and cholangiocarcinoma are seldom detected, no more than 2-6% of all cases. And PSC has the closest relationship with IBD. This article describes a clinical case of overlap syndrome of autoimmune liver disease in a patient with ulcerative colitis. The diagnostic search aimed at establishing possible causes of extraintestinal manifestations of the disease was carried out. Appropriate integrated treatment promptly helped to stabilize the patient's condition and to prevent the further progression of cholestasis and decompensation process.

УДК: 616-002.32

Іващенко Д.М.

ВИКОРИСТАННЯ БАКТЕРІОФАГІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАН ПРИ СИНДРОМІ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Одним із важливих патогенетичних чинників, що ускладнює ранозагоєння, є наявність на їх поверхні біоплівки мікроорганізмів, які зумовлюють зростання антибіотикорезистентності та зниження ефективності лікування. Дана проблема є критичною при синдромі діабетичної стопи, коли має місце низька доступність до джерела інфекції лікарських засобів та уповільнена регенерація тканин. Нами перевірена антибіоплівкова активність бактеріофагів і результати дослідження свідчать щодо клінічної ефективності застосування фагів при боротьбі з бактеріальними біоплівками і необхідності використання бактеріофагів в комплексному лікуванні хворих з синдромом діабетичної стопи.

Ключові слова: бактеріофаг, синдром діабетичної стопи, біоплівка.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗУ "УМСА" «Особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу гострих та хронічних хірургічних захворювань, удосконалення діагностики та лікувальної тактики». Державний реєстраційний номер 0113U001514.

Вступ

За сучасними уявленнями, перебіг гнійно-некротичної рани являє собою послідовність процесів, що складається з пошкодження тканин та їх омертвіння, початку запальної реакції та фагоцитозу в місці ураження, які в подальшому викликають стимуляцію утворення грануляційної тканини, очищення рани від некротизованих тканин та мікроорганізмів, епітелізацію грануляцій і дозрівання рубця. Загальна тривалість перебігу від утворення рани до її загоєння вторинним натягом і епітелізації становить 3-4 тижні. Однак, у хворих на цукровий діабет тривалість лікування гнійно-некротичної рани стопи становить 8-12 тижнів і більше [2,3]. Сам цукровий діабет є однією з найбільших причин захворюваності і смертності у світі. Спираючись на новітні дослідження, близько 350 млн людей у світі мають це захворювання [8]. Відомо, що 1-й і 2-й тип цукрового діабету призводять до гіперглікемії, яка в подальшому викликає численні ускладнення, включаючи пошкодження нервів (діабетична нейропатія) [13]. Саме периферична нейропатія відіграє ключову роль у розвитку інфекцій стопи. Приблизно у 30-50% хворих на діабет виникають рани, які призводять до ампутацій стоп та нижніх кінцівок [5].

Загоєння діабетичних ран має певні біохімічні,

молекулярні, клітинні, мікробіологічні та соматичні особливості, які пролонгують процес ранозагоєння, а іноді і унеможливають його [2,6].

Одним із важливих патогенетичних чинників, що ускладнює ранозагоєння діабетичних ран, є наявність на їх поверхні біоплівок мікроорганізмів [10,11,14]. Біоплівки – клітинні агрегації, які ззовні оточені екстрацелюлярною полімерною речовиною (ЕПР), що продукується принаймні частково клітинами, які знаходяться всередині біоплівок. Ця полімерна речовина складається з високомолекулярних цукрів, ДНК та інших макромолекул [7,12]. Бактерії всередині біоплівок мають високі показники резистентності до антибіотиків та антибактеріальних речовин. Кількість лікарських засобів для досягнення ефекту в такому разі повинна бути в 1000 разів більша, ніж при дії на вільні бактерії [9].

Також, дослідники не виключають можливість передачі бактеріальної геномної інформації через біоплівковий матрикс, що веде до прискорення появи резистентних штамів. А наявність в популяції «персистуючих» клітин зі сповільненим метаболізмом, які до того ж захищені біоплівкою, створює передумови для повторного росту та активації бактеріальних агентів після припинення лікування [9]. Отже, проблема лікування біоплівко-асоційованих інфекцій є надзвичайно актуальною.

Одним з напрямків альтернативного лікування резистентних бактерій є використання бактеріофагів. Ці віруси незважають на наявність антибіотикорезистентності цільових бактерій. Вони можуть або існувати в бактерії, порушуючи її обмінні процеси (лізогенні фаги), або руйнувати бактерію (літичні фаги), вивільняючи новостворені вірусні часточки. За час вивчення цього напрямку лікування часто висловлювалися думки про те, що біоплівки є непроникними для бактеріофагів і обмежують їх використання, але сучасні дослідження спростовують ці припущення і доводять можливість знешкодження бактеріальних біоплівок бактеріофагами [1,4]. Вже вивчені деякі переваги їх використання:

- Бактеріофаги самореплікуються у клітинах і поширюються саме всередині біоплівкового матриксу і вбивають бактерії, які продукують біоплівки;

- Бактеріофаги можуть нести в своєму геномі та експресувати при розмноженні ферменти деполімерази, які розчиняють ЕПР;

- Бактеріофаги можуть індукувати експресію з генома клітини хазяїна деполімеразні ферменти;

- Також фаги інфікують «персистуючі» неактивні клітини, запобігаючи таким чином повторній інфекції.

Але їх використання, як антибіоплівкових речовин при лікуванні діабетичних ран, при зміні нормальних метаболічних процесів, кровопостачання та нервової регуляції досліджено недостатньо.

Мета дослідження

Визначити можливість застосування бактеріофагів, як антибіоплівкових препаратів, у комплексному лікуванні ран синдрому діабетичної стопи.

Матеріали та методи

Нами було проліковано 24 хворих на цукровий діабет 2 типу з гнійно-некротичними ранами, у яких при мікроскопічному дослідженні ран були виявлені бактеріальні біоплівки. Використовували паралельні групи дослідження: хворі контрольної групи (7 осіб) отримували загальноприйняте лікування, хворі основної групи (17 осіб) у комплексному місцевому лікуванні використовували полівалентний бактеріофаг. Середній вік хворих склав $68,5 \pm 6,4$ років.

Застосовані нами мікробіологічні дослідження проводили уніфікованими методами на базі Полтавської обласної інфекційної лікарні. На 1-шу добу всім хворим виконувався посів ранового вмісту для визначення патогенної мікрофлори. Посів матеріалу здійснювали на пластинчатий м'ясо-пептонний агар (МПА), кров'яний агар, середовище Ендо, жовточко-сольовий агар. Засіяні середовища термостатували при 37°C протягом 18-24 годин. При наявності росту проводили пересів окремих колоній на скошений МПА з метою їх подальшої ідентифікації.

Визначення чутливості виділених штамів мікроорганізмів до антибіотиків (амоксацилін, оксацилін, цефазолін, цефепім, гентаміцин, офлоксацин, цефтріаксон, лінкоміцин) здійснювали методом дифузії в агар з використанням стандартних дисків.

Визначення чутливості до бактеріофагів проводили крапельним методом. Результати чутливості (літичної активності бактеріофагу) представляли у вигляді: CL – зливний лізис; SCL – напівзливний лізис; +++ – окремі колонії у кількості більше 20; ++ – окремі колонії у кількості від 10 до 20; + – окремі колонії у кількості до 10; – – відсутність лізису. Враховуючи, що терапевтичний ефект від дії бактеріофагу спостерігається, якщо зона лізису культури визначається на +++, SCL та CL – до розряду «фагочутливі» відносили всі штами, які мали показники лізису CL, SCL та +++, до «помірно-чутливих» – штами з зоною лізису на «++» та «+», до стійких – ізоляти, в яких лізис був відсутній.

Перебіг ранозагоєння контролювали мікроскопічно (шляхом визначення наявності в рані бактеріальних біоплівок) на 10-у, 20-у та 30 добу ранозагоєння з використанням світлової фазово-контрастної та імерсійної мікроскопії (вивчали нативні препарати та після подвійного фарбування Конго червоним та фуксином), та планіметрично (шляхом визначення індексу Попової). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми STATISTICA 7 (StatSoft). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми STATISTICA версія 10 (StatSoft incorporation).

Показник швидкості загоєння рани (ШЗР), або індекс Попової у відсотках розраховували за формулою:

$$\frac{(S - S_n) \cdot 100}{S \cdot t}$$

ШЗР = $\frac{(S - S_n) \cdot 100}{S \cdot t}$;
де S – площа рани при попередньому вимірюванні, мм;

S_n – площа рани при наступному вимірюванні, мм;

t – число днів між попереднім та наступним вимірюваннями.

Результати та обговорення

Характер мікробної забрудненості ран був представлений у вигляді: аеробних та факультативних грам-позитивних коків – staphylococcus aureus, staphylococcus epidermidis, enterococcus faecalis, streptococcus pyogenes, факультативних анаеробних грам негативних паличок – escherichia, klebsiella pneumoniae, аеробних неферментуючих грамнегативних паличок – pseudomonas aeruginosa (таб.1). Чутливість мікроорганізмів до антибіотиків наведена в таб. 2. Чутливість мікроорганізмів до бактеріофагів наведена в табл. 3.

Таблиця 1
Спектр мікробної забрудненості ран

Мікроорганізми	Хворі	
	1 група (n=17)	2 група (n=7)
Staphylococcus aureus	7 (41,2%)	3 (42,9%)
Staphylococcus epidermidis	3 (17,6%)	2 (28,6%)
Streptococcus pyogenes	2 (11,8%)	1 (14,3%)
Escherichia coli	2 (11,8%)	1 (14,3%)
Klebsiella pneumoniae	2 (11,8%)	-
Pseudomonas aeruginosa	1 (5,9%)	-

Таблиця 2
Чутливість мікроорганізмів ділянки рани до антибіотиків

Мікроорганізми		Антибіотики							
		амоксацилін	оксацилін	цефазолін	цефепім	гентаміцин	офлоксацин	цефтріаксон	лінкоміцин
Staphylococcus aureus	абс.	9	8	6	9	6	5	6	4
	%	90	80	60	90	60	50	60	40
Staphylococcus epidermidis	абс.	4	3	3	4	2	3	3	2
	%	80	60	60	80	40	60	60	40
Streptococcus pyogenes	абс.	2	2	2	3	2	2	1	1
	%	66,7	66,7	66,7	100	66,7	66,7	33,3	33,3
Escherichia coli	абс.	3	2	2	3	2	1	2	1
	%	100	66,7	66,7	100	66,7	33,3	66,7	33,3
Klebsiella pneumoniae	абс.	2	1	1	2	1	1	1	1
	%	100	50	50	100	50	50	50	50
Pseudomonas aeruginosa	абс.	1	-	1	1	1	1	1	-
	%	50	-	50	50	50	50	50	-

Таблиця 3
Чутливість мікроорганізмів до бактеріофагів

Мікро організми	Staphylococcus aureus	Staphylococcus epidermidis	Streptococcus pyogenes	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa
Літична активність						
CL	5	2	2	-	-	-
SCL	50%	40%	67%			
+++	2	1	1	2	2	1
++	20%	20%	33%	67%	-100%	-100%
+	2	1	-	1	-	-
-	20%	20%		33%		

CL – зливний лізис; SCL – напівзливний лізис; +++ – окремі колонії у кількості більше 20;

++ – окремі колонії у кількості від 10 до 20; + – окремі колонії у кількості до 10; - – відсутність лізису.

На 10 добу ранозагоєння в контрольній групі бактеріальні біоплівки в ділянці рани визначались у 85,7% хворих, у групі, що отримували бактеріофаги – у 70% хворих. Статистично значимої різниці між основною та контрольною групами не зафіксовано.

На 20-у добу ранозагоєння в контрольній групі бактеріальні біоплівки в ділянці рани визначались у 71,4% хворих, тоді як в групі, що отримували ба-

ктеріофаги – у 40% хворих. Але статистично значимої різниці між групами також не зафіксовано.

Лише на 30-у добу ранозагоєння нами відмічена статистично значима відмінність у наявності бактеріальних біоплівок між основною та контрольною групами. Так, у контрольній групі бактеріальні біоплівки в ділянці рани визначались у 57,1% хворих, тоді як у групі, що отримували бактеріофаги – у 20% хворих (табл. 4)

Таблиця 4

Доба ранозагоєння	Наявність бактеріальних біоплівок в ділянці рани				Рівень статистичної значимості (p)
	Основна група (n=10)		Контрольна група (n=7)		
	ТАК	НІ	ТАК	НІ	
10-а	7 (70%)	3 (30%)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0,256
20-а	4 (40%)	6 (60%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,256
30-а	2 (20%)	8 (80%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0,002

Індекс Попової у хворих, що отримували у комплексному лікуванні бактеріофаги у порівнянні з хворими контрольної групи на 10-у добу лікування не мав статистично значимої відмінності, на 20-у добу лікування був вищим в 1,3 рази ($p=0,045$), на 30-у добу – в 1,8 разів ($p=0,037$).

Отже, проведені нами дослідження доводять можливість використання бактеріофагів в якості «антибіоплівкових» препаратів, але точний механізм пошкоджуючої дії бактеріофагів на бактеріальні біоплівки до кінця не зрозумілий та потребує подальшого вивчення.

Висновки

Враховуючи отримані результати, можна стверджувати, що бактеріофаги, при використанні їх у середовищі з порушеною оксигенацією та кровообігом, мають згубний вплив на життєдіяльність мікробних біоплівок. Тому нами доведена доцільність використання у комплексному лікуванні гнійно-некротичних ран при синдромі діабетичної стопи.

Література

1. Лігоненко О.В. Використання бактеріофагів у комплексі лікування хронічних ран / О.В. Лігоненко, І.І.Дігтяр, Д.М. Іващенко [та ін.] // Клінічна хірургія. - 2011. - №11(824). - С.29
2. Синдром стопи діабетика / М.О. Ляпис, П.О. Герасимчук – Тернопіль, Укрмедкнига. - 2001. - 275с.
3. Подпратов С. Є. Загоєння ран стопи у хворих на цукровий діабет / С.Є. Подпратов, Ю.М. Гупало, О.Є. Швед [та ін.] // Клін. хірургія. - 2004. - № 11–12. - С. 83–84.
4. Azeredo J. The Use of Phages for the Removal of Infectious Biofilms / J.Azeredo, I. W. Sutherland / Cur. Pharm. Biotech. - 2008. - Vol. 9, №4. - P. 261–266.
5. Bader M.S. Diabetic foot infection / M.S. Bader // Am. Fam. Physician - 2008. - V.78(1). - P.71–79.
6. Cavanagh P.R. Treatment for diabetic foot ulcers / P.R. Cavanagh, B.A. Lipsky, A.W. Bradbury, G. Botek // Lancet. - 2005. - Vol.12, №366(9498). - P.1725–1735.
7. Ceri H. The Calgary biofilm device: New technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms / H. Ceri, M.E. Olson, C. Stremick, R.R. Read, A. Buret // J. Clin. Microbiol. - 1999. - V.37 - P.1771–1776.
8. Danaei G. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country years and 2.7 million participants / G. Danaei, M.M. Finucane, Y. Lu [et al.] // The Lancet - 2011. - V. 378(9785). - P.31–40.
9. Fauvart M. Role of persister cells in chronic infections: Clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies / M. Fauvart, V.N. de Groote, J. Michiels // J. Med. Microbiol. - 2011. - V.60 - P.699–709.
10. James G.A. Biofilms in chronic wounds / G.A. James, E. Swogger, R. Wolcott [et al.] // Wound Rep Regen. - 2008. - Vol. 16, №1. - P. 37–44.

11. Percival S. Microbiology of wounds / S. Percival, K. Cutting // CRC Press Taylor & Francis Group Boca Raton London New York. - 2010. - P.409.
12. Sillankorva S. Use of Bacteriophages to Control Biofilms / S. Sillankorva, P. Neubauer, J. Azeredo - LAP Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, 2011. - 179p.
13. Umpierrez G.E. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes / G.E. Umpierrez, D. Scott, S.D. Isaac, N. Bazargan, X. You [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 2002. - V.87 - P.978–982.
14. Wolcott R.D. Biofilms and chronic wound inflammation / R.D. Wolcott, D.D. Rhoads, S.E. Dowd // J Wound Care. - 2008. - Vol. 17, №8. - P. 333–341.

References

1. Ligonenko O.V. Viktoristannya bakteriofagiv u kompleksі likuvannya hronichnih ran / O.V. Ligonenko, I.I.Digtjar, D.M. Ivashchenko [ta in.] // Klinichna hirurgija. - 2011. - №11(824). - S.29
2. Sindrom stopi diabetika / M.O. Ljapis, P.O. Gerasimchuk – Ternopil', Ukrmedkniga. - 2001. - 275s.
3. Podprjatov S. E. Zagoennja ran stopi u hvorih na cukrovij diabet / S.E. Podprjatov, Ju.M. Gupalo, O.E. Shved [ta in.] // Klin. hirurgija. - 2004. - № 11–12. - S. 83–84.
4. Azeredo J. The Use of Phages for the Removal of Infectious Biofilms / J.Azeredo, I. W. Sutherland / Cur. Pharm. Biotech. - 2008. - Vol. 9, №4. - R. 261–266.
5. Bader M.S. Diabetic foot infection / M.S. Bader // Am. Fam. Physician - 2008. - V.78(1). - P.71–79.
6. Cavanagh P.R. Treatment for diabetic foot ulcers / P.R. Cavanagh, B.A. Lipsky, A.W. Bradbury, G. Botek // Lancet. - 2005. - Vol.12, №366(9498). - R.1725–1735.
7. Ceri H. The Calgary biofilm device: New technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms / H. Ceri, M.E. Olson, C. Stremick, R.R. Read, A. Buret // J. Clin. Microbiol. - 1999. - V.37 - P.1771–1776.
8. Danaei G. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country years and 2.7 million participants / G. Danaei, M.M. Finucane, Y. Lu [et al.] // The Lancet - 2011. - V. 378(9785). - P.31–40.
9. Fauvart M. Role of persister cells in chronic infections: Clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies / M. Fauvart, V.N. de Groote, J. Michiels // J. Med. Microbiol. - 2011. - V.60 - P.699–709.
10. James G.A. Biofilms in chronic wounds / G.A. James, E. Swogger, R. Wolcott [et al.] // Wound Rep Regen. - 2008. - Vol. 16, №1. - R. 37–44.
11. Percival S. Microbiology of wounds / S. Percival, K. Cutting // CRC Press Taylor & Francis Group Boca Raton London New York. - 2010. - P.409.
12. Sillankorva S. Use of Bacteriophages to Control Biofilms / S. Sillankorva, P. Neubauer, J. Azeredo - LAP Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, 2011. - 179p.
13. Umpierrez G.E. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes / G.E. Umpierrez, D. Scott, S.D. Isaac, N. Bazargan, X. You [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 2002. - V.87 - P.978–982.
14. Wolcott R.D. Biofilms and chronic wound inflammation / R.D. Wolcott, D.D. Rhoads, S.E. Dowd // J Wound Care. - 2008. - Vol. 17, №8. - R. 333–341.

Реферат

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАН ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ
Иващенко Д.Н.

Ключевые слова: бактериофаг, синдром диабетической стопы, биопленка.

Одним из важных патогенетических факторов, что затрудняет заживление ран, является наличие на их поверхности биопленок микроорганизмов, которые вызывают увеличение антибиотикорезистентности и снижение эффективности лечения. Данная проблема является критической при синдроме диабетической стопы, когда имеет место низкая доступность лекарственных средств к источнику инфекции и замедленная регенерация тканей. Нами проверена антибиопленочная активность бактериофагов и результаты исследования свидетельствуют о клинической эффективности применения фагов при борьбе с бактериальными биопленками и необходимости использования бактериофагов в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы.

Summary

USE OF BACTERIOPHAGES IN INTEGRATED TREATMENT OF WOUNDS IN DIABETIC FOOT

Ivashchenko D.M.

Key words: bacteriophage, diabetic foot, biofilm.

One of the important pathogenetic factors that prevent the wound healing is the presence of biofilms of microorganisms at their surface that causes increasing resistance to antibiotics and reduced response to therapy. This issue is critical for diabetic foot syndrome, where there is low drug accessibility to the site of infection, and slow tissue regeneration. We have tested anti-biofilm activity of bacteriophages and the findings of our study demonstrate the clinical efficacy of phages in combating bacterial biofilms. We can recommend using bacteriophages as a part of the therapy of diabetic foot syndrome.

ДК: [616.711 + 616.72] – 073.48

Іваницький І.В., Іваницька Т.А., Штомпель В.Ю.

УЛЬТРАЗВУКОВА ЕЛАСТОГРАФІЯ ЗСУВНОЮ ХВИЛЕЮ МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ У ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРМОБІЛЬНОСТІ СУГЛОБІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Синдром доброякісної гіпермобільності суглобів (СДГМС) має значну розповсюдженість серед населення і сприяє більш швидкому розвитку та більш важкому перебігу як уражень суглобів, так і уражень хребта. Виявлені зміни можуть бути обумовлені не тільки більшою еластичністю зв'язок у пацієнтів із СДГМС, але і більшою еластичністю міжхребцевих дисків. Метою дослідження було визначення відмінностей показників пружності міжхребцевих дисків у пацієнтів в залежності від наявності СДГМС за допомогою метода еластографії зсувної хвилі. Було виявлено, що у пацієнтів із СДГМС та звичайних пацієнтів присутня суттєва різниця у пружності міжхребцевих дисків. Крім того, відмічається збільшення показника пружності диску при зниженні його розташування, при чому ця тенденція присутня тільки у пацієнтів із СДГМС. Пояснити отримані результати можна більшим навантаженням на рівень L5 – S1, і, відповідно, меншою гідратацією диска у пацієнтів із СДГМС, а також можливою наявністю доклінічних патологічних змін у дисках у цих пацієнтів. В той же час, необхідно підкреслити, що при проведенні статистичного аналізу достовірної різниці між показниками значень жорсткості у дисках L1 – L2 та L5 – S1 в обох досліджуваних групах виявлено не було. При проведенні кореляційного аналізу нами був виявлений сильний зворотній зв'язок між кількістю балів, отриманих пацієнтами при дослідженні за шкалою Бейтона і показником пружності тканини диску.

Ключові слова: синдром доброякісної гіпермобільності суглобів, міжхребцеві диски, ультразвукова діагностика, еластографія

Синдром доброякісної гіпермобільності суглобів (СДГМС), як прояв дисплазії сполучної тканини, має значну розповсюдженість серед населення (від 10 до 21,5% в загальній популяції) [4]. У той же час, відомо, що наявність СДГМС сприяє більш швидкому розвитку та більш важкому перебігу як уражень суглобів, так і уражень хребта, зокрема стенозуванню спинномозкового каналу. У своїх попередніх роботах ми розглядали особливості ультразвукової діагностики уражень хребта у пацієнтів із СДГМС [2,3]. Враховуючи виявлені нами відмінності у перебігу патологій міжхребцевих дисків у пацієнтів із СДГМС, ми зробили припущення, що виявлені нами зміни обумовлені не тільки більшою еластичністю зв'язок у пацієнтів із СДГМС, але і більшою еластичністю міжхребцевих дисків. Оскільки отримання біопсійного матеріалу з міжхребцевих дисків у пацієнтів із СДГМС пов'язане із значними труднощами як технічного, так і етичного характеру, ми звернули увагу на метод еластографії зсувною хвилею.

Еластографія зсувною хвилею – це ультразвуковий метод діагностики, який використовує фронт зсувних хвиль, що дозволяє створювати

двовимірне кольорове картирування щільності досліджуваних тканин. В цій технології з визначеною часовою затримкою утворюється декілька точок тиску по глибині, внаслідок чого зсувні хвилі формують фронт у вигляді так званого "конуса Маха". Просування цього фронту відслідковується за допомогою спеціального ультразвукового сканування, що дає можливість візуально виявляти ділянки різною швидкістю зсувних хвиль. Потім швидкість картується кольором. Крім дослідження кольорових еластограм проводиться еластометрія за допомогою одного або декількох пробних об'ємів, які можуть вільно переміщатись та змінюватись у розмірі. Отримані цифрові дані можуть відображатись у вигляді показників швидкості зсувних хвиль (в м/с), або пружності (кПа) [1].

Метод еластографії зсувними хвилями останнім часом стає все більш розповсюдженим і використовується для діагностики фіброзу печінки, злоякісних пухлин щитовидної та молочної залози, м'яких тканин. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо використання еластографії зсувною хвилею для діагностики патології міжхребцевих дисків [6].

У той же час в літературі відсутні дані щодо результатів ЕЗХ міжхребцевих дисків у пацієнтів з СДГМС як у нормі, так і у патології.

Метою дослідження було визначення відмінностей показників пружності міжхребцевих дисків у пацієнтів в залежності від наявності СДГМС.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 64 пацієнти (41 жінка та 23 чоловіків) середнім віком $33,9 \pm 4,52$ років із СДГМС та контрольна група з 27 осіб середнім віком $32,6 \pm 5,44$ без ознак СДГМС. В усіх пацієнтів були відсутні ультразвукові ознаки патології міжхребцевих дисків та хребтового каналу у поперековій ділянці.

Діагноз СДГМС виставляли на основі критеріїв Бейтона [7,8]. Скарг на біль в поперековій ділянці хребта у обстежених зафіксовано не було. Для вивчення стану міжхребцевих дисків у хворих на СДГМС та пацієнтів контрольної групи застосовували метод діагностики поперекового міжхребцевого остеохондрозу за допомогою ультрасонографічного дослідження [5]. Обстеження проводили натщесерце, попередньо впродовж 2-3 днів хворі отримували безшлакову дієту, приймали активоване вугілля. Обстеження виконували в положенні лежачи на спині. Після ідентифікації дисків проводили покрокове ультразвукове сканування міжхребцевих дисків від L5-S1 до L1-L2. Починали дослідження з сагітальної проекції, а потім датчик повертали на 90 градусів в горизонтальну площину та візуалізували диск в аксіальній проекції.

Дослідження виконували конвексальним датчиком на частоті 3,5 МГц на апараті ULTIMA RA Expert з використанням технології «3X Еласто».

Вимірювання проводили у передніх відділах диска в межах фіброзного кільця.

Для комп'ютерної статистичної обробки даних використовували табличний редактор "Microsoft Excel" та програму статистичного аналізу Analyst Soft Stat Plus, версії 2006 року.

Для аналізу нормальності розподілу отриманих даних використовували критерії Ліпсієфорса та Шапіро-Уїлка. Для визначення нормальності використовували рівень $p < 0,05$. У випадку нормального розподілу даних обчислювали значення середньої арифметичної величини (M) і середньої квадратичної помилки результату (m). Вірогідність різниці між показниками, які порівнювались, визначали за допомогою t-критерію Стюдента. Для аналізу кореляційних зв'язків використовували метод Пірсона.

У випадку відсутності нормального розподілу досліджуваних даних центральні тенденції та дисперсії досліджуваних ознак описували за допомогою медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (25 та 75 процентиля). Для подальшого дослідження використовували критерії Манна-Уїтні, Вальда-Вольфовіца, Колмогорова-Смірнова, для аналізу кореляції використовували методи Спірмена та Кендалла. Статистично значимими вважались відмінності на рівні $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Після проведення обстежень нами був розрахований середній показник пружності для міжхребцевих дисків поперекової ділянки, середній показник максимальних та мінімальних значень в залежності від наявності у пацієнта СДГМС. Отримані дані відображені в таблиці.

Таб. 1
Середні, максимальні та мінімальні показники пружності міжхребцевих дисків у пацієнтів із СДГМС та у пацієнтів контрольної групи.

Параметр значень пружності, кПа	Пацієнти із СДГМС	Контрольна група	p
Середнє значення	$4,7 \pm 0,95$	$7,7 \pm 0,87$	$< 0,001$
Максимум	$6,9 \pm 0,86$	$10,5 \pm 0,79$	$< 0,001$
Мінімум	$1,4 \pm 0,59$	$4,5 \pm 0,94$	$< 0,001$

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що у пацієнтів із СДГМС та звичайних пацієнтів присутня суттєва різниця у пружності міжхребцевих дисків.

При порівняльному аналізі значень пружності міжхребцевих дисків у пацієнтів в залежності від розташування диску нами були отримані результати, відображені у таб. 2

Таб. 2
Середні показники жорсткості міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта у пацієнтів із СДГМС та у пацієнтів контрольної групи в залежності від розташування диску.

Параметр значень жорсткості, кПа	Пацієнти із СДГМС	Контрольна група	p
L1 – L2	$3,8 \pm 0,85$	$6,97 \pm 0,88$	$< 0,001$
L2 – L3	$3,95 \pm 0,97$	$6,92 \pm 0,92$	$< 0,001$
L3 – L4	$4,11 \pm 0,82$	$7,55 \pm 0,94$	$< 0,001$
L4 – L5	$4,56 \pm 0,89$	$7,49 \pm 0,79$	$< 0,001$
L5 – S1	$5,68 \pm 0,92$	$7,58 \pm 0,56$	$< 0,001$

При аналізі даних відмічається збільшення показника пружності диску при зниженні його розташування, при чому ця тенденція присутня тільки у пацієнтів із СДГМС. Пояснити отримані результати можна більшим навантаженням на

рівень L5 – S1, і, відповідно, меншою гідратацією диска у пацієнтів із СДГМС, а також можливою наявністю доклінічних патологічних змін у дисках у цих пацієнтів. В той же час, необхідно підкреслити, що при проведенні статистичного

аналізу достовірної різниці між показниками значень жорсткості у дисках L1 – L2 та L5 – S1 в обох досліджуваних групах виявлено не було.



Малюнок 1. Результати ЕЗХ диска L3 - L4 у пацієнта із СДГМС



Малюнок 2. Результати ЕЗХ диска L3 - L4 у пацієнта контрольної групи

При проведенні кореляційного аналізу нами був виявлений сильний зворотній зв'язок між кількістю балів, отриманих пацієнтами при дослідженні за шкалою Бейтона і показником пружності тканини диску ($r=0,71$; $p=0,029$ для групи пацієнтів із СДГМС).

Таким чином, на основі проведених досліджень, можна зробити наступні висновки:

– виявлені нами в попередніх дослідженнях зміни міжхребцевих дисків у пацієнтів із СДГМС обумовлені як більшою еластичністю зв'язок, так і меншою пружністю міжхребцевих дисків у цих пацієнтів.

– менша пружність міжхребцевих дисків у пацієнтів із СДГМС без патології дисків в подальшому, при розвитку патологічних змін, може змі-

нюватись, що потребує проведення подальших досліджень.

Література

1. Зыкин Б.И. Эластография: анатомия метода / Б.И. Зыкин, Н.А. Постнова, М.Е. Медведев // Променевая диагностика, променевая терапия. – 2012. – №2. – №3. – С. 107-113.
2. Іваницький І.В. Ультразвукові ознаки змін поперекового відділу хребта у пацієнтів з синдромом доброякісної гіпермобільності суглобів / І.В. Іваницький // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т.13 № 3 (43). – С.134 – 137.
3. Іваницький І.В. Ультразвукова діагностика як метод визначення тактики ведення пацієнтів зі стенозом спинномозкового каналу та синдромом доброякісної гіпермобільності суглобів на етапі первинної медичної допомоги / І.В. Іваницький, Т.А. Іваницька, В.Ю. Штомпель // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т.15, №1(49). – С.93 – 96.
4. Исаев М.Р. Клинико-эпидемиологические особенности гипермобильного синдрома у лиц молодого возраста : Автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук : спец.14.01.02 "Терапия" / М.Р. Исаев — Оренбург, 2004. — 26 с.
5. Кинзерский А.Ю. Ультразвуковая диагностика остеохондроза позвоночника / А.Ю. Кинзерский — Челябинск: Прометей, 2006. — 122 с.
6. Кинзерский А.Ю. Первый опыт применения ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в диагностике грыж межпозвонковых дисков / А. Ю. Кинзерский, С.А. Кинзерский, А.А. Кинзерский [и др.]. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. - № 5. - С.134-142
7. Beighton P.H., Hypermobility of joints / P.H. Beighton, R. Grahame, H.A. Bird. – New-York: Heidelberg, 1983 –178 p.
8. Everman D.B. Hypermobility syndrome / D.B. Everman, N.H. Robin // Pediatrics in Review. – 1998. – Vol. 19. – № 4. – P. 111-117.

References

1. Zikin B.I. Elastografia: anatomia metoda / B.I. Zikin, N.A. Postnova, M.E. Medvedev // Promeneva diagnostika, promeneva terapia. – 2012. – №2-3. – S. 107-113.
2. Ivanytskyi I.V. Ultrazvukovije oznaki zmin poperekovogo viddilu hrebtu u pacientiv z syndromom dobrojakisnoj gipermobilnosti suglobiv / I.V. Ivanytskyi // Aktualni problem suchasnoi medicyny: Visnik ukraïnskoi medichnoi stomatologichnoi akademii. – 2013. – T.13, №3(43). – S.134 – 137.
3. Ivanytskyi I.V. Ultrazvukova diagnostika jak metod viznachennja taktyki vedennja pacientiv zi stenozom spinnomozkovogo kanalu ta syndromom dobrojakisnoj gipermobilnosti suglobiv na etapi pervinnoji medichnoji dopomogi / I.V. Ivanytskyi, T.A. Ivanytskaya, V.Y. Shtompel // Aktualni problem suchasnoi medicyny: Visnik ukraïnskoi medichnoi stomatologichnoi akademii. – 2015. – T.15, №1(49). – S.93 – 96.
4. Klinilo – epidemiologicheskie osobennosti gipermobilnogo sindroma u lic mladogo vozrasta: Avtoreferat dis. Na soiskaniye uchonoj stepeni kand. med. nauk: spec.14.01.02 "Terapija" / M.R. Isajev — Orenburg, 2004. — 26 s.
5. Kinzerskij A.J. Ultrazvukovaja diagnostika osteohondroza pozvonocznika / A.J. Kinzerskij– Cheljabinsk: Prometej, 2006. — 122 s.
6. Kinzerskij A.J. Pervij opit primenenija ultrazvukovoj elastografii sdvigovoj volnoj v diagnostike gryz mejpovzvonkovih diskov / A.J. Kinzerskij, S.A. Kinzerskij, A.A. Kinzerskij [i dr.]. // Ultrazvukovaja i funkcionalnaja diagnostika. – 2013. - № 5. - S.134-142
7. Beighton P.H., Hypermobility of joints / P.H. Beighton, R. Grahame, H.A. Bird. – New-York: Heidelberg, 1983. – 178 p.
8. Everman D.B. Hypermobility syndrome / D.B. Everman, N.H. Robin // Pediatrics in Review. – 1998.– Vol. 19. – № 4. – P. 111-117.

Реферат

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ МЕЖПОЗВОНОЧНЫХ ДИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ

Иваницкий И.В., Иваницкая Т.А., Штомпель В.Ю.

Ключевые слова: синдром доброкачественной гипермобильности суставов, межпозвоночные диски, ультразвуковая диагностика, эластография.

Синдром доброкачественной гипермобильности суставов (СДГМС), имеет значительную распространённость среди населения и способствует более быстрому развитию и более тяжёлому течению как поражений суставов, так и поражений позвоночника. Выявленные изменения могут быть обусловлены не только большей эластичностью связок у пациентов с СДГМС, но и большей эластичностью межпозвоночных дисков. Целью исследования было определение отличий показателей упругости

межпозвоночных дисков у пациентов в зависимости от наличия СДГМС с помощью метода эластографии сдвиговой волны. Было выявлено, что у пациентов с СДГМС и обычных пациентов присутствует существенное различие по упругости межпозвоночных дисков. Кроме того, отмечается увеличение показателя упругости диска при снижении его расположения, причём эта тенденция присутствует только у пациентов из СДГМС. Объяснить полученные результаты можно большей нагрузкой на уровень L5 – S1, и, соответственно, меньшей гидратацией этого диска у пациентов из СДГМС, а также возможным наличием доклинических патологических изменений в дисках у этих пациентов. В то же время необходимо подчеркнуть, что при проведении статистического анализа достоверного различия между показателями значений жёсткости в дисках L1 – L2 и L5 – S1 в обеих исследуемых группах выявлено не было. При проведении корреляционного анализа нами была выявлена сильная обратная связь между количеством баллов, полученных пациентами при исследовании по шкале Бейтона и показателем упругости диска.

Summary

SHEAR WAVE ULTRASOUND ELASTOGRAPHY OF INTERVERTEBRAL DISCS IN PATIENTS WITH BENIGN JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME

Ivanytskiy I.V., Ivanytskaya T.A., Shtompel V.Y.

Key words: benign joint hypermobility syndrome, intervertebral discs, ultrasound diagnostics, elastography.

Benign joint hypermobility syndrome (BJHS) is demonstrating significant prevalence in the population nowadays and contributing more rapid development and more severe course of a joint lesions, and lesions of the spinal column. The changes identified can be caused not only by the greater flexibility of ligaments in patients with BJHS but higher elasticity of the intervertebral discs. The aim of the study was to investigate the differences in the elastic parameters of the intervertebral discs in patients with or without BJHS by using shear wave elastography. It has been estimated the patients with normal and BJHS show a significant difference of the intervertebral discs' elasticity. Moreover, there is an increase in the elasticity of the vertebral discs depending on their descending location, and this tendency is observed only in the patients with BJHS. The findings can be explained by more load on the L5 - S1 level and respectively by less hydration this disk in the patients with BJHS. This can also be explained by possible presence of pathological changes in the disks of these patients preceding the clinical study. At the same time, it must be emphasized that the statistical analysis has shown no significant difference between the values in density indices of the L1 disk - L2 and L5 - S1 in both groups. Correlation analysis has found out a strong inverse relationship between the scores received by the patients in the study according to the Beighton's scale and disc elasticity indicators.

УДК 616-089.819.6

Юффе О.Ю., Цюра Ю.П., Діброва Ю.А., Кривопустов М.С., Стеценко О.П., Тарасюк Т.В.

ВДОСКОНАЛЕННЯ СПОСОБІВ ФОРМУВАННЯ АНАСТОМОЗІВ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНОМУ ШЛУНКОВОМУ ШУНТУВАННІ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

На сьогоднішній день масштаби та темпи розповсюдження ожиріння набули характер глобальної епідемії. Ефективне лікування морбідного ожиріння можливе лише при застосуванні хірургічних втручань. Було прооперовано 54 хворих з морбідним ожирінням ($IMT \geq 40 \text{ кг/м}^2$), яким виконано лапароскопічне шунтування шлунку за методикою Fobi-Capella. Метою дослідження є покращити результати хірургічного лікування хворих на МО шляхом вдосконалення техніки формування анастомозів при виконанні лапароскопічного шлункового шунтування. Впровадження вдосконаленого способу формування гастроентеро у та ентоерентеро анастомозу при виконанні лапароскопічного шлункового шунтування дозволяє значно скоротити час даних етапів оперативного втручання.

Ключові слова: морбідне ожиріння, хірургічне лікування, лапароскопічне шунтування шлунку, формування анастомозів.

Дані про зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами: Тема «Мініінвазивні технології в абдомінальні хірургії і лікуванні метаболічного синдрому» Державний реєстр 0111V009419. УДК 617.55-089-072.1:616-056.52-089: [616.12-008.331.1+616.379-008.64]

Вступ

На сьогоднішній день, за даними ВООЗ, масштаби та темпи розповсюдження ожиріння набули характер глобальної епідемії [14, 19]. В Україні поширеність ожиріння складає 20,1%, а надлишкову масу мають понад 50% дорослих обох статей [21].

Ефективне лікування морбідного ожиріння (МО) можливе лише при застосуванні хірургіч-

них втручань. Так, Angrisani L. et al. (2015) вказують, що за даними світового звіту за 2013 рік загальна кількість бариатричних втручань досягла 468 609. При цьому перевага надається лапароскопічним мініінвазивним технологіям [13, 15]. Частіше за все застосовуються гастрорестриктивні або шунтуючі втручання чи їх поєднання [8]. Лапароскопічне шлункове шунтування (ЛШШ) (LRYGB) на сьогодні є «золотим» стан-

дартом хірургічного лікування МО [16].

Найбільш загрозливим раннім післяопераційним ускладненням ЛШШ є неспроможності швів анастомозів, які, за даними різних авторів, мають місце в 1-6,8% випадків. Вдосконалення способів формування анастомозів спрямовано саме на мінімізацію цього ускладнення [11,12,17,18,24].

Мета дослідження

Покращити результати хірургічного лікування хворих на МО шляхом вдосконалення техніки формування анастомозів при виконанні лапароскопічного шлункового шунтування.

Матеріали та методи дослідження

За період з лютого 2012 по вересень 2015 року на клінічній базі кафедри загальної хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця – Київській міській клінічній лікарні №3 було прооперовано 54 хворих з МО ($IMT \geq 40 \text{ кг/м}^2$), яким виконано лапароскопічне шлункове шунтування (ЛШШ) за методикою Fobi–Capella (LRYGB) [22]. Пацієнти, яким було виконано ЛШШ, були розподілені на 2 групи за способами формування анастомозів. В 1-й групі (контрольній) 11 (20,4%) пацієнтам був сформований повністю ручний гастроентероанастомоз та ентоентероанастомоз з формуванням задньої губи зшиваючим апаратом, а передньої губи – ручним ввертаючим безперервним швом. В 2-й групі (основній) 43 (79,6%) хворим задня та частково передня губи гастроентероанастомозу були сформовані зшиваючим апаратом, а частина передньої губи – ручним ввертаючим безперервним швом. Ентоентероанастомоз був сформований виключно за допомогою зшиваючих апаратів. При цьому використовувався зшиваючий апарат Echelon Flex та нитка Vicryl 3,0 на колючій голці. Вік хворих становив від 32 до 62 років, в середньому $47,8 \pm 8,0$ років. Індекс маси тіла коливався в межах від 40,0 до $67,6 \text{ кг/м}^2$, в середньому складав $57,8 \pm 8,3 \text{ кг/м}^2$. Співвідношення чоловіків та жінок було 21 (38,9%) / 33 (61,1%). Всі хворі до оперативного втручання були обстежені згідно стандартів, які включали в себе клінічні, лабораторно-інструментальні та спеціальні методи дослідження. В дослідженні вивчали тривалість формування гастроентеро- та ентоентероанастомозів за традиційною (контрольна група) та вдосконаленою методикою (основна група), їх кошторис та частоту ранніх післяопераційних ускладнень зі сторони співусть.

На першому етапі оперативного втручання тонку кишку перетинали лапароскопічним степлером 60 мм з висотою скобок 3,5 мм на відстані 40-45 см від зв'язки Трейца. Брижу тонкої кишки розсікали в безсудинній зоні до її кореня за допомогою ультразвукового скальпеля. На відстані 100-150 см дистальніше місця перетину кишки формували ентеро-ентероанастомоз «бік в бік».

В 2-й групі хворих, як задню, так і передню губи цього анастомозу формували за допомогою степлера 60 мм з висотою скобок 3,5 мм, на відміну від 1-ої групи хворих, яким передню губу анастомозу формували за допомогою ручного ввертаючого безперервного шва (рис. 1 та рис. 2) [2].



Рис. 1. Інтраопераційне фото. Операція - ЛШШ за методикою Fobi–Capella (LRYGB). Етап формування передньої губи ентероентероанастомозу «бік в бік» ручним однорядним безперервним ввертаючим швом.

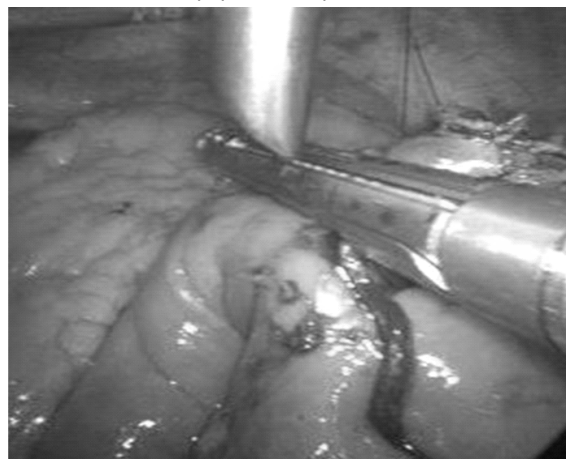


Рис. 2. Інтраопераційне фото. Операція - ЛШШ за методикою Fobi–Capella (LRYGB). Етап формування передньої губи ентеро-ентероанастомозу «бік в бік» за допомогою зшиваючого апарату 60 мм.

На наступному етапі втручання переходили до формування «малого шлуночка» (об'ємом до 20 мл). Для цього шлунок пересікали за допомогою зшиваючого апарату 60 мм зі скобками 4,1 мм на відстані 5,5-6 см від стравохідно-шлункового переходу від малої кривини в горизонтальному напрямку на протязі 5-6 см. Потім пересікали шлунок паралельно малій кривині в напрямі до кута Гіса за допомогою зшиваючого апарату 60 мм з довжиною скобок 4,1 мм, відступаючи вліво 1 см від шлунково-стравохідного переходу.

У хворих 1-ої групи гастроентероанастомоз формували виключно ручним однорядним ввертаючим безперервним швом обох губ анастомозу, а у 43 (79,6%) хворих формували апаратний анастомоз. При цьому перевагу віддавали застосуванню лінійного степлера 60мм з довжиною скобок 3,5мм.

В усіх випадках формування анастомозу починали з накладання 1-2 серо-серозних швів «трималок» між передньою стінкою кулки шлунку та петлею тонкої кишки. При формуванні ручного гастроентероанастомозу на одному рівні виконували ентеро- та гастротомію протяжністю до 1,5 см в поперечному напрямі та паралельно до попередньо накладених серо-серозних швів «трималок», використовуючи ультразвуковий скальпель. В подальшому формували задню та передню губу анастомозу, застосовуючи ручний однорядний безперервний ввертаючий шов [3].

При формуванні апаратного гастроентероанастомозу ультразвуковим скальпелем на одному рівні виконували ентеро- та гастротомію до 7-8 мм паралельно до попередньо накладених серо-серозних швів «трималок». Потім в обидва отвори заводили бранші лінійного степлера зі скобками висотою 3,5 мм на глибину 1,5-2 см та після змикання бранш прошивали. Таким чином, формували задню і частково передню губи анастомозу. Гастро- та ентеротомні отвори, що лишилися, ушивали вручну однорядним ввертаючим безперервним швом (рис 3.)

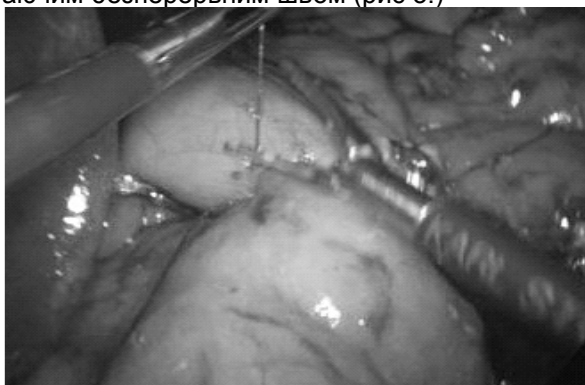


Рис. 3. Інтраопераційне фото. Операція- ЛШШ за методикою Fobi-Capella (LRYGB). Етап ушивання гастро- та ентеротомного отвору ручним однорядним безперервним ввертаючим швом.

Герметичність гастроентероанастомозу перевіряли за допомогою пневмопроби. Для цього хворого переводили в положення Тренделенбурга та у верхній поверх черевної порожнини за допомогою відсмоктувача вводили фізіологічний розчин до повного занурення лінії швів в рідину. Потім через шлунковий зонд в кулку шлунку нагнітали повітря об'ємом до 100 мл. Герметичність оцінювали візуально, за наявності чи то відсутності бульбашок повітря в рідині.

Результати та їх обговорення

Проаналізовані отримані данні стосовно часу виконання окремих етапів оперативного втручання та частоти неспроможності співусть при застосуванні вдосконалених та стандартних способів ЛШШ.

При порівняльному аналізі результатів дослідження у хворих основної та контрольних груп встановлено, що тривалість формування гастроентероанастомозу у хворих II групи було в се-

редньому $21,3 \pm 4,8$ хв. проти $42,6 \pm 5,1$ хв. у хворих I групи ($p < 0,01$), а час формування ентеро-ентероанастомозу у хворих II групи - $14,5 \pm 4,3$ хв. проти $33,8 \pm 4,9$ хв. у хворих I групи ($p < 0,01$). Таким чином, загальна тривалість формування обох анастомозів у хворих основної (I групи) становила в середньому $76,4 \pm 5,0$ хв. проти $35,8 \pm 4,6$ хв. у хворих контрольної (II групи) ($p < 0,01$). В обох групах пацієнтів неспроможність співусть не було.

Питання вибору оптимальної техніки формування анастомозів при виконанні ЛШШ і сьогодні залишається дискусійним. За даними деяких авторів, застосування повністю ручних анастомозів при виконанні ЛШШ має економічне обґрунтування. При цьому підвищення відсотку виникнення ускладнень, пов'язаних з формуванням анастомозів, не було виявлено [20].

Ми вважаємо, що перевагами формування ручних анастомозів є низькі матеріальні затрати на забезпечення операції, однак їх недоліком є технічна складність та тривалий час виконання. Перевагами апаратного способу формування анастомозів є технічна простота виконання, скорочення часу цього етапу, а до недоліків належить збільшення кошторису забезпечення.

Отримані результати свідчать про те, що за умови дотримання послідовності виконання та ретельної техніки формування анастомозів, частота неспроможності швів гастроентеро анастомозу чи ентероентеро анастомозу при виконанні ЛШШ не відрізняється.

Однак, одержані нами результати підтверджують думку Richdeer S. Gill, та співавт. [23] про те, що частота неспроможності швів при виконанні ЛШШ може бути мінімізована завдяки застосуванню степлерних зшиваючих апаратів та ретельній техніці формування анастомозів.

Висновки

1. Впровадження вдосконаленого способу формування гастроентеро анастомозу та ентероентеро анастомозу при виконанні лапароскопічного шлункового шунтування дозволяє значно скороти час даних етапів оперативного втручання ($p < 0,01$).

2. За умови дотримання послідовності виконання та ретельної техніки формування анастомозів при виконанні лапароскопічного шлункового шунтування частота неспроможності швів гастроентеро анастомозу та ентероентеро анастомозу в основній та контрольній групах не відрізняється.

Література

1. Abaev Yu. K. Ranevoe zakhvilenie i saharnyj diabet / Yu. K. Abaev. // Medicinskie novosti. - 2005. - №5. - S. 5-10.
2. Ioffe O.Yu., Cyura Yu.P., Stecenko O.P., Krivopustov M.S., Tarasyuk T.V. Sposib formuvannya entero-enteroanastomozu pri vikonanni shlunkovogo shuntuvannya. Patent na korisnu model' №90900. MPK (2014.01) A61V 17/00 Byul. №11, 10.06.2014.
3. Ioffe O.Yu., Cyura Yu.P., Stecenko O.P., Krivopustov M.S., Tarasyuk T.V. Sposib formuvannya gastroenteroanastomozu pri vikonanni laparoskopichnogo shlunkovogo shuntuvannya. Patent na korisnu model' № 92229. MPK (2014.01) A61V 17/00 Byul. №15, 11.08.2014.

4. Kravetz A. J. A comparative study of handsewn versus stapled gastrojejunal anastomosis in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass / A. J. Kravetz, S. Reddy, G. Murtaza, P. Yenumula. // Surg Endosc. – 2011. – №25. – С. 1287–1292.
5. Mechanick, J. I. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient— 2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society f [Електронний ресурс] / J. I. Mechanick., A. Youdim., D. B. Jones [et al.] // American Association of Clinical Endocrinologists. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.aace.com/files/publish-ahead-of-print-final-version.pdf>.
6. Caputo G. M. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes / G. M. Caputo, P. R. Cavanagh, J. S. Ulbrecht [et al.]. // N Engl J Med. – 1994. – №13. – С. 854–860.
7. The challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response: Summary. / Branca F., Nikogosian H., Lobstein T. [et al.] // Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, – 2007.
8. Bariatric Surgery Worldwide 2013. / L. Angrisani, A. Santonicola, P. Iovino [et al.]. // Obesity Surgery. – 2015. – №25. – С. 1822–1832.
9. Buchwald H. Buchwald's Atlas of Metabolic & Bariatric Surgical Techniques and Procedures, 1st Edition. Expert Consult - Online and Print, Saunders, 2012, - 400 p.
10. Fobi M.A. Gastric bypass operation for obesity. / M.A. Fobi, H. Lee, R. Holness, D. Cabinda // World J Surg. – 1998. – V.22. – P.925–935.
11. Filho A. J. Gastrogastric fistula: a possible complication of Roux-en Y gastric bypass / A. J. Filho, W. Kondo, L. S. Nassif [et al.]. // JSLS. – 2006. – №10. – P. 326–331.
12. Cucchi S. G. Gastrogastric fistulas: a complication of divided gastric bypass surgery / S. G. Cucchi, W. J. Pories, K. G. MacDonald [et al.]. // Ann Surg. – 1995. – №221. – P. 387–391.
13. Inabnet W. B. Laparoscopic Bariatric Surgery / W. B. Inabnet, E. J. DeMaria, S. Ikramuddin. – USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 333 p.
14. James W.P. The epidemiology of obesity: the size of the problem / W.P. James // J. Intern. Med. – 2008. – V.263. – P. 336–52.
15. van Dielen F. M. Laparoscopic adjustable gastric banding versus open vertical banded gastroplasty: a prospective randomized trial. / F. M. van Dielen, P. B. Soeters, L. M. de Brauw, J. W. Greve. // Obes Surg. – 2005. – №9. – P. 8–1292.
16. Lee W. J. Laparoscopic Roux-en-Y vs. mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a 10-year experience / W. J. Lee, K. H. Ser, Y. C. Lee [et al.]. // Obesity Surgery. – 2012. – №22. – P. 34–1827.
17. Ballesta C. Management of anastomotic leaks after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass / C. Ballesta, R. Berindoague, M. Cabrera [et al.]. // Obes Surg. – 2008. – №18. – P. 623–630.
18. Morales M. P. Management of postsurgical leaks in the bariatric patient / M. P. Morales, B. W. Miedema, J. S. Scott [et al.]. // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2011. – №21. – P. 295–304.
19. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic : Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. – 276 c.
20. Palmisano S. Totally hand-sewn anastomosis using barbed suture device during laparoscopic gastric bypass in obese. A feasibility study and preliminary results. / S. Palmisano, M. Giuricin, P. Makovac [et al.]. // Int J Surg. – 2014. – №12. – P. 1385–1389.
21. WHO. Overweight / obesity, 2008. Prevalence of obesity, ages 20+, age standardized: Both sexes [Elektronnyi resurs] / WHO – Rezhym dostupu: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/overweight_obesity/atlas.html.
22. IFSO. Body Mass Index [Elektronnyi resurs] / IFSO – Rezhym dostupu: <http://www.ifso.com/body-mass-index/>.
23. Gill S. G. Comparison of Gastrojejunal anastomoses Complications in Roux-En-Y Gastric Bypass Patients: Hand-sewn vs. 25mm Circular Stapler [Elektronnyi resurs] / S. G. Gill, R. Barker, K. A. Whitlock [et al.] // SAGES. – 2013. – Rezhym dostupu: <http://www.sages.org/meetings/annual-meeting/abstracts-archive/comparison-of-gastrojejunal-anastomoses-complications-in-roux-en-y-gastric-bypass-patients-hand-sewn-vs-25mm-circular-stapler/>.
24. Sima E. Differences in early complications between circular and linear stapled gastrojejunostomy in laparoscopic gastric bypass. / E. Sima, J. Hedberg, A. Ehrenborg, M. Sundbom. // Obes Surg.. – 2014. – №4. – С. 599.
25. дель №90900. МПК (2014.01) A61B 17/00 Бюл. №11, 10.06.2014.
26. Юффе О.Ю., Цюра Ю.П., Стеценко О.П., Кривоустов М.С., Тарасюк Т.В. Спосіб формування гастроентероанастомозу при виконанні лапароскопічного шлункового шунтування. Патент на корисну модель № 92229. МПК (2014.01) A61B 17/00 Бюл. №15, 11.08.2014.
27. Kravetz A. J. A comparative study of handsewn versus stapled gastrojejunal anastomosis in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass / A. J. Kravetz, S. Reddy, G. Murtaza, P. Yenumula. // Surg Endosc. – 2011. – №25. – С. 1287–1292.
28. Mechanick, J. I. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient— 2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society f [Електронний ресурс] / J. I. Mechanick., A. Youdim., D. B. Jones [et al.] // American Association of Clinical Endocrinologists. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.aace.com/files/publish-ahead-of-print-final-version.pdf>.
29. Caputo G. M. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes / G. M. Caputo, P. R. Cavanagh, J. S. Ulbrecht [et al.]. // N Engl J Med. – 1994. – №13. – С. 854–860.
30. The challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response: Summary. / Branca F., Nikogosian H., Lobstein T. [et al.] // Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, – 2007.
31. Bariatric Surgery Worldwide 2013. / L. Angrisani, A. Santonicola, P. Iovino [et al.]. // Obesity Surgery. – 2015. – №25. – С. 1822–1832.
32. Buchwald H. Buchwald's Atlas of Metabolic & Bariatric Surgical Techniques and Procedures, 1st Edition. Expert Consult - Online and Print, Saunders, 2012, - 400 p.
33. Fobi M.A. Gastric bypass operation for obesity. / M.A. Fobi, H. Lee, R. Holness, D. Cabinda // World J Surg. – 1998. – V.22. – P.925–935.
34. Filho A. J. Gastrogastric fistula: a possible complication of Roux-en Y gastric bypass / A. J. Filho, W. Kondo, L. S. Nassif [et al.]. // JSLS. – 2006. – №10. – P. 326–331.
35. Cucchi S. G. Gastrogastric fistulas: a complication of divided gastric bypass surgery / S. G. Cucchi, W. J. Pories, K. G. MacDonald [et al.]. // Ann Surg. – 1995. – №221. – P. 387–391.
36. Inabnet W. B. Laparoscopic Bariatric Surgery / W. B. Inabnet, E. J. DeMaria, S. Ikramuddin. – USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 333 p.
37. James W.P. The epidemiology of obesity: the size of the problem / W.P. James // J. Intern. Med. – 2008. – V.263. – P. 336–52.
38. van Dielen F. M. Laparoscopic adjustable gastric banding versus open vertical banded gastroplasty: a prospective randomized trial. / F. M. van Dielen, P. B. Soeters, L. M. de Brauw, J. W. Greve. // Obes Surg. – 2005. – №9. – P. 8–1292.
39. Lee W. J. Laparoscopic Roux-en-Y vs. mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a 10-year experience / W. J. Lee, K. H. Ser, Y. C. Lee [et al.]. // Obesity Surgery. – 2012. – №22. – P. 34–1827.
40. Ballesta C. Management of anastomotic leaks after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass / C. Ballesta, R. Berindoague, M. Cabrera [et al.]. // Obes Surg. – 2008. – №18. – P. 623–630.
41. Morales M. P. Management of postsurgical leaks in the bariatric patient / M. P. Morales, B. W. Miedema, J. S. Scott [et al.]. // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2011. – №21. – P. 295–304.
42. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic : Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. – 276 c.
43. Palmisano S. Totally hand-sewn anastomosis using barbed suture device during laparoscopic gastric bypass in obese. A feasibility study and preliminary results. / S. Palmisano, M. Giuricin, P. Makovac [et al.]. // Int J Surg. – 2014. – №12. – P. 1385–1389.
44. WHO. Overweight / obesity, 2008. Prevalence of obesity, ages 20+, age standardized: Both sexes [Elektronnyi resurs] / WHO – Rezhym dostupu: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/overweight_obesity/atlas.html.
45. IFSO. Body Mass Index [Elektronnyi resurs] / IFSO – Rezhym dostupu: <http://www.ifso.com/body-mass-index/>.
46. Gill S. G. Comparison of Gastrojejunal anastomoses Complications in Roux-En-Y Gastric Bypass Patients: Hand-sewn vs. 25mm Circular Stapler [Elektronnyi resurs] / S. G. Gill, R. Barker, K. A. Whitlock [et al.] // SAGES. – 2013. – Rezhym dostupu: <http://www.sages.org/meetings/annual-meeting/abstracts-archive/comparison-of-gastrojejunal-anastomoses-complications-in-roux-en-y-gastric-bypass-patients-hand-sewn-vs-25mm-circular-stapler/>.
47. Sima E. Differences in early complications between circular and linear stapled gastrojejunostomy in laparoscopic gastric bypass. / E. Sima, J. Hedberg, A. Ehrenborg, M. Sundbom. // Obes Surg.. – 2014. – №4. – С. 599.

References

1. Абаев Ю. К. Раневое заживление и сахарный диабет / Ю. К. Абаев. // Медицинские новости. - 2005. - №5. - С. 5-10.
2. Юффе О.Ю., Цюра Ю.П., Стеценко О.П., Кривоустов М.С., Тарасюк Т.В. Спосіб формування ентеро-ентероанастомозу при виконанні шлункового шунтування. Патент на корисну модель №90900. МПК (2014.01) A61B 17/00 Бюл. №11, 10.06.2014.
3. Юффе О.Ю., Цюра Ю.П., Стеценко О.П., Кривоустов М.С., Тарасюк Т.В. Спосіб формування гастроентероанастомозу при виконанні лапароскопічного шлункового шунтування. Патент на корисну модель № 92229. МПК (2014.01) A61B 17/00 Бюл. №15, 11.08.2014.
4. Kravetz A. J. A comparative study of handsewn versus stapled gastrojejunal anastomosis in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass / A. J. Kravetz, S. Reddy, G. Murtaza, P. Yenumula. // Surg Endosc. – 2011. – №25. – С. 1287–1292.
5. Mechanick, J. I. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient— 2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society f [Електронний ресурс] / J. I. Mechanick., A. Youdim., D. B. Jones [et al.] // American Association of Clinical Endocrinologists. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.aace.com/files/publish-ahead-of-print-final-version.pdf>.
6. Caputo G. M. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes / G. M. Caputo, P. R. Cavanagh, J. S. Ulbrecht [et al.]. // N Engl J Med. – 1994. – №13. – С. 854–860.
7. The challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response: Summary. / Branca F., Nikogosian H., Lobstein T. [et al.] // Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, – 2007.
8. Bariatric Surgery Worldwide 2013. / L. Angrisani, A. Santonicola, P. Iovino [et al.]. // Obesity Surgery. – 2015. – №25. – С. 1822–1832.
9. Buchwald H. Buchwald's Atlas of Metabolic & Bariatric Surgical Techniques and Procedures, 1st Edition. Expert Consult - Online and Print, Saunders, 2012, - 400 p.
10. Fobi M.A. Gastric bypass operation for obesity. / M.A. Fobi, H. Lee, R. Holness, D. Cabinda // World J Surg. – 1998. – V.22. – P.925–935.
11. Filho A. J. Gastrogastric fistula: a possible complication of Roux-en Y gastric bypass / A. J. Filho, W. Kondo, L. S. Nassif [et al.]. // JSLS. – 2006. – №10. – P. 326–331.
12. Cucchi S. G. Gastrogastric fistulas: a complication of divided gastric bypass surgery / S. G. Cucchi, W. J. Pories, K. G. MacDonald [et al.]. // Ann Surg. – 1995. – №221. – P. 387–391.
13. Inabnet W. B. Laparoscopic Bariatric Surgery / W. B. Inabnet, E. J. DeMaria, S. Ikramuddin. – USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 333 p.
14. James W.P. The epidemiology of obesity: the size of the problem / W.P. James // J. Intern. Med. – 2008. – V.263. – P. 336–52.
15. van Dielen F. M. Laparoscopic adjustable gastric banding versus open vertical banded gastroplasty: a prospective randomized trial. / F. M. van Dielen, P. B. Soeters, L. M. de Brauw, J. W. Greve. // Obes Surg. – 2005. – №9. – P. 8–1292.
16. Lee W. J. Laparoscopic Roux-en-Y vs. mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a 10-year experience / W. J. Lee, K. H. Ser, Y. C. Lee [et al.]. // Obesity Surgery. – 2012. – №22. – P. 34–1827.
17. Ballesta C. Management of anastomotic leaks after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass / C. Ballesta, R. Berindoague, M. Cabrera [et al.]. // Obes Surg. – 2008. – №18. – P. 623–630.
18. Morales M. P. Management of postsurgical leaks in the bariatric patient / M. P. Morales, B. W. Miedema, J. S. Scott [et al.]. // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2011. – №21. – P. 295–304.
19. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic : Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. – 276 c.
20. Palmisano S. Totally hand-sewn anastomosis using barbed suture device during laparoscopic gastric bypass in obese. A feasibility study and preliminary results. / S. Palmisano, M. Giuricin, P. Makovac [et al.]. // Int J Surg. – 2014. – №12. – P. 1385–1389.
21. WHO. Overweight / obesity, 2008. Prevalence of obesity, ages 20+, age standardized: Both sexes [Elektronnyi resurs] / WHO – Rezhym dostupu: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/overweight_obesity/atlas.html.
22. IFSO. Body Mass Index [Elektronnyi resurs] / IFSO – Rezhym dostupu: <http://www.ifso.com/body-mass-index/>.
23. Gill S. G. Comparison of Gastrojejunal anastomoses Complications in Roux-En-Y Gastric Bypass Patients: Hand-sewn vs. 25mm Circular Stapler [Elektronnyi resurs] / S. G. Gill, R. Barker, K. A. Whitlock [et al.] // SAGES. – 2013. – Rezhym dostupu: <http://www.sages.org/meetings/annual-meeting/abstracts-archive/comparison-of-gastrojejunal-anastomoses-complications-in-roux-en-y-gastric-bypass-patients-hand-sewn-vs-25mm-circular-stapler/>.
24. Sima E. Differences in early complications between circular and linear stapled gastrojejunostomy in laparoscopic gastric bypass. / E. Sima, J. Hedberg, A. Ehrenborg, M. Sundbom. // Obes Surg.. – 2014. – №4. – С. 599.

Реферат

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБОВ ФОРМИРОВАНИЯ АНАСТОМОЗОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОМ ШУНТИРОВАНИИ ЖЕЛУДКА

Иоффе А.Ю., Цюра Ю.П., Диброва Ю.А., Кривоустов Н.С., Стеценко А.П., Тарасюк Т.В.

Ключевые слова: морбидное ожирение, хирургическое лечение, лапароскопическое шунтирование желудка, формирование анастомозов

На сегодняшний день масштабы и темпы распространения ожирения получили характер глобальной эпидемии. Эффективное лечение морбидного ожирения возможно лишь при применении хирургических вмешательств. Был прооперировано 54 больных с морбидным ожирением ($IMT \geq 40 \text{ кг / м}^2$), которым выполнено лапароскопическое шунтирование желудка по методике Fobi-Capella. Целью исследования является улучшить результаты хирургического лечения больных с морбидным ожирением путем совершенствования техники формирования анастомозов при выполнении лапароскопического желудочного шунтирования. Внедрение усовершенствованного способа формирования гастроэнтероанастомоза и энтероэнтероанастомоза при выполнении лапароскопического желудочного шунтирования позволяет значительно сократить время данных этапов оперативного вмешательства.

Summary

WAYS IN IMPROVING ANASTOMOSIS DURING LAPAROSCOPIC GASTRIC BYPASS SURGERY

O.Yu. Ioffe, Yu.P. Tsyura, Yu.A. Dibrova, M.S. Kryvopustov, O.P. Stetsenko, T.V. Tarasyuk

Key words: morbid obesity, surgical treatment, laparoscopic gastric bypass surgery, the formation of anastomoses

To date, the scope and rates of obesity have received the nature of the global epidemic. Effective treatment of morbid obesity is only possible by using surgery. This study involved 54 patients with morbid obesity ($BMI \geq 40 \text{ kg / m}^2$) who underwent laparoscopic gastric bypass surgery by Fobi-Capella technique. The aim of this study was to improve the results of surgical treatment of morbid obesity by developing the techniques of anastomoses during laparoscopic gastric bypass surgery. The technique of performing gastrointestinal anastomoses and intestinal anastomoses during laparoscopic gastric bypass surgery can significantly reduce the time of surgery.

УДК: 616. 127-005.8

Катеренчук О.І.

ВЕГЕТАТИВНА РЕАКТИВНІСТЬ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Дисбаланс вегетативної регуляції є характерною ознакою розвитку хронічної серцевої недостатності, що включає і розвиток тонічної гіперсимпатикотонії, і порушення вегетативної реактивності. Мета: здійснити оцінку порушень вегетативної реактивності, пов'язаної з розладами барорецепторного, хеморецепторного та психовегетативного механізмів адаптації у пацієнтів з серцевою недостатністю. Матеріали і методи: оцінка стану вегетативної регуляції шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму при 5-тихвилинній реєстрації в стані спокою та при використанні стрес-тестів (дихальний, ортостатичний, ментальний). Результати: наявність базової гіперсимпатикотонії супроводжується порушенням вегетативної реактивності за типом недостатньої активації парасимпатичного компоненту при дихальному тестові та зменшеної активації симпатичних впливів при ортостатичному та ментальному, що поєднується з підвищенням ішемізації сектору реполяризації. Висновки. Зменшена вегетативна реактивність у пацієнтів з серцевою недостатністю та базовою гіперсимпатикотонією в умовах стрес-реакцій призводить до надмірної ішемізації сектору реполяризації і підвищення ризику розвитку несприятливих клінічних подій.

Ключові слова: вегетативна дисфункція, хронічна серцева недостатність, стрес-тести.

Подана стаття є частиною науково-дослідної роботи: Запальний, ішемічний, больовий синдроми у хворих на ішемічну хворобу серця: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії, діагностика, лікування. №0112U003122. Фінансування: власний коштів

Вступ

Ефективне надання медичної допомоги пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) є важливим завданням з огляду на епідеміологічне, клінічне та соціальне значення вказаного розладу. Незважаючи на впровадження протягом попереднього десятиліття новітніх методик медикаментозного та хірургічного лікування, спрямованого на стримування неухильно прогресуючого характеру розвитку ХСН, досягнення бажаних ці-

лей у вигляді подовження тривалості та покращення якості життя пацієнтів залишається доволі віддаленою перспективою [3]. Необхідною передумовою для істотного прориву у вирішенні зазначеної проблеми є глибоке розуміння характеру складних патофізіологічних процесів прогресування ХСН. Згідно концепції нейрогуморальної активації еволюційно-неповноцінна компенсаторна реакція симпатико-адреналової системи є як причиною прогресуючого перебігу ХСН, так і наслідком складних гемодинамічних та дисметаболі-

чних розладів [1,4]. Підвищення вмісту норадреналіну в крові та його екскреції з сечею, прискорення частоти серцевих скорочень, зменшення варіабельності серцевого ритму (BCP), дисфункція вегетативних рефлексорних механізмів на сьогоднішній день є визнаними складовими явища гіперсимпатикотонії [6-8].

В загальноклінічній практиці незаслужено мало уваги приділяється діагностиці порушень вегетативної регуляції у пацієнтів з ХСН. Інтенсивні розробки різноманітних математичних моделей з аналізу показників BCP дозволяють високоспецифічно оцінити характер і ступінь вираженості тонічного вегетативного дисбалансу. Водночас, не менш важливе значення має оцінка вегетативної реактивності, що з огляду на патофізіологічні процеси, тісно пов'язана з якістю функціонування барорецепторного, хеморецепторного та психо-вегетативного механізмів регуляції серцево-судинної діяльності [2,5,9].

Мета дослідження

Здійснити оцінку порушень вегетативної реактивності, пов'язаної з розладами барорецепторного, хеморецепторного та психо-вегетативного механізмів вегетативної регуляції у пацієнтів з ХСН.

Матеріали і методи

Для здійснення поставленої мети здійснювався відбір експериментальної групи пацієнтів на базі Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру в період з грудня 2013 по листопад 2015 року. Оцінка вегетативної реактивності здійснювалась шляхом проведення стрес-тестів та аналізом показників BCP. Оцінка барорефлексу (ортостатичний тест) здійснювалась шляхом реєстрації серцевого ритму до та після переходу в ортостаз, оцінка хеморефлексу (дихальний тест) – шляхом аналізу показників BCP

до та після програмованого дихання (30 дихальних рухів за 60 секунд), оцінка психо-вегетативного впливу – шляхом реєстрації BCP до та після виконання ментального тесту (комп'ютерна гра на швидкість реакції). З параметрів BCP аналізувались як величини частотного (SDNN, RMSSD, CV, HRVTI, Mo, AMo, MXDMN), так і спектрально-го доменів (TI, LF, HF, LF/HF). Додатково оцінювались зміни структури зубця Т (індекс симетризації Т, альтернація симетричності Т, індекс ЯТ), що є віддзеркаленням процесів реполяризації.

Результати дослідження та їх обговорення

В дослідження було залучено 155 пацієнтів віком 37-83 роки. Після реєстрації ритмограми протягом 5-ти хвилин в положенні лежачи було виконано аналіз тонічної вегетативної регуляції, згідно якої отримано наступний розподіл: гіперсимпатикотонія – 53 пацієнти, парасимпатикотонія – 28 пацієнтів, збалансований тип – 74 пацієнти.

При виконанні дихального тесту отримано наступні результати: в усіх групах відмічалось зменшення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи та посилення парасимпатичних впливів, однак в групі пацієнтів з гіперсимпатикотонією вираженість змін виявилась достовірно меншою, зокрема, SDNN, RMSSD, CV та HRVTI ($p<0,05$). Величини Mo, AMo та MXDMN не мали істотних відмінностей. В групі пацієнтів з базовою гіперсимпатикотонією в меншій мірі відбувалось зниження параметрів TI, LF (низькочастотного спектру як маркера швидкої симпатичної реактивності) та співвідношення LF/HF ($p<0,05$). Величина симетризації Т виявилась меншою в групі гіперсимпатикотонії ($p<0,05$), водночас альтернація Т не була статистично значимо відмінною при порівнянні досліджуваних груп ($p>0,05$). Загалом, зазначені результати подано в Таблиці 1.

Таблиця 1.
Зміни показників BCP при дихальному тестові у пацієнтів з різним станом тонічної вегетативної регуляції.

	Гіперсимпатикотонія (n=53)	Парасимпатикотонія (n=28)	Збалансований тип (n=74)
ЧСС	9,08±3,42	17,60±3,81	17,44±4,45
Варіабельність R-R інтервалів	58,81±12,93	77,97±14,85	78,42±16,33
Симетрія Т	4,89±1,70	5,33±2,08	5,91±2,21
СКО Т	9,03±4,48	6,85±3,51	8,75±4,54
ЯТ	13,26±4,57	12,99±4,71	12,62±4,70
SDNN	65,46±16,29	85,36±14,09	82,08±13,99
RMSSD	76,43±16,18	96,59±24,51	91,30±22,70
CV	75,66±16,50	94,96±24,66	94,30±26,01
HRVTi	16,00±5,18	25,13±7,49	21,78±9,68
MO	-14,76±6,51	-18,88±5,63	-18,19±5,45
AMo	-23,26±10,33	-26,21±10,27	-28,53±10,24
MxDMn	96,70±21,61	96,34±25,74	99,07±22,71
TI	-92,26±22,27	-115,00±38,70	110,97±36,83
Lf	-58,28±12,23	-68,81±17,53	-69,34±14,00
Hf	91,84±22,31	84,17±26,23	89,79±23,16
Lf/Hf	-85,23±22,02	-98,21±24,04	-109,65±36,60

Примітка. Всі показники подані в середньому відсотковому значенні зміни величини з стандартним відхиленням в результаті виконання стрес-тесту.

При здійсненні оцінки барорефлекторної реактивності шляхом ортостатичного тесту отримано наступні результати. В усіх групах відмічалось

збільшення симпатичного тону, однак ступінь змін істотно відрізнявся. В групі пацієнтів з базовою гіперсимпатикотонією відмічався менший

статистично значимий ($p < 0,05$) приріст величин SDNN, RMSSD, CV, HRVTi аніж в групах з гіперпарасимпатикотонією та збалансованим типом регуляції (між якими зокрема статистичної відмінності не виявлено). В спектральному домені BCP відмічалось менш значиме зростання симпатико-

тонії у пацієнтів з наявною тонічною гіперсимпатикотонією. Однак, в групі пацієнтів з гіперсимпатикотонією спокою відбувалось статистично значиме ($p < 0,05$) посилення симетризації хвилі Т в ході виконання стрес-тесту. Відповідні результати представлено в Таблиці 2.

Таблиця 2.

Зміни показників BCP при ортостатичному тестові у пацієнтів з різним станом тонічної вегетативної регуляції.

	Гіперсимпатикотонія (n=53)	Парасимпатикотонія (n=28)	Збалансований тип (n=74)
ЧСС	14,53±3,38	24,18±5,67	21,11±4,56
Варіабельність R-R інтервалів	-82,34±18,68	-98,34±19,75	-106,50±21,55
Симетрія Т	34,18±8,64	25,06±8,65	27,32±7,44
СКО Т	27,06±8,18	29,23±10,04	29,86±10,14
ЯТ	35,21±8,71	22,18±7,38	26,08±9,36
SDNN	-42,36±11,28	-57,10±13,52	-59,71±11,88
RMSSD	-5,90±1,57	-6,33±1,75	-6,21±1,74
CV	-44,21±11,26	-54,56±11,20	-56,48±16,81
HRVTi	-43,39±11,44	-62,19±14,62	-64,80±14,01
MO	-4,65±1,45	-9,19±2,68	-10,74±2,92
AMo	14,12±6,03	21,48±8,46	20,69±6,40
MxDMn	-27,27±9,55	-35,14±14,94	-38,98±15,71
TI	38,31±10,89	43,71±11,36	46,52±9,78
Lf	7,68±2,07	13,87±3,69	13,52±2,99
Hf	-55,09±18,31	-57,35±19,38	-59,92±16,81
Lf/Hf	60,18±16,32	71,84±11,28	70,42±17,08

Примітка. Всі показники подані в середньому відсотковому значенні зміни величини з стандартним відхиленням в результаті виконання стрес-тесту.

При здійсненні оцінки психо вегетативної реактивності шляхом ментального тесту отримано наступні результати. В усіх групах відмічалось збільшення симпатичного тону, однак ступінь змін істотно відрізнявся. В групі пацієнтів з базовою гіперсимпатикотонією відмічалось статистично менш значиме ($p < 0,05$) зменшення величин SDNN, RMSSD, CV, HRVTi, аніж в групах з гіперпарасимпатикотонією та збалансованим типом регуляції. В спектральному домені BCP відмічалось менш значиме зростання симпатикотонії у паціє-

нтів з наявною тонічною гіперсимпатикотонією. Крім того, в групі пацієнтів з базовою гіперсимпатикотонією відмічалось статистично значиме ($p < 0,05$) посилення симетризації хвилі Т. Вказане явище слід розцінити, як підвищення ризику розвитку ішемічних подій у пацієнтів з базовою гіперсимпатикотонією навіть при незначному стресіндукованому прирості симпатичних впливів. Загалом, відповідні результати представлено в Таблиці 3.

Таблиця 3.

Зміни показників BCP при ментальному тестові у пацієнтів з різним станом тонічної вегетативної регуляції.

	Гіперсимпатикотонія (n=53)	Парасимпатикотонія (n=28)	Збалансований тип (n=74)
ЧСС	8,47±2,42	10,28±2,61	10,01±2,13
Варіабельність інтервалів R-R	-76,79±15,27	-77,34±16,06	-77,95±15,55
Симетрія Т	14,64±2,97	10,87±3,69	11,46±3,59
СКО Т	29,29±8,44	31,13±10,26	32,36±10,14
ЯТ	27,08±8,05	22,98±6,90	22,71±6,47
SDNN	-52,65±13,30	64,00±19,63	62,62±19,88
RMSSD	-5,90±1,57	6,33±1,75	6,21±1,74
CV	-60,77±14,54	54,28±19,20	52,84±18,80
HRVTi	-63,39±11,44	60,13±14,36	57,38±14,28
MO	-6,60±1,91	7,55±4,60	6,74±2,01
AMo	20,78±6,05	21,23±6,52	20,42±6,38
MxDMn	-39,36±16,14	44,04±24,04	38,89±18,12
TI	68,51±16,87	73,69±27,50	68,82±17,00
Lf	3,48±1,01	5,26±1,87	5,64±2,12
Hf	-75,89±17,51	77,23±19,87	75,91±16,81
Lf/Hf	71,32±14,28	78,56±18,65	77,36±17,35

Примітка. Всі показники подані в середньому відсотковому значенні зміни величини з стандартним відхиленням в результаті виконання стрес-тесту.

Висновки

Порушення стану вегетативної регуляції при ХСН за типом тонічної гіперсимпатикотонії супроводжується зниженням барорефлекторної, хемо-

рефлекторної та психо вегетативної реактивності, що поєднується з підвищенням ризику ішемії міокарду згідно динамічних змін сектору реполяризації.

Література

1. Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease / N. Charkoudian, JA. Rabbits // Mayo Clin. Proc. – 2009. - №84 (9). - P.822-830.
2. Du YH. A "love triangle" elicited by electrochemistry: complex interactions among cardiac sympathetic afferent, chemo-, and baroreflexes / YH. Du, AF. Chen // J. Appl. Physiol. - 2007. - №102 (10). - P.9-10.
3. Echouffo-Tcheugui JB. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis / JB. Echouffo-Tcheugui, S. Erqou, J. Butler, CW. Yancy, GC. Fonarow // JACC Heart. Fail. - 2015. - №7. - P.683-686.
4. Fiore G. Neuroimmune activation in chronic heart failure / G. Fiore, P. Suppress, V. Triggiani, F. Resta, C. Sabba // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets. - 2013. - №13 (1). - P.68-77.
5. Giannoni A. Peripheral reflex feedbacks in chronic heart failure: Is it time for a direct treatment? / A. Giannoni, G. Mirizzi, A. Aimo, M. Emdin, C. Passino // World J. Cardiol. - 2015. - №7 (12). - P.824-828.
6. Lympheropoulos A. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy / A. Lympheropoulos, G. Rengo, WJ. Koch // Circ. Res. - 2013. - №113 (6). - P.739-753.
7. May CN. Cardiac sympathoexcitation in heart failure / CN. May, ST. Yao, LC. Booth, R. Ramchandra // Auton. Neurosci. - 2013. - №175 (1-2). - P.76-84.
8. Patel HC. Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management / HC. Patel, SD. Rosen, A. Lindsay, C. Hayward, AR. Lyon, C. di Mario // Int. J. Cardiol. - 2013. - №170 (2). - P.107-117.
9. Schultz HD. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure / HD. Schultz, NJ. Marcus, R. Del Rio // Curr. Hypertens. Rep. - 2013. - №15 (4). - P.356-362.

References

1. Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease / N. Charkoudian, JA. Rabbits // Mayo Clin. Proc. – 2009. - №84 (9). - P.822-830.
2. Du YH. A "love triangle" elicited by electrochemistry: complex interactions among cardiac sympathetic afferent, chemo-, and baroreflexes / YH. Du, AF. Chen // J. Appl. Physiol. - 2007. - №102 (10). - P.9-10.
3. Echouffo-Tcheugui JB. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis / JB. Echouffo-Tcheugui, S. Erqou, J. Butler, CW. Yancy, GC. Fonarow // JACC Heart. Fail. - 2015. - №7. - P.683-686.
4. Fiore G. Neuroimmune activation in chronic heart failure / G. Fiore, P. Suppress, V. Triggiani, F. Resta, C. Sabba // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets. - 2013. - №13 (1). - P.68-77.
5. Giannoni A. Peripheral reflex feedbacks in chronic heart failure: Is it time for a direct treatment? / A. Giannoni, G. Mirizzi, A. Aimo, M. Emdin, C. Passino // World J. Cardiol. - 2015. - №7 (12). - P.824-828.
6. Lympheropoulos A. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy / A. Lympheropoulos, G. Rengo, WJ. Koch // Circ. Res. - 2013. - №113 (6). - P.739-753.
7. May CN. Cardiac sympathoexcitation in heart failure / CN. May, ST. Yao, LC. Booth, R. Ramchandra // Auton. Neurosci. - 2013. - №175 (1-2). - P.76-84.
8. Patel HC. Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management / HC. Patel, SD. Rosen, A. Lindsay, C. Hayward, AR. Lyon, C. di Mario // Int. J. Cardiol. - 2013. - №170 (2). - P.107-117.
9. Schultz HD. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure / HD. Schultz, NJ. Marcus, R. Del Rio // Curr. Hypertens. Rep. - 2013. - №15 (4). - P.356-362.

Реферат

ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

Катеренчук О.И.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность, стресс-тесты.

Дисбаланс вегетативной регуляции является характерным признаком развития хронической сердечной недостаточности, включая как развитие тонической гиперсимпатикотонии, так и нарушения вегетативной реактивности. Цель: провести оценку нарушений вегетативной реактивности, связанной с расстройствами барорецепторного, хеморецепторного и психовегетативного механизмов адаптации у пациентов с сердечной недостаточностью. Материалы и методы: оценка состояния вегетативной регуляции путем анализа вариабельности сердечного ритма при 5-минутной регистрации в состоянии покоя и при использовании стресс-тестов (дыхательный, ортостатический, ментальный). Результаты: наличие базовой гиперсимпатикотонии сопровождается нарушением вегетативной реактивности по типу недостаточной активации парасимпатического компонента при дыхательном и уменьшенной активации симпатических влияний при ортостатическом и ментальном тестах, что сочетается с повышением ишемизации сектора реполяризации. Выводы. Уменьшенная вегетативная реактивность у пациентов с сердечной недостаточностью и базовой гиперсимпатикотонией в условиях стресс-реакций приводит к чрезмерной ишемизации сектора реполяризации и повышению риска развития неблагоприятных клинических событий.

Summary

AUTONOMIC REACTIVITY IN CHRONIC HEART FAILURE

Katerenchuk O.I.

Key words: autonomic dysfunction, chronic heart failure, stress tests.

The imbalance of the autonomic regulation is a characteristic feature of chronic heart failure, including the development of tonic hypersympathetic excitation and disturbances of autonomic reactivity. Objective: to assess autonomic reactivity disturbances related to disorders of baroreceptor, chemoreceptor and psychovegetative adaptation mechanisms in patients with heart failure. Materials and methods: the evaluation of autonomic regulation was performed by using analysis of heart rate variability in 5-minute registration at rest and by the using of stress tests (respiratory, orthostatic, and mental). Results: The presence of tonic sympathetic hyperexcitation is accompanied by autonomic reactivity in the form of insufficient activation of the parasympathetic component in breath test and reduced activation of the sympathetic influences in orthostatic and mental tests, coupled with increased ischemisation of repolarization sector. Conclusions. The reduced autonomic reactivity in patients with heart failure and basic sympathetic overdrive provoked by stress reactions leads to excessive ischemic changes of repolarisation sector and increases the risks of adverse clinical events.

УДК 616.36-004.2-085:616-005.4:616.12-008.331.1:612.13

Козлов О. П.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з найрозповсюдженіших метаболічних патологій, що супроводжується розвитком та прогресуванням стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу печінкової паренхіми та закінчується цирозом або гепатоцелюлярною карциномою. Зв'язок між частотою розвитку НАЖХП та кардіоваскулярною патологією, а саме гіпертонічною хворобою (ГХ) та ішемічною хворобою серця (ІХС), виявлено у численних раніше проведених дослідженнях, однак механізми взаємного потенціювання, особливості діагностичних підходів у разі наявності комбінованої патології, способи діагностики та прогнозування перебігу захворювань залишаються маловивченими, а результати досліджень – суперечливими. Метою дослідження було вивчення особливостей клінічних проявів НАЖХП в залежності від наявності ГХ та комбінації ГХ та ІХС. Досліджено 140 пацієнтів з НАЖХП та супутньою кардіоваскулярною патологією, які були розподілені на групи: I – пацієнти з ізольованою НАЖХП (n=40), II – пацієнти з НАЖХП та ГХ (n=54), III – пацієнти з НАЖХП, ГХ та ІХС (n=46). У виділених групах проведено порівняльний аналіз частоти виявлення окремих клінічних ознак НАЖХП. Виділено групу клінічних ознак, що найбільш часто реєструвалися у пацієнтів всіх виділених груп: гепатомегалія (70,0%, 90,7%, 100,0% пацієнтів для I, II, III груп спостереження відповідно), підвищення стомливаності (87,5%, 92,6%, 100% пацієнтів для I, II, III груп спостереження відповідно), емоційна лабільність (90,0%, 96,3%, 100% пацієнтів для I, II, III груп спостереження відповідно), при цьому частота та ступінь вираженості зазначених клінічних ознак зростали по мірі приєднання до НАЖХП ГХ та, особливо, ГХ та ІХС. У II та III групах пацієнтів звертало на себе увагу різке підвищення частоти виявлення обтяженого родинного анамнезу ІХС (81,5% та 93,5% відповідно) та клінічних ознак дисліпідемії (92,6% та 100,0% відповідно). Таким чином, за результатами дослідження виявлена тенденція до збільшення частоти виявлення основних клінічних ознак по мірі приєднання до НАЖХП ГХ та, особливо, ГХ та ІХС, що підтверджує наявність спільних патогенетичних механізмів між зазначеними захворюваннями та їх взаємне потенціювання.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, клінічна характеристика

Дослідження виконане у рамках договору про наукове співробітництво між Харківським національним університетом імені В. Н. Каразіна та ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» як частина науково-дослідних робіт «Визначити методи діагностики прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на метаболічний синдром з урахуванням гематологічних маркерів фіброзу» (№ державної реєстрації 0106U012449) та «Розробити способи виявлення та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки на основі вивчення клінічних, фено-і генотипових особливостей у пацієнтів з метаболічним синдромом» (№ державної реєстрації 0110U002879).

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це патоморфологічний процес у печінці, що характеризується жировою дистрофією гепатоцитів із гістіолімфоцитарною інфільтрацією печінкових часток, гіперплазією перисинусоїдальних зірчастих клітин, фіброзом із збереженням архітекτονіки печінки. НАЖХП розвивається на тлі інсулінорезистентності (ІР), супроводжується послідовними змінами печінкової тканини від стеатозу до фіброзу та приводить до розвитку печінкової недостатності, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [9].

Поєднання НАЖХП з гіпертонічною хворобою (ГХ), безсумнівно, має взаємно потенціюючу дію як на перебіг НАЖХП та швидкість розвитку фіброзних змін в паренхімі печінки, так і на прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) і пошкодження органів-мішеней [1].

Відомо, що при ГХ розвиваються важкі структурно-функціональні порушення з боку судинної системи. Ремодельовання судинної стінки при ГХ є компенсаторно-приспосувальною реакцією в умовах тривалого підвищення артеріального тиску (АТ) і полягає в гіпертрофії її м'язової стінки,

накопиченні еластичних волокон з подальшою дегенерацією та гіалінозом. Все це призводить до підвищення ригідності і відносного зменшення просвіту артеріальних судин та створює умови для прогресування захворювання.

Поряд з ураженнями великих судин, при ГХ розвиваються мікроциркуляторні порушення, що розглядаються в якості ключового механізму підвищення загального периферичного судинного опору. При цьому, поряд з гіпертрофією судинної стінки відбуваються збіднення капілярного русла, локальний спазм артеріол, застій у венах та зниження інтенсивності кровотоку в обмінних судинах, що може бути додатковим фактором обтяження перебігу захворювання та погіршення прогнозу.

Ураження органів-мішеней при ГХ (міокард, нирки, головний мозок та ін.) добре вивчено і описано у літературі [8]. У той же час, великий науковий і практичний інтерес представляє вивчення особливостей клінічної картини при поєднанні ГХ та НАЖХП, оскільки порушення мікроциркуляції в печінковій паренхімі в умовах ГХ, безумовно, негативно впливають на функцію печінки, а наявність стеатозу (стеатогепатиту) як прояву НАЖХП, в свою чергу, визначає метаболічні

особливості перебігу ГХ.

У окремих дослідженнях, які опубліковано останніми роками, зафіксовано високий ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на НАЖХП. Зокрема, в проведених випробуваннях були проаналізовані клінічні наслідки у хворих НАЖХП, які перенесли коронарну ангіографію. Кінцева точка об'єднувала кардіоваскулярну смертність, нефатальний інфаркт міокарду та потребу в проведенні коронарного втручання.

У дослідженні Ioannidis G. та співавт. визначено, що ознаки ІХС спостерігалися у 84,6% хворих НАЖХП і у 64,1% пацієнтів, які не мали супутньої патології печінки ($p < 0,001$). Зробивши поправку на демографічні показники, встановлено прямий взаємозв'язок між наявністю НАЖХП та розвитком ІХС, підвищенням рівня АЛТ і формуванням ІХС [6]. Проаналізувавши наявні спостереження, Wong, V.W. та Chen, J. дійшли до висновку, що наявність НАЖХП може провокувати розвиток ІХС та в значній мірі погіршувати прогноз у хворих на ІХС у якості обтяжуючого фактору [2].

В інших раніше проведених дослідженнях були вивчені рівні сироваткових трансаміназ, інгібітора активатора плазміногену (РАІІІ), С-реактивного протеїну (СРП) та фактору некрозу пухлин TNF- α у 149 пацієнтів, у яких протягом трьох років спостереження була діагностована ІХС. Виявлено, що показники концентрації печінкових ферментів і рівнів TNF- α та РАІІІ у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП були вищими, ніж у осіб з ізольованим перебігом ІХС (для чоловіків – $p < 0,1$; для жінок – $p < 0,05$). Наявність комбінованої патології супроводжувалася збільшенням показників вмісту СРП (для чоловіків і жінок – $p < 0,01$), сечової кислоти (у чоловіків – $p < 0,05$; у жінок – $p < 0,01$) та зменшенням концентрації адипонектину в сироватці крові (у чоловіків – $p < 0,05$; у жінок – $p < 0,001$). Виявлені метаболічні зміни, що відображають прозапальний статус у хворих на НАЖХП, створюють передумови для виникнення та прогресування ІХС у досліджуваного контингенту [7].

Останніми роками отримано дані про те, що хворі на НАЖХП з підвищеною концентрацією АЛТ в сироватці крові мають більш високий ризик розвитку ІХС протягом 10 років у порівнянні з групою пацієнтів без наявності НАЖХП [3].

Загально відома поліетіологічність НАЖХП та відсутність специфічних лабораторних маркерів диференційної діагностики [4, 5] формують уявлення про жирову інфільтрацію печінки, як про неспецифічну відповідь на пошкодження, що має схожі з іншою групою захворювань механізми ураження, які приводять до депонування в печінці жиру та визначаються морфологічним терміном «жирова інфільтрація печінки».

Таким чином, взаємне потенціювання тяжкості перебігу НАЖХП, ГХ і ІХС за наявності між ними спільних патофізіологічних механізмів, відсутність специфічних лабораторно-інструментальних діа-

гностичних маркерів НАЖХП, олігосимптомність та неспецифічність проявів останньої, поодинокі згадки у сучасних дослідженнях про можливий вплив кардіоваскулярної патології на стан пацієнтів з НАЖХП при поєднаному перебігу НАЖХП, ГХ та ІХС обумовлює актуальність цієї проблеми та новітність визначеного напрямку дослідження.

Мета дослідження

Метою дослідження було вивчення особливостей клінічних проявів НАЖХП при її ізольованому перебігу, при поєднанні НАЖХП з ГХ і при НАЖХП на тлі ГХ та ІХС, а також порівняння частоти виявлення окремих ознак у взаємозв'язку з наявністю кардіоваскулярної патології.

Об'єкт і методи дослідження

Досліджено 140 хворих з верифікованими за клініко-біохімічними та інструментальними ознаками НАЖХП у поєднанні з ГХ та ІХС. Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Всі хворі, обстежені на НАЖХП, були розподілені на 3 групи в залежності від наявності у них ГХ, та її асоціації з ІХС: I група – хворі з ізольованою НАЖХП, II група – хворі на НАЖХП в поєднанні з ГХ, III група – хворі на НАЖХП в поєднанні з ГХ та ІХС. Середній вік пацієнтів з I групи складав $38,2 \pm 7,8$ роки, II групи – $40,8 \pm 4,3$ роки, а у хворих III групи – $44,8 \pm 3,6$ роки. Тривалість захворювання у пацієнтів з I групи становила – $2,7 \pm 1,8$ роки, з II групи – $3,8 \pm 2,2$ року, а в III групі – $6,4 \pm 2,6$ року.

Комплексне клінічне обстеження було проведене з урахуванням скарг (наявність дискомфорту або болю у правому підребер'ї, диспепсичних проявів, кардіалгій, почуття нестачі повітря, задишки, час їх виникнення та зв'язок з фізичними і психоемоційними навантаженнями, ефективність лікарських засобів та інші), а також даних анамнезу (сімейний анамнез, наявність сімейної гіперхолестеринемії, ГХ, ІХС, дисліпідемії, перенесених супутніх захворювань) та об'єктивного (пальпація, перкусія, аускультация) огляду.

Статистична обробка результатів дослідження була проведена за допомогою пакету програм Statistica 6.0 і SPSS Statistics 12.0. Розраховували середні величини (M), їх стандартні помилки (m) та стандартні відхилення (SD). Відмінності між порівнюваними показниками визнавалися достовірними, якщо значення ймовірності було більше або дорівнювало 95% ($p < 0,05$). Достовірність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стюдента для залежних і незалежних вибірок, а при нерівномірності розподілу використовували непараметричні критерії Манна-Уїтні та Уїлкоксона.

Результати досліджень та їх обговорення

Основні клінічні ознаки у досліджуваних хворих та частота їх виявлення у виділених групах пацієнтів наведені у таблиці.

Таблиця.

Частота виявлення основних клінічних ознак у хворих (n=140) з НАЖХП у поєднанні з ГХ і ГХ та ІХС

Клінічні ознаки	Хворі на НАЖХП (I гр.), n=40	Хворі на НАЖХП+ГХ (II гр.), n=54	Хворі на НАЖХП+ГХ+ІХС (III гр.), n=46
Біль (дискомфорт) у животі, n (%)	5 (12,5%)	22 (40,7%)	3 (6,5%)
Біль (дискомфорт) у правому підребер'ї, n (%)	6 (15%)	24 (44,4%)	12 (26,1%)
Гепатомегалія, n (%)	28 (70%)	49 (90,7%)	46 (100%)
Відчуття гіркоти в роті, n (%)	5 (12,5%)	20 (37,0%)	6 (13,0%)
Метеоризм, n (%)	9 (22,5%)	46 (85,1%)	8 (17,4%)
Сухість у роті, n (%)	7 (17,5%)	42 (77,8%)	19 (41,3%)
Відрижка повітрям, n (%)	8 (20%)	30 (55,6%)	5 (10,9%)
Зменшення апетиту, n (%)	4 (10%)	16 (29,6%)	2 (4,3%)
Нудота, n (%)	4 (10%)	19 (35,2%)	1 (2,2%)
Зміна забарвлення шкіри та слизових оболонок, n (%)	–	2 (3,7%)	12 (26,1%)
"Печінкові знаки", n (%)	–	3 (5,6%)	14(30,4%)
Стомлюваність (та/або її еквіваленти), n (%)	35 (87,5%)	50 (92,6%)	46(100%)
Стан емоціональної лабільності, n (%)	36 (90%)	52 (96,3%)	46(100%)
Родинний анамнез ІХС, n (%)	8 (20%)	44 (81,5%)	43(93,5%)
Наявність цукрового діабету 2 типу (ЦД-2), n (%)	2 (5%)	14 (25,9%)	28(60,9%)
ЦД-2 легкий, n (%)	2 (5%)	5 (9,2%)	14(30,4%)
ЦД-2 середньої важкості, n (%)	–	9(16,7%)	12(26,1%)
Клінічні ознаки дисліпідемії, n (%)	6 (15%)	50 (92,6%)	46 (100%)

Під час вивчення характеристик клінічної картини НАЖХП виявилось, що хворі на НАЖХП мають наступні асоційовані захворювання: ГХ – 71,4% хворих на НАЖХП (100 осіб); ІХС у вигляді стабільної стенокардії (32,9% – 46 осіб); ЦД-2 (25,7% – 36 осіб); атерогенної дисліпідемії з одночасним підвищенням рівнів ЗХС, ХСЛПНЩ та зниженням ХСЛПВЩ (45% – 63 пацієнта); жовчнокам'яної хвороби у вигляді калькульозного холециститу або холецистектомії в анамнезі (22,9% – 32 особи), хронічного панкреатиту (17,1% – 24 особи).

З метою виявлення відмінностей між скаргами, було проаналізовано останні у виділених групах хворих. Аналіз скарг у обстежених хворих з ізольованим перебігом НАЖХП показав, що характерними клінічними проявами захворювання були болючість у правому підребер'ї, сухість у роті, відрижка, метеоризм. Больовий синдром частіше локалізувався в правому підребер'ї (у хворих I групи – 15%, у осіб з II групи – 44,4% та у пацієнтів з III групи – 26,1%). Скарги на біль у животі переважали в II групі (40,7% хворих), порівняно з 12,5% та 6,5% у I та III групах відповідно.

У пацієнтів з ізольованою НАЖХП сухість у роті визначалась у 17,5% випадків, у той час, як у хворих на НАЖХП та ГХ – в 77,8%, а при поєднанні НАЖХП з ГХ та ІХС – в 41,3% випадків, з наявністю достовірної відмінності між групами. Скарги на відрижку повітрям пред'являли у I групі 20% пацієнтів, у II – 55,6% осіб та у III – 10,9% хворих. Нудота турбувала 10% осіб у групі хворих на НАЖХП, 35,2% – у групі НАЖХП+ГХ та 2,2% пацієнтів в групі НАЖХП+ГХ+ІХС. Зниження апетиту відмічали 10% пацієнтів з ізольованою НАЖХП, 29,6% – при її поєднанні з ГХ та 4,3% осіб з асоціацією НАЖХП, ГХ та ІХС.

З високою частотою у пацієнтів з НАЖХП визначалась гепатомегалія, що зустрічалась в 100% випадків у III групі хворих, 90,7% та 70% пацієнтів II та I груп відповідно. Слід зазначити, що при пальпації консистенція печінки була елас-

тичною і однорідною, поверхня – гладкою, а край – закругленим. Чутливість при пальпації печінки визначалась рідко. Диспепсичні явища у хворих на НАЖХП визначалися в невеликому відсотку випадків і були пов'язані з наявністю супутнього хронічного холециститу та панкреатиту. На гіркоту в роті скаржилися 12,5% хворих з I групи, 37,0% з II групи та 13,0% осіб з III групи. Метеоризм визначався майже у 85,1% осіб II групи, 22,5% хворих I групи та 17,4% пацієнтів III групи. Були виявлені зміни забарвлення шкіри та слизових оболонок у 3,7% та 26,1% хворих II та III груп відповідно. Цікаво відзначити, що наявність «печінкових знаків» у вигляді пальмарної еритеми, судинних зірочок та гінекомастії, зустрічалась у 5,6% пацієнтів з НАЖХП та ГХ та 30,4% хворих на НАЖХП+ГХ+ІХС. Ймовірно, дані прояви є свідченням субклінічного прояву прогресування НАЖХП з можливим формуванням фібротичних змін у печінці.

Явища астеничного синдрому у вигляді слабкості та підвищеної стомлюваності були більш виражені у III групі (100% хворих) та менш виражені у хворих I (87,5%) та II груп (92,6%) без достовірної різниці між групами.

Звертало на себе увагу те, що родинний анамнез ІХС мали більше половини обстежених осіб. Так, 20% пацієнтів I групи, 81,5% хворих II групи та 93,5% осіб з III групи відзначили наявність у одного з найближчих родичів наявність ІХС. Поряд з цим була визначена висока частота наявності клінічних ознак дисліпідемій у 100% пацієнтів III групи проти 92,6% у II та 15% у I групі хворих. Отримані дані свідчать про те, що хворі на НАЖХП є групою ризику розвитку ранніх атеросклеротичних змін та прогресуючого перебігу порушень ліпідного обміну.

Наявність ізольованої ГХ або ГХ у поєднанні з ІХС у хворих на НАЖХП є істотним чинником, який визначає розвиток ремоделювання серцево-судинної системи та може виступати у якості предиктора декомпенсації серцевої діяльності.

Серед метаболічних факторів нами проведено оцінку наявності ЦД-2 у хворих на НАЖХП. Виявилося, що ЦД-2 переважав у III групі хворих (60,9%) у порівнянні з I (5%) та II (25,9%). У пацієнтів цієї групи показники контролю ЦД-2 були гіршими, що підтверджувалося клінічними і лабораторними маркерами незадовільної компенсації порушень вуглеводного обміну. Крім того, у цих хворих частіше відзначалося середньої тяжкості та тяжкий перебіг ЦД-2 поряд з наявністю синдрому неспровокованих гіпоглікемій.

Результати аналізу клінічної симптоматики у хворих на НАЖХП свідчать про неспецифічність скарг, що наводять пацієнти, та відсутність достовірних відмінностей між виділеними групами. Клінічна картина захворювання характеризується неспецифічними симптомами (відчуття болю, дискомфорту у животі та правому підребер'ї, диспепсичними явищами). В зв'язку з цим більш детально були проаналізовані клінічні особливості НАЖХП, що протікає в асоціації із захворюваннями серцево-судинної системи, а саме ГХ та ІХС.

Враховуючи те, що більшість пацієнтів НАЖХП мали серцево-судинну патологію, яка пов'язана з атерогенною дисліпідемією, нами були оцінені стани, що можуть бути асоційовані з нею. Було виявлено, що найбільш часто пацієнти виділених груп знаходились під диспансерним спостереженням з приводу ГХ. З високою частотою у хворих на НАЖХП діагностувалася ІХС (у 32,8% пацієнтів), при цьому перебіг ІХС ускладнювався розвитком гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у 6,4% та 3,6% пацієнтів відповідно.

Відсутність скарг визначалася у 11,9% хворих на НАЖХП та 10% пацієнтів з НАЖХП та атерогенною дисліпідемією. Явища астеничного синдрому спостерігалися у практично однакової кількості хворих: у 21,4% хворих на НАЖХП та у 25% хворих на НАЖХП з атерогенною дисліпідемією. Дискомфорт та біль у правому підребер'ї переважали у хворих з атерогенною дисліпідемією у порівнянні з ізольованою НАЖХП та складали 75% проти 66,7% відповідно. Практично з однаковою частотою визначалися явища диспепсичного синдрому у досліджуваних групах.

Висновки

Аналізуючи результати проведеного клінічного дослідження пацієнтів з НАЖХП, слід зазначити, що перебіг захворювання характеризувався олігосимптомністю без наявності будь-яких специфічних ознак, характерних для власне жирового ураження печінки. Виявлена висока частота поширення асоційованих з НАЖХП захворювань, таких як ГХ, ІХС, атерогенна дисліпідемія, ЦД-2.

З іншого боку простежується характерна тенденція до збільшення частоти виявлення основних клінічних ознак по мірі приєднання до НАЖХП ГХ та, особливо, ГХ та ІХС, що підтверджує наявність спільних патогенетичних механізмів між зазначеними захворюваннями та їх взаємне потен-

ціювання. Серед найбільш стабільних клінічних проявів у досліджених пацієнтів всіх груп слід виділити гепатомегалію, підвищену стомлюваність та емоційну лабільність, а серед пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з кардіоваскулярною патологією – ще й обтяжений родинний анамнез по ІХС та клінічні ознаки дисліпідемії.

Наявність метаболічних факторів ризику у пацієнтів з НАЖХП дозволила виділити групу пацієнтів з ознаками ХСН, наявність якої, у свою чергу, може сприяти прогресуванню як власне захворювання печінки, так і бути одним із чинників розвитку кардіоваскулярної патології.

Перспективи подальших досліджень

Отримані в ході дослідження дані, а також суперечливі результати інших досліджень вимагають продовження дослідження особливостей клінічної картини НАЖХП у поєднанні з ГХ та ІХС, визначення біохімічних показників функційного стану печінки, ознак дисметаболічних проявів та інструментального дослідження стану основних органів-мішеней з послідовним математичним аналізом результатів та виділенням прогностично та діагностично значущих критеріїв.

Література

1. Bedogni G. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1387-1391.
2. Chitturi S. Non-alcoholic fatty liver in Asia: Firmly entrenched and rapidly gaining ground / S. Chitturi, V.W.Wong, G. Farrell // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – № 26(Suppl. 1). – P. 163-172.
3. Choi DaeHee. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease in Koreans / Choi DaeHee, Sung Joon Lee, Chang Don Kang // *World J Gastroenterol.* – 2013. – №14. – Vol. 19(38). – P. 6453-6457.
4. Gholam P.M. Non-alcoholic fatty liver disease in severely obese subjects / P. M. Gholam, L. Flancbaum, J.T. Machan // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – № 2. – P. 399-408.
5. Farrell Geoffrey C. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications / Geoffrey C. Farrell, D. van Rooyen, Lay Gan // *Gut Liver.* – 2012. – Vol. 6 (2). – P. 149-171.
6. Ioannou G. N. Elevated Serum Alanine Aminotransferase Activity and Calculated Risk of Coronary Heart Disease in the United States / G. N. Ioannou, N. S. Weiss, E. J. Boyko, D. Mozaffarian, S. P. Lee // *Hepatology*. – 2006. – Vol. – № 5. – P. 1145-1151.
7. Manopriya Thiruvagounder. Sheriff Sultan Qaboos Univ / Thiruvagounder Manopriya, Shaheen Khan, S. Dhastagir // *Med J. Aug.* – 2010. – № 10(2). – P. 221-226.
8. Muesan M.L. Resistant hypertension and target organ damage / M.L. Muesan, M. Salvetti, D. Rizzoni // *Hypertension Research.* – 2013. – № 36. – P. 485-491.
9. Takuma Y. Non-alcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review / Takuma Y., Nouse K. // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, № 12. – P. 1436-1441.

References

1. Bedogni G. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1387-1391.
2. Chitturi S. Non-alcoholic fatty liver in Asia: Firmly entrenched and rapidly gaining ground / S. Chitturi, V.W.Wong, G. Farrell // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – № 26(Suppl. 1). – P. 163-172.
3. Choi DaeHee. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease in Koreans / Choi DaeHee, Sung Joon Lee, Chang Don Kang // *World J Gastroenterol.* – 2013. – №14. – Vol. 19(38). – P. 6453-6457.
4. Gholam P.M. Non-alcoholic fatty liver disease in severely obese subjects / P. M. Gholam, L. Flancbaum, J.T. Machan // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – № 2. – P. 399-408.
5. Farrell Geoffrey C. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications / Geoffrey C. Farrell, D. van Rooyen, Lay Gan // *Gut Liver.* – 2012. – Vol. 6 (2). – P. 149-171.

6. Ioannou G. N. Elevated Serum Alanine Aminotransferase Activity and Calculated Risk of Coronary Heart Disease in the United States / G. N. Ioannou, N. S. Weiss, E. J. Boyko, D. Mozaffarian, S. P. Lee // *Hepatology*. – 2006. – Vol. – № 5. – P. 1145-1151.
7. Manopriya Thiruvagounder, Sheriff Sultan Qaboos Univ / Thiruvagounder Manopriya, Shaheen Khan, S. Dhastagir // *Med J. Aug.* – 2010. – № 10(2). – P. 221-226.
8. Muiasan M.L. Resistant hypertension and target organ damage / M.L. Muiasan, M. Salvetti, D. Rizzoni // *Hypertension Research*. – 2013. – № 36. – P. 485-491.
9. Takuma Y. Non-alcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review / Takuma Y., Noso K. // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, № 12. – P. 1436-1441.

Реферат

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Козлов А. П.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, клиническая характеристика.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных метаболических патологий и сопровождается развитием и прогрессированием стеатоза, стеатогепатита и фиброза печеночной паренхимы и заканчивается циррозом или гепатоцеллюлярной карциномой. Связь между частотой развития НАЖБП и кардиоваскулярной патологией, а именно гипертонической болезнью (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), выявлена в многочисленных проведенных ранее исследованиях, однако механизмы взаимного потенцирования, особенности диагностических подходов в случае наличия комбинированной патологии, способы диагностики и прогнозирования течения заболеваний остаются малоизученными, а результаты исследований – противоречивыми. Целью исследования было изучение особенностей клинических проявлений НАЖБП в зависимости от наличия ГБ и комбинации ГБ и ИБС. Исследовано 140 пациентов с НАЖБП и сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Пациенты были разделены на группы: I – пациенты с изолированной НАЖБП (n=40), II – пациенты с НАЖБП и ГБ (n=54), III – пациенты с НАЖБП, ГБ и ИБС (n=46). В выделенных группах проведен сравнительный анализ частоты выявления отдельных клинических признаков НАЖБП. Выделена группа признаков, которые часто регистрировались у пациентов всех выделенных групп: гепатомегалия (70,0%, 90,7%, 100,0% пациентов для I, II, III групп соответственно), повышенная утомляемость (87,5%, 92,6%, 100% пациентов для I, II, III групп соответственно) и эмоциональная лабильность (90,0%, 96,3%, 100% пациентов для I, II, III групп соответственно), при этом частота и степень выраженности указанных клинических признаков росли по мере присоединения к НАЖБП ГБ и, особенно, ГБ и ИБС. Во II и III группах пациентов обращало на себя внимание резкое повышение частоты выявления отягощенного семейного анамнеза ИБС (81,5% и 93,5% соответственно) и клинических признаков дислипидемии (92,6% и 100,0% соответственно). Таким образом, в результате исследования выявлена тенденция к повышению частоты выявления основных клинических признаков по мере присоединения к НАЖБП ГБ и, особенно, ГБ и ИБС, что подтверждает наличие общих патогенетических механизмов между этими заболеваниями и их взаимное потенцирование.

Summary

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASE

Kozlov A. P.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, essential hypertension, coronary heart disease, clinical characteristics.

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common metabolic abnormalities, which is accompanied by the development and progression of steatosis, steatohepatitis and fibrosis liver parenchyma and ends with cirrhosis or hepatocellular carcinoma. The relationship between the incidence of NAFLD and cardiovascular pathology, namely essential hypertension (EH) and coronary heart disease (CHD) has been reported in many previous studies, however, the mechanisms of mutual potentiation, especially diagnostic approaches in the case of combined pathology, methods of diagnosis and prognosis of the diseases are still poorly understood, and research findings are quite contradictory. This research was aimed at studying clinical manifestations of NAFLD based on the presence of essential hypertension (EH) and combination of EH and coronary artery disease (CAD). We studied 140 patients with NAFLD and related cardiovascular disorders. Patients were divided into groups: I - patients with isolated NAFLD (n = 40), II - patients with NAFLD and EH (n = 54), III - Patients with NAFLD, EH and CAD (n = 46). We carried out comparative analysis of the frequency of detecting individual clinical signs of NAFLD. The group of symptoms that are often detected in the patients of all groups included hepatomegaly (70.0%, 90.7%, 100.0% of the patients of I, II, III groups respectively), fatigue (87.5%, 92, 6%, 100% of patients of I, II, III groups respectively) and emotional lability (90.0%, 96.3%, 100% of patients of I, II, III groups, respectively). And the frequency and severity of these clinical signs grew as such comorbidities as EH and, in particular, CAD joined to the underlying pathology. In II and III patients

The patients of II and III groups attracted our notice by abrupt increase in the detection rate of family history of CAD (81.5% and 93.5%, respectively) and clinical signs of dyslipidemia (92.6% and 100.0%, respectively). Thus, the result of the study showed a trend to increase the detection rate of major clinical signs which are determined by joining EH and, in particular, CAD that confirms the common pathogenic mechanisms between these diseases and their mutual potentiating.

УДК 616.12 – 005.4 – 008.331.1 – 002

Кудря І.П., Шевченко Т.І., Шапошник О.А.

НИЗЬКОІНТЕНСИВНЕ СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ ЯК БАЗИС ДОБОВИХ КОЛИВАНЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Метою дослідження було визначення залежності добових коливань артеріального тиску, прозапальних цитокінів від рівня маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Досліджено 35 хворих з вищезгаданою патологією. Проводили цілодобове моніторування електрокардіограми та артеріального тиску, досліджували прозапальні та протизапальні цитокіни. Для хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою з рівнем інтерлейкіну-10 від 0,2 до 3630 пг/мл характерне підвищення прозапальних цитокінів та артеріального тиску вдень. Підвищення рівня інтерлейкіну-1 β у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою супроводжується надмірною активацією симпатичного відділу нервової системи вдень, що підтверджується підвищенням систолічного артеріального тиску вдень.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цитокіни.

Стаття є фрагментом планової НДР ВДНЗУ «УМСА» на тему «Запальний, ішемічний, больовий синдром у хворих на ішемічну хворобу серця: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії діагностики, лікування» (№ державної реєстрації 0112U003122).

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та гіпертонічна хвороба (ГХ) є одними з найактуальніших проблем сучасної кардіології, що пов'язано з їх значною поширеністю, високим ризиком розвитку серцево-судинних подій, нерідко в осіб працездатного віку [2, 3, 4, 10]. Ці захворювання вже давно визначені як основні в структурі передчасної смертності населення України [3, 4]. Провідна роль в патогенезі і прогресуванні ІХС, ГХ належить системному запаленню [1, 4, 10, 11]. В останні роки зростає інтерес до цитокінів, як медіаторів низькоінтенсивного запального процесу [1, 5, 8, 12].

Напруга судинної стінки і дисфункція ендотелію ініціюють продукцію широкого спектра цитокінів, міграцію і накопичення клітин запалення, що є одним з ланок патогенезу ГХ і атеросклерозу [1, 2, 8, 13]. Запалення ініціює проліферацію клітин гладких м'язів середньої оболонки і є пусковим фактором ремоделювання стінки судини, що, в свою чергу, призводить до підвищення артеріального тиску [6, 7, 14]. Запальна активація є важливим фактором, що сприяє прогресуванню дисфункції судинного ендотелію, порушенню ліпідного обміну у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ [8, 10, 11, 12]. Згідно з сучасними даними, імунозапальна активація є не тільки маркером дестабілізації перебігу атеросклеротичного процесу, але і незалежним фактором високого серцево-судинного ризику [4, 6, 10]. Тому важливим є вивчення змін добових коливань артеріального тиску (АТ), прозапальних цитокінів залежно від рівня маркерів запалення у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ.

Мета дослідження

Визначення залежності добових коливань АТ, прозапальних цитокінів від рівня маркерів запалення у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 35 хворих на ІХС в поєднанні з ГХ. Хворі були розподілені наступним чином: 26 (74,3%) хворих мали стабільну стено-

кардію напруження, в тому числі 12 (34,3%) – II функціонального класу (ФК), 14 (40%) – III ФК; 9 (25,7%) – у вигляді дифузного кардіосклерозу з серцевою недостатністю, в тому числі 6 (17,1%) – у поєднанні з порушенням ритму. Супутня ГХ II стадії була у 20 (57,1%), ГХ III стадія, постінфарктний кардіосклероз – у 15 (42,9%). У 13 (37,1%) хворих визначили порушення ритму і провідності серця, в тому числі пароксизмальну фібриляцію передсердь – у 5 (14,3%), поодинокую монотопну надшлуночкову – у 2 (5,7%) і шлуночкову екstrasистолії – в 1 (2,8%), шлуночкову бігемінію – в 3 (8,6%), поєднання політопної надшлуночкової і шлуночкової екstrasистолії – у 2 (5,7%). Хронічну серцеву недостатність визначали за класифікацією, запропонованою Нью-Йоркською асоціацією серця (NYHA): у 20 (57,1%) хворих діагностовано II ФК, у 12 (34,3%) – III ФК; у 3 (8,6%) – IV ФК. Вік досліджених – 61,63 \pm 1,26 роки; 7,83; 59,06-64,19 (M \pm SEM; SD; 95% CI), максимум – 72, мінімум – 44 роки. Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні – 27 (77,1%), жінок – 8 (22,9%).

Діагноз ІХС, ГХ верифікували відповідно до Рекомендацій Європейського кардіологічного товариства з діагностики та лікування стабільної ІХС (2013 р.), Рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства по веденню хворих з артеріальною гіпертензією (2013 р.), Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної, третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на артеріальну гіпертензію (наказ МОЗ України 24.05.2012 за № 384) і хворим на стабільну ішемічну хворобу серця (Наказ МОЗ України 02.03.2016 за № 152).

Обстеження хворих проводилось згідно з стандартами України. Хворим проводили цілодобове моніторування електрокардіограми та АТ за допомогою амбулаторного моніторування за системою "Кардіотехніка 4000АТ", «Кардіотехніка 04-АД-3» ("ИНКАРТ", Росія) з реєстрацією трьох модифі-

кованих відведень, близьких до V4, V6 та Y.

Досліджували маркери запалення – прозапальні та протизапальні інтерлейкіни-1 β , -10 (ІЛ-1 β , ІЛ-10), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) людини в сироватці крові твердофазним імуноферментним методом, за допомогою набору реагентів: ProCon IL-1 β (С.-Петербург) для ІЛ-1 β , ProCon IL-10 (С.-Петербург) для ІЛ-10, ProCon TNF α (С.-Петербург) для ФНП- α . Рівень ІЛ-1 β вважали нормальним, якщо він не перевищує 50 пкг/мл, ФНП- α - 50 пкг/мл, ІЛ-10 в нормі 3-70 пг/мл.

Статистичний аналіз отриманих результатів включав двохвибірковий *t* критерій Стьюдента з урахуванням гомогенності за тестом Levene та його непараметричний аналог Mann-Whitney U (MW) для двох незалежних вибірок варіабельностей. Нормальність розподілу варіацій перевіряли

за результатами однофакторного тесту W тесту Shapiro-Wilks (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004). Основні статистичні характеристики включали: M – середню, SEM – стандартну похибку; SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі. Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з максимальним значенням ІЛ-10 визначено підвищення мінімального, середнього та максимального систолічного артеріального тиску (САТ) вдень; мінімального діастолічного артеріального тиску (ДАТ) вдень (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни АТ, прозапальних маркерів залежно від рівня ІЛ-10 у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ (M \pm SEM; SD; 95% CI; Med; Q)

Показники	Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ із наступними значеннями ІЛ-10	
	мінімальним від 0 до 0,1 пг/мл (підгрупа 1, n=28)	максимальним від 0,2 до 3630 пг/мл (підгрупа 2, n=7)
Мінімальний САТ вдень, мм рт. ст.	103,53 \pm 2,65; 10,93; (97,91-109,15); 106; (98,5-111); параметричний за Psw=0,259; PLevene=0,554; Pst=0,03	122,6 \pm 6,07; 13,58; (105,74-139,46); 123; (109,5-135,5); параметричний за Psw=0,554
Середній САТ вдень, мм рт. ст.	127,12 \pm 2,11; 8,72; (122,64-131,6); 128; (125-132,5); параметричний за Psw=0,128; PLevene=0,773; Pst=0,011	144,2 \pm 5,96; 13,33; (127,65-160,75); 144; (132,5-157,5); параметричний за Psw=0,764
Максимальний САТ вдень, мм рт. ст.	155,53 \pm 3,92; 16,15; (147,23-163,83); 155; (147-169,5); параметричний за Psw=0,528; PLevene=0,625; Pst=0,058	175,6 \pm 7,7; 17,22; (154,21-196,99); 185; (157-189,5); параметричний за Psw=0,134
Мінімальний ДАТ вдень, мм рт. ст.	59,0 \pm 1,92; 7,93; (54,92-63,08); 60; (52,5-66); параметричний за Psw=0,585; PLevene=0,554; Pst=0,048	66,6 \pm 3,17; 7,09; (57,79-75,41); 70; (60-71,5); параметричний за Psw=0,236

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі; Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом за Shapiro-Wilk; Pst – різниця між групами за двовибірковим *t* – тестом Стьюдента з урахуванням гомогенності за тестом Levene.

Таблиця 2

Профіль прозапальних маркерів залежно від рівня ІЛ-10 у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ (M \pm SEM; SD; 95% CI; Med; Q)

Показники	Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ із наступними значеннями ІЛ-10	
	мінімальним від 0 до 0,1 пг/мл (підгрупа 1, n=28)	максимальним від 0,2 до 3630 пг/мл (підгрупа 2, n=7)
Рівень ІЛ-1 β , пкг/мл	23,53 \pm 15,27; 62,94; (-8,83-55,89); 0; (0-30); непараметричний за Psw=0,0001; PMW=0,0001	785,2 \pm 185,24; 414,22; (270,88-1299,52); 686; (430-1190); параметричний за Psw=0,870
Рівень ФНП- α , пкг/мл	1,47 \pm 1,29; 5,34; (-1,27-4,22); 5,34; (0-0); непараметричний за Psw=0,0001; PMW=0,009	94,64 \pm 91,36; 204,29; (-159,02-3348,3); 2,2; (0-235,5); непараметричний за Psw=0,0001

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі; Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом за Shapiro-Wilk; PMW – різниця між групами за тестом Mann-Whitney (MW).

Відмічається підвищення рівня ІЛ-1 β та ФНП- α у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з максимальним значенням ІЛ-10 в порівнянні з мінімальним (табл. 2).

У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-1 β спостерігається підвищення мінімального САТ вдень (M \pm SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 115,17 \pm 4,33 мм рт. ст.; 10,61; (104,03-126,3); 114,5; (105,75-124,75); параметричний за Psw=0,847, PLevene=0,418; Pst=0,08) в порівнянні з нормальним (M \pm SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 96,0 \pm 2,52 мм рт. ст.; 4,36; (85,17-106,83); 98; (91-98,5); параметричний за Psw=0,220).

У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з рівнем ІЛ-10 від 0,2 до 3630 пг/мл та підвищеним рівнем ІЛ-1 β відмічається збільшення ступеню зростання АТ вдень, що вказує на підвищену активацію

симпатичного відділу нервової системи вдень, тонусу судин та судинного опору, а також, можливо, активації ренін – ангіотензин – альдостеронової системи, гіперінсулінемії [6, 9, 10].

Підвищення вмісту прозапального ІЛ-1 β та ФНП- α у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з рівнем ІЛ-10 від 0,2 до 3630 пг/мл свідчить про активацію процесів запалення, в механізмі індукування якого відіграють роль дисфункція ендотелію, гіпоксія периферичних тканин, а також зміна реактивності імунної системи [2, 6, 11].

Таким чином, визначення залежності добових коливань АТ, прозапальних цитокінів від рівня маркерів запалення у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ є необхідним для оцінки індивідуальної реактивності організму та підвищення ефективності лікування.

Висновки

1. Для хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з рівнем інтерлейкіну-10 від 0,2 до 3630 пг/мл характерне підвищення прозапальних цитокінів та артеріального тиску вдень.

2. Підвищення рівня інтерлейкіну-1 β у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ супроводжується надмірною активацією симпатичного відділу нервової системи вдень, що підтверджується підвищенням систолічного артеріального тиску вдень.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати мають свій подальший розвиток для визначення залежності добових змін артеріального тиску від рівня системних запальних цитокінів з метою оцінки індивідуальної реактивності організму та підвищення ефективності лікування.

Література

1. Алекперов Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88 – 91.
2. Демихова Н.В. Значение цитокинов у больных с артериальной гипертензией / Н.В. Демихова // Вісник СумДУ. – 2011. – № 1. – С. 93 – 96.
3. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2014. – 279 с.
4. Василец Л.М. Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Р.Н. Гордийчук [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 16, № 1. – С. 50 – 52.
5. Палеев Ф.Н. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Белокопытова, Б.И. Минченко, О.В. Москалец // Креативная кардиология. – 2011. – № 1. – С. 75 – 80.
6. Туев А.В. Маркеры воспаления при артериальной гипертензии и некоторых формах ишемической болезни сердца: клиническая и прогностическая значимость / А.В. Туев, Н.С. Карпунина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 6. – С. 550 – 555.
7. Ханмурзаева Н.Б. Взаимосвязь уровней маркеров воспаления в крови у больных эссенциальной артериальной гипертензией / Н.Б. Ханмурзаева, С.Н. Маммаев // Научный обозреватель. – 2013. – № 12 (36). – С. 93 – 96.
8. Mahmoudi M. Atherogenesis: the role of inflammation and infection / M. Mahmoudi, N. Curzen, P. Gallagher [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2007. – № 60 (3). – P. 268 – 275.
9. Fanelli C. Linking oxidative stress, the renin-angiotensin system, and hypertension / C. Fanelli, R. Zatz // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 373 – 374.

10. Granger J.P. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension / J.P. Granger // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 923 – 924.
11. Montecucco F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension / F. Montecucco, A. Pende, A. Quercioli, F. Mach // J. Nephrol. – 2011. – Vol. 24 (1). – P. 23 – 34.
12. Koffler S. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / S. Koffler, T. Nickel, M. Weis // Clin. Sci. (Lond). – 2005. – Vol. 108, № 3. – P. 205 – 213.
13. Packard R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R. Packard, P. Libby // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54, № 1. – P. 24 – 38.
14. Virdis A. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? / A. Virdis, E. Schiffrin // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2003. – Vol. 12 (2). – P. 181 – 187.

References

1. Alekperov Je.Z. Sovremennye koncepcii o roli vospaleniya pri ateroskleroze / Je.Z. Alekperov, R.N. Nadzhafov // Kardiologija. – 2010. – № 6. – S. 88 – 91.
2. Demihova N.V. Znachenie citokinov u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej / N.V. Demihova // Visnik SumDu. – 2011. – № 1. – S. 93 – 96.
3. Kovalenko V.M. Hvorobi sistemi krovoobigu jak mediko-social'na i suspil'no-politichna problema / V.M. Kovalenko, V.M. Kornackij. – K., 2014. – 279 s.
4. Vasilec L.M. Prognosticheskaja znachimost' faktorov sistemnogo vospaleniya u bol'nyh s ishemicheskoy bolezni'ju serdca / L.M. Vasilec, N.E. Grigoriadi, R.N. Gordijchuk [i dr.] // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2013. – T. 16, № 1. – S. 50 – 52.
5. Paleev F.N. Rol' citokinov v patogeneze ishemicheskoy bolezni serdca / F.N. Paleev, I.S. Belokopytova, B.I. Minchenko, O.V. Moskalet // Kreativnaja kardiologija. – 2011. – № 1. – S. 75 – 80.
6. Tuev A.V. Markery vospaleniya pri arterial'noj gipertenzii i nekotoryh formah ishemicheskoy bolezni serdca: klinicheskaja i prognosticheskaja znachimost' / A.V. Tuev, N.S. Karpunina // Arterial'naja gipertenzija. – 2011. – T. 17, № 6. – S. 550 – 555.
7. Hanmurzaeva N.B. Vzaimosvjaz' urovnej markerov vospaleniya v krovi u bol'nyh jessencial'noj arterial'noj gipertoniej / N.B. Hanmurzaeva, S.N. Mammaev // Nauchnyj obozrevatel'. – 2013. – № 12 (36). – S. 93 – 96.
8. Mahmoudi M. Atherogenesis: the role of inflammation and infection / M. Mahmoudi, N. Curzen, P. Gallagher [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2007. – № 60 (3). – P. 268 – 275.
9. Fanelli C. Linking oxidative stress, the renin-angiotensin system, and hypertension / C. Fanelli, R. Zatz // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 373 – 374.
10. Granger J.P. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension / J.P. Granger // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 923 – 924.
11. Montecucco F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension / F. Montecucco, A. Pende, A. Quercioli, F. Mach // J. Nephrol. – 2011. – Vol. 24 (1). – P. 23 – 34.
12. Koffler S. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / S. Koffler, T. Nickel, M. Weis // Clin. Sci. (Lond). – 2005. – Vol. 108, № 3. – P. 205 – 213.
13. Packard R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R. Packard, P. Libby // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54, № 1. – P. 24 – 38.
14. Virdis A. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? / A. Virdis, E. Schiffrin // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2003. – Vol. 12 (2). – P. 181 – 187.

Реферат

НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК БАЗИС СУТОЧНЫХ КОЛЕБАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Кудря И.П., Шевченко Т.И., Шапошник О.А.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, цитокины.

Целью исследования было определение зависимости суточных колебаний артериального давления, провоспалительных цитокинов от уровня маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Исследовано 35 больных с вышеупомянутой патологией. Проводили круглосуточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, исследовали провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Для больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью с уровнем интерлейкина-10 от 0,2 до 3630 пг/мл характерно повышение провоспалительных цитокинов и артериального давления днём. Повышение уровня интерлейкина-1 β у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью сопровождается избыточной активацией симпатического отдела нервной системы днём, что подтверждается повышением систолического артериального давления днём.

Summary

LOW INTENSITY SYSTEMIC INFLAMMATION AS BASIS OF DAILY FLUCTUATIONS IN BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ESSENTIAL HYPERTENSION COMORBIDITY

Kudria I.P., Shevchenko T.I., Shaposhnyk O.A.

Key words: ischemic heart disease, essential hypertension, cytokines.

The aim of this research was to evaluate the dependence of the diurnal variation of arterial pressure and pro-inflammatory cytokines on the level of inflammation markers in patients with ischemic heart disease and essential hypertension comorbidity. The study involved 35 patients with above mentioned disease. The study was based on the following techniques: the round-the-clock monitoring of electrocardiogram and blood pressure, evaluation of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. The patients with ischemic heart disease and essential hypertension comorbidity showed the range of interleukin-10 from 0,2 to 3630 pg/ml and increased proinflammatory cytokines and blood pressure during the day. Elevated level of interleukin-1 β in the patients was accompanied with excessive activation of sympathetic nervous system during the day that was proven by the increase in systolic blood pressure during the day.

УДК 616.3:616.31:616.992.282

Кушніренко І.В.

ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ДЛЯ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

У статті представлені результати вивчення діагностичних та прогностичних критеріїв ризику виявлення та розвитку орофарингеального кандидозу у хворих гастроентерологічного профілю на підставі обстеження групи хворих з 638 осіб. Статистичний аналіз за оцінкою відношення шансів дозволив визначити провідні діагностичні критерії орофарингеального кандидозу, серед яких скарги на сухість язика (OR = 2,17, 95% CI = 1,32-3,57), печіння язика (OR = 2,19, 95% CI = 1,20-3,99), виразкоутворення на слизовій оболонці ротової порожнини (OR = 4,73, 95% CI = 1,73-12,96) та закрепи (OR = 1,89, 95% CI = 1,14-3,14). Подальший аналіз визначив провідні прогностично значимі фактори ризику кандидозу, серед яких прийом антибіотиків протягом року, паління, носіння зубних протезів, наявність кандидозного вульвовагініту у жінок, а також супутня патологія щитоподібної залози та анемія. Статистичний аналіз з оцінкою інформативності обраних критеріїв дозволив оцінити їх внесок у розвиток патології та розробити анкету для формування груп низького, помірного та високого ризику кандидозу слизової оболонки ротової порожнини. Запропонована модель скринінгового тесту апробована на масиві хворих. Діагностична чутливість склала 83,3% (CI 75,9–88,8%), специфічність – 75,1% (CI 70,7–79,0%), ефективність моделі становила 77,04% (CI 73,3–80,4%).

Ключові слова: орофарингеальний кандидоз, фактори ризику, прогностична значимість.

Робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» «Вивчити ендогенні та екзогенні фактори розвитку кандидозу при запальних та ерозивно-виразкових захворюваннях верхнього відділу шлунково-кишкового тракту і оптимізувати диференційовану терапію», № держ. реєстрації 0106 AZ 00755.

Вступ

Останнє десятиріччя не вщухає інтерес вчених до проблеми кандидозу слизової оболонки ротової порожнини. Зростання частоти надмірного росту *Candida spp.* у цьому відділі шлунково-кишкового тракту відбувається як в цілому у популяції, так і у окремих груп хворих, серед яких особи похилого віку та пацієнти з імунodefіцитними станами. Поява нових методів досліджень покращує як перспективи вивчення механізмів виникнення орофарингеального кандидозу (ОФК), так і надає можливість розвитку сучасних схем лікування. Як показано нашими попередніми дослідженнями, за період з 2004 по 2009 р.р. у пацієнтів гастроентерологічного профілю спостерігається збільшення частоти ОФК на 18,0% [2]. Серед найбільш поширених факторів, що сприяють надмірному росту грибів у порожнині рота найчастіше визначають носіння знімних зубних протезів, застосування антибіотиків широкого спектру дії, інгаляційних кортикостероїдів, паління, наяв-

ність цукрового діабету [3-6]. Втім, фактори, що зумовлюють розвиток ОФК у хворих гастроентерологічного профілю, до сьогодні остаточно не визначені, і тому відокремлення діагностичних та прогностичних критеріїв для оцінки ризику розвитку ОФК у цих пацієнтів набуває актуальності.

Мета дослідження

Мета роботи – виявити та оцінити значущість діагностичних та прогностичних критеріїв ОФК у хворих гастроентерологічного профілю.

Об'єкт і методи дослідження

Вивчення факторів ризику кандидозу здійснювали шляхом анкетування 638 пацієнтів з гастроентерологічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Анкетування проводили за допомогою анкети, яка вміщувала 10 питань, спрямованих на виявлення факторів ризику ОФК. До них віднесли прийом антибіотиків, кислотосупресивних засобів, кортикостероїдів, наявність захворювань ендокринної системи (патології щи-

топодібної залози (ЩЗ), цукрового діабету), анемії, носіння зубних протезів тощо. За результатами мікробіологічного дослідження зіскрібку з язика пацієнти були поділені на 3 клінічні групи. До 1 групи увійшли пацієнти без кандидозної інфекції, 2 групу склали пацієнти з I, II і III ступенем масивності обсіменіння (СМО) грибами роду *Candida*. До 3 групи віднесені хворі з IV СМО кандидозного обсіменіння.

Статистична обробка даних здійснювалася з використанням програм Excel Microsoft Office 2010 та ліцензійної версії Statistica 12 із застосуванням методів варіаційної статистики. Оцінка вірогідності відмінностей якісних ознак у групах проводили із використанням критерію χ^2 . При відхиленні вихідних характеристик від параметрів нормального розподілу використовували непараметричний критерій Мана-Уїтні. Статистична значимість різниці оцінювалась на рівні, не нижчому 95,0% (ризик помилки $p < 0,05$). Для прогностичної оцінки ризику розвитку клінічної патології і визначення порогових рівнів показників застосовували ROC-аналіз із оцінкою чутливості, специ-

фічності та прогностичної ефективності порогових значень.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами мікробіологічного дослідження 638 пацієнтів були розподілені на три групи: 1 групу склали 160 пацієнтів з негативним результатом посіву на гриби роду *Candida* (0 СМО), 2 групу – 327 пацієнтів із незначним та помірним ростом грибів роду *Candida* (I, II та III СМО), до складу 3 групи увійшов 151 пацієнт із ОФК, тобто IV СМО. Співвідношення чоловіків та жінок становило 1,9:1,8:2,3 у трьох групах відповідно та не мало достовірної різниці. Усі групи були співставними за середнім віком, який склав $(48,98 \pm 12,78)$ року у 1 групі, $(47,55 \pm 14,15)$ року у 2-й, та $(48,73 \pm 12,71)$ – у 3-й. Визначені групи пацієнтів також не мали розбіжностей за показником індексу маси тіла, який становив у 1-й групі $(25,38 \pm 5,30)$ кг/м², у 2-й – $(24,95 \pm 4,91)$ кг/м², та $(24,74 \pm 4,95)$ кг/м² – у хворих 3-ї групи.

Клінічні ознаки, які враховувалися при анкетуванні, розподілилися наступним чином (табл. 1).

Таблиця 1
Розподіл діагностичних ознак у обстежених хворих по групах

Діагностична ознака	1 група, n (%)	2 група, n (%)	3 група, n (%)	Рівень значимості різниці 1 і 2 групи	Рівень значимості різниці 1 і 3 групи	Рівень значимості різниці 2 і 3 групи
неприємний присмак у роті	66 (41,25)	129 (39,45)	56 (37,09)	$p=0,778$	$p=0,525$	$p=0,694$
сухість язика	35 (21,88)	90 (27,52)	57 (37,75)	$p=0,219$	$p=0,030^*$	$p=0,032^*$
печіння язика	23 (14,37)	46 (14,07)	36 (23,84)	$p=0,963$	$p=0,047^*$	$p=0,012^*$
білий наліт на язичку	73 (45,63)	135 (41,28)	72 (47,68)	$p=0,417$	$p=0,803$	$p=0,225$
виразки у роті	5 (3,13)	18 (5,52)	20 (13,25)	$p=0,349$	$p=0,020^*$	$p=0,006^{\#}$
відчуття збільшення язика	5 (3,13)	10 (3,06)	8 (5,30)	$p=0,811$	$p=0,500$	$p=0,348$

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірність різниці показників за критерієм χ^2 ;

[#] – $p < 0,01$ – достовірність різниці показників за критерієм χ^2 .

Як видно з таблиці 1, частота скарг на неприємний присмак у роті, обкладений язик, відчуття збільшення язика не відрізнялась проміж групами. Істотні відмінності виявлені стосовно скарги на сухість язика. Найчастіше це непокоїло пацієнтів 3 групи – у 1,7 рази ($p < 0,05$) більше в порівнянні з пацієнтами 1 групи, та у 1,4 рази – в порівнянні з хворими 2 групи ($p < 0,05$). Подібним чином у пацієнтів з ОФК збільшувалася частота скарги на печіння язика. Так, порівняно з пацієнтами без виявлення грибів роду *Candida*, ця скарга реєструвалася у 1,6 рази частіше ($p < 0,05$), а з групою з незначною та помірною СМО – у 1,7 рази ($p < 0,05$). На виразки слизової оболонки ротової порожнини скаргилась незначна кількість пацієнтів 1 та 2 груп, частота виразок зростала у 4,2 рази у пацієнтів 3 групи порівняно з 1 групою ($p < 0,05$), та у 2,4 рази – порівняно з пацієнтами 2 групи ($p < 0,01$).

Таким чином, визначено три провідні діагностичні критерії, урахування яких у клінічній діагнос-

тиці дозволить визначити високу ймовірність ОФК у пацієнтів гастроентерологічного профілю.

До діагностичних критеріїв, які можна визначити шляхом опитування, також віднесли скарги на зміни характеру дефекації – наявність діарейного або констипаційного синдрому. Так, частота діарейного синдрому у пацієнтів усіх трьох груп достовірно не відрізнялась і становила 11,25%, 12,23% і 12,38% відповідно. Іншим чином розподілилась частота закрепів. Вони були притаманні п'ятій частини пацієнтів без кандидозу і майже третині пацієнтів з помірним СМО грибами роду *Candida* та з ОФК, що становило 30,28% і 33,77%, та перевищувало таку кількість у пацієнтів 1 групи у 1,4 рази ($p < 0,05$) і у 1,6 рази ($p < 0,05$), відповідно.

Подальша оцінка діагностичних критеріїв 3 групи порівняно з пацієнтами без виявлення грибів роду *Candida* показала збільшення значимості основних діагностичних критеріїв для прогнозування наявності ОФК (рис. 1).

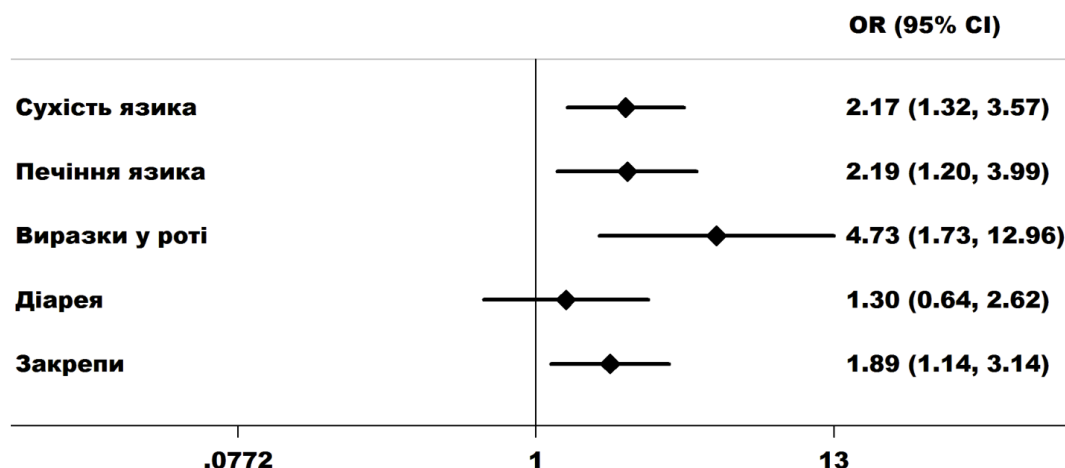


Рис. 1. Прогностична оцінка вірогідності виявлення ОФК за наявності окремих діагностичних критеріїв (за оцінкою відношення шансів – OR).

Таким чином, на підставі проведеного аналізу визначено провідні діагностичні критерії ОФК, серед яких скарги на сухість язика (OR = 2,17, 95% CI = 1,32-3,57), печіння язика (OR = 2,19, 95% CI = 1,20-3,99), виразкоутворення на слизовій оболонці ротової порожнини (OR = 4,73, 95% CI = 1,73-

12,96) та закрепи (OR = 1,89, 95% CI = 1,14-3,14).

Для виявлення прогностичних факторів ризику ОФК при анкетуванні хворих враховувалися визначені при аналізі літературних джерел найвірогідніші фактори ризику його виявлення. Результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 2.

Частота виявлення вірогідних факторів ризику розвитку ОФК у хворих гастроентерологічного профілю

Прогностичний критерій	1 група, n (%)	2 група, n (%)	3 група, n (%)	Рівень значимості різниці 1 і 2 групи	Рівень значимості різниці 1 і 3 групи	Рівень значимості різниці 2 і 3 групи
Часті ГРВІ	31 (19,38)	61 (18,65)	18 (11,92)	p=0,946	p=0,099	p=0,087
Прийом антибіотиків протягом року	87 (54,37)	150 (45,87)	96 (63,58)	p=0,095	p=0,125	p=0,0004 ^{##}
Прийом антисекреторних препаратів	86 (53,75)	170 (51,99)	72 (47,68)	p=0,787	p=0,338	p=0,473
Паління	15 (9,38)	49 (15,03)	28 (18,54)	p=0,111	p=0,029*	p=0,403
Цукровий діабет	4 (2,50)	10 (3,06)	5 (3,31)	p=0,954	p=0,929	p=0,892
Патологія щитоподібної залози	32 (20,13)	66 (20,37)	43 (28,67)	p=0,954	p=0,106	p=0,055
Анемія	18 (11,32)	46 (14,20)	31 (20,67)	p=0,463	p=0,036*	p=0,100
Прийом глюкокортикостероїдів	4 (2,50)	10 (3,06)	9 (5,96)	p=0,954	p=0,214	p=0,208
Носіння зубних протезів	20 (17,86)	53 (20,54)	38 (27,74)	p=0,649	p=0,092	p=0,136
Кандидозний вульвовагініт	9 (13,85)	28 (19,05)	22 (25,58)	p=0,469	p=0,117	p=0,314

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірність різниці показників за критерієм χ^2 ;

^{##} – $p < 0,001$ – достовірність різниці показників за критерієм χ^2 .

Аналіз отриманих даних вказує на наявність певних факторів ризику розвитку ОФК у хворих на гастроентерологічну патологію, серед яких найбільш істотним є прийом антибіотиків протягом року. Так, на прийом цих препаратів пацієнти 3 групи вказували у 1,4 рази частіше в порівнянні з пацієнтами 2 групи ($p < 0,001$). При цьому частота прийому антибіотиків між пацієнтами 1 та 2 групи достовірно не відрізнялась. Майже удвічі частіше, порівняно з пацієнтами без виявлення грибів у ротовій порожнині, пацієнти з IV СМО мали звичку до паління ($p < 0,05$). На анемію страждали близько п'ятої частини пацієнтів 3 групи, що майже удвічі більше, порівняно з пацієнтами 1 групи ($p < 0,05$). Звертає увагу тенденція до збільшення частоти патології ЩЗ у хворих третьої групи, порівняно з пацієнтами 2 групи ($p = 0,055$, $p > 0,05$), при цьому частота цього фактору між пацієнтами

1 і 2 груп майже не розрізнялась – 20,13% і 20,37%. Всупереч очікуванням, носіння зубних протезів не мало істотного впливу на формування ОФК, а можна визначити лише тенденцію до збільшення частоти цього фактору у пацієнтів з цією патологією у 1,5 разу ($p = 0,092$, $p > 0,05$). Цікавою також виявилася тенденція до зменшення частоти ГРВІ у пацієнтів з IV СМО як порівняно з пацієнтами 1 групи у 1,5 рази, так і порівняно з пацієнтами 2 групи у 1,6 разу, ($p = 0,099$, $p > 0,05$) і ($p = 0,087$, $p > 0,05$), відповідно. Такі дані дозволяють замислитись щодо можливості зменшення імунної реактивності у пацієнтів, схильних до надмірного росту грибів роду *Candida* на слизовій оболонці, що і зумовлює таке зростання та хронізацію інфекційного процесу. Ми не знайшли доказів впливу цукрового діабету та прийому глюкокортикостероїдів на виникнення грибової флори на

слизовій оболонці ротової порожнини. Можливо, це розходження з даними інших дослідників обумовлено надто малою кількістю пацієнтів із такою патологією в нашій виборці.

Вплив антисекреторних препаратів на розвиток кандидозу не вдалось встановити в повній мірі, оскільки пацієнти усіх трьох груп застосовували ці препарати з рівною частотою. Аналіз проводився із урахуванням групи антисекреторних за-

собів (H_2 -блокатори або інгібітори протонної помпи), проте частота їх вживання також не мала достовірних відмінностей по групах і становила для H_2 -блокаторів 22,50%, 23,69% і 20,53%, а для інгібіторів протонної помпи – 45,63%, 40,92% і 39,07%, відповідно.

Прогностична оцінка вірогідності виявлення ОФК за оцінкою відношення шансів виявила істотні відмінності між групами 3 і 1 (рис. 2).

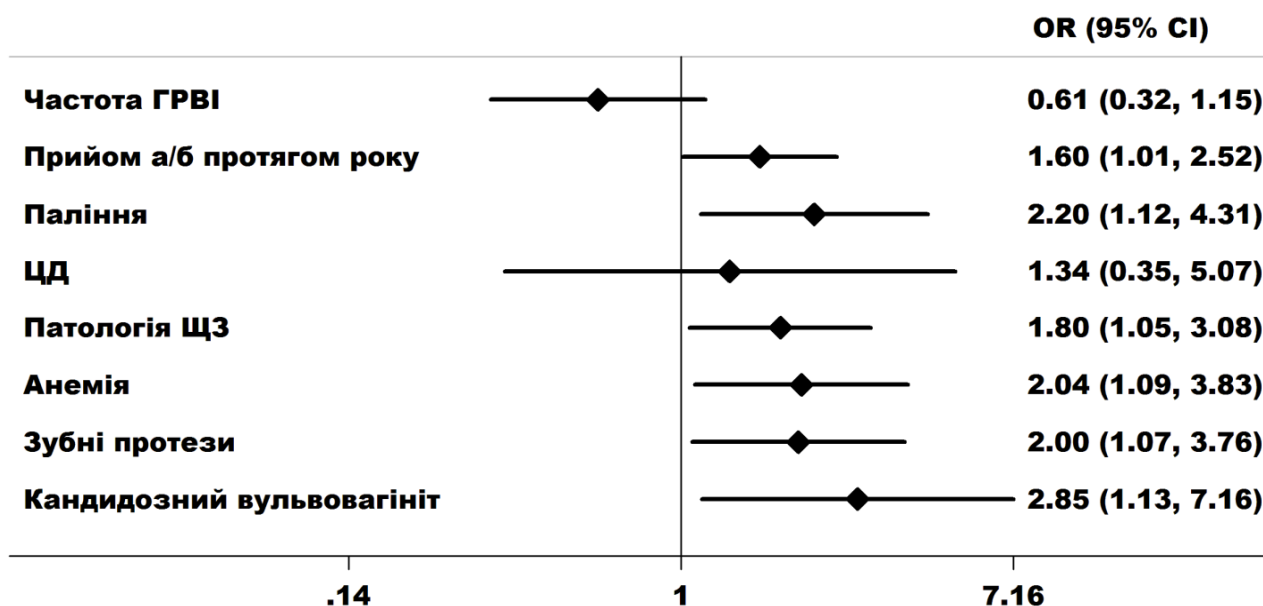


Рис. 2. Прогностична оцінка вірогідності виявлення ОФК грибами роду *Candida* за наявності окремих анамнестичних ознак (за оцінкою відношення шансів – OR).

Як видно з наведених даних, прогностично значимими факторами розвитку ОФК є прийом антибіотиків протягом року, паління, носіння зубних протезів, наявність кандидозного вульвовагініту у жінок, а також супутня патологія ЩЗ та анемія.

Оцінка шансів розвитку ОФК за наявності визначених прогностичних ознак при порівнянні з групою з незначним / помірним СМО показала достовірні відмінності щодо такого прогностичного фактору як прийом антибіотиків протягом року (OR = 2,06, 95% CI = 1,39-3,06) та патологія щитоподібної залози (OR = 1,57, 95% CI = 1,01-2,45) (рис. 2).

Визначені діагностичні та прогностичні критерії статистично значимо впливають на виявлення ОФК, тому важливим клінічним завданням є оцінка вірогідності розвитку цієї патології у окремого пацієнта. Для вирішення цього завдання нами застосовано методологію, що базується на використанні алгоритмів ймовірнісного аналізу Байєса,

адаптовану Є.В. Гублером [1], і яка застосовується у клінічній практиці для прогнозування патологічних процесів. Спираючись на результати порівняння частоти виявлення діагностичних та прогностичних критеріїв у групах, проведено оцінку інформативності окремих критеріїв для прогнозування виявлення ОФК. Такий методичний підхід надав можливість визначити критерії високої та низької інформативності. Результати розрахунку коефіцієнтів інформативності (KI) представлено на рис. 3.

Отримані результати представлено у вигляді фактичних значень KI (рис. 3) та розташовано у порядку зниження їх рангової оцінки – перші рангові місця мають клінічні параметри з максимальними рівнями інформативності, останні – з мінімальними. Застосований підхід дозволяє оптимізувати формування діагностичного алгоритму з першочерговим використанням високоінформативних параметрів.

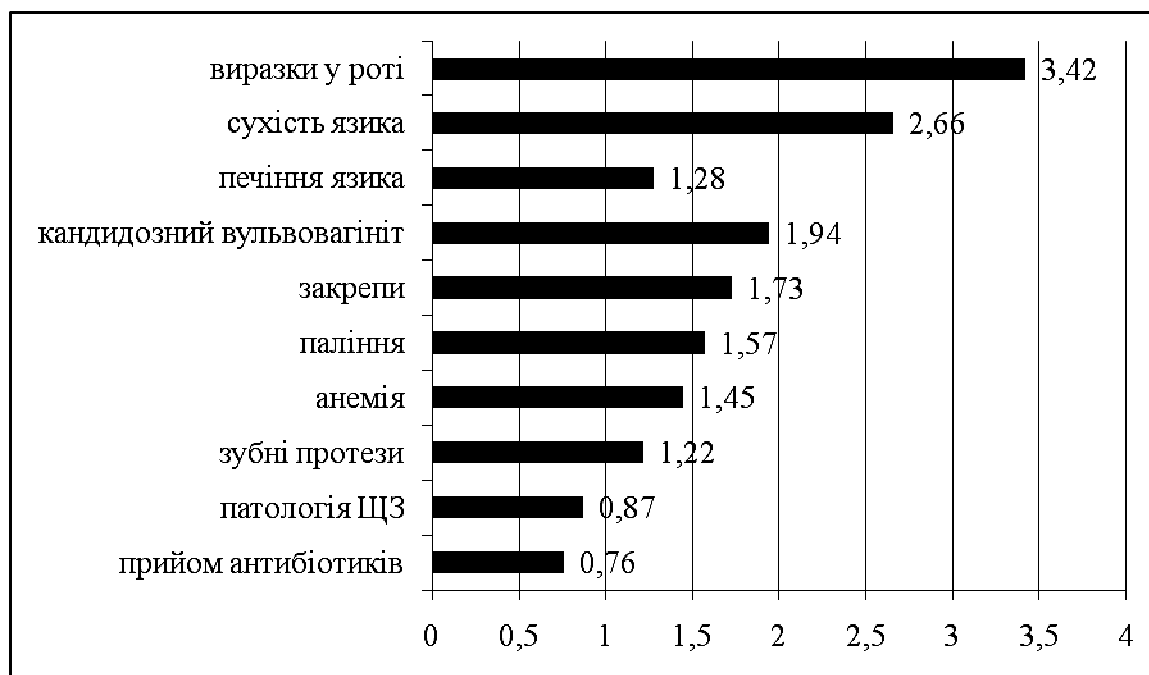


Рис. 3. Коефіцієнти інформативності діагностичних та прогностичних критеріїв ОФК.

Таблиця 3.

Оцінка прогностичних коефіцієнтів (ПК) та рівнів інформативності діагностичних та прогностичних критеріїв для вірогідності виявлення ОФК у хворих з гастроентерологічною патологією

Критерії	Наявність критерію	Прогностичні коефіцієнти (ПК)	КІ критерію	Рангова оцінка КІ
Діагностичні				
Сухість язика	наявність	2,4	2,66	2
	відсутність	-1,0		
Печіння язика	наявність	2,2	1,28	3
	відсутність	-0,5		
Виразки у роті	наявність	6,3	3,42	1
	відсутність	-0,5		
Прогностичні				
Прийом а/біотиків протягом року	наявність	0,7	0,76	7
	відсутність	-1,0		
Патологія ЩЗ	наявність	1,5	0,87	6
	відсутність	-0,5		
Анемія	наявність	2,6	1,45	4
	відсутність	-0,5		
Носіння зубних протезів	наявність	1,9	1,22	5
	відсутність	-0,5		
Кандидозний вульвовагініт	наявність	2,7	1,94	1
	відсутність	-0,6		
Закрепи	наявність	2,7	1,73	2
	відсутність	-0,7		
Паління	наявність	3,0	1,57	3
	відсутність	-0,5		

Наступним етапом після аналізу інформативності параметрів став аналіз прогностичних коефіцієнтів (ПК) для оцінки вірогідності виявлення ОФК. Методологічною основою аналізу є використання розробленої А.А. Генкіним і Є.В. Гублером методології, що базується на послідовному аналізі Вальда. Розрахунки проводились за наступною формулою:

$$ПК(x_j) = 10 \lg \frac{P(x_j / A1)}{P(x_j / A2)},$$

де: $ПК(x_j)$ – прогностичний коефіцієнт інформаційної групи j ознаки x ;

$P(x_j/A1)$ – ймовірність інформаційної групи j відповідної ознаки X в сукупності хворих з певними ускладненнями ($A1$);

$P(x_j/A2)$ – ймовірність інформаційної групи j відповідної ознаки X в контрольній групі.

Методологічною основою даної методики є визначення суми прогностичних коефіцієнтів ($\Sigma ПК$) для індивідуальних значень досліджуваних параметрів і порівняння сумарного ПК з критичними пороговими значеннями. При забезпеченні адекватного рівня статистичної значимості нами

використано максимально можливі рівні похибки першого роду (вірогідність пропуску групи високого ризику) не більше 5,0% ($p < 0,05$), а похибки другого роду (помилкове віднесення групи низького ризику до групи високого ризику) не більше 20,0% випадків. Для вказаних рівнів похибок порогові значення прогностичних коефіцієнтів (ПК) складають від -12,0 до +12,0. В аналіз включено ті ж критерії, для яких була проведена оцінка інформативної цінності. Результати наведено в таблиці 3.

Оскільки оцінка за кожним окремим параметром не є об'єктивною і може формувати хибний прогноз, діагностична процедура передбачає су-

марну оцінку клінічних ознак. Першочергово слід оцінювати критерії, які мають найвищий рівень інформативності

$$ПК = ПК1 + ПК2 + \dots ПК_n$$

Для визначення групи високого ризику розвитку ОФК сума досліджуваних діагностичних та прогностичних критеріїв повинна перевищувати 12 ($\Sigma ПК > 12$). Пацієнти, у яких сума діагностичних і прогностичних критеріїв ОФК буде у межах $6 < \Sigma ПК < 12$, матимуть помірний ризик його виявлення, а з рівнем $\Sigma ПК < 6$ – низький. Анкета для виявлення рівня ризику виявлення ОФК представлена у таблиці 4.

Таблиця 4
Анкета визначення рівня ризику виявлення ОФК

№ п/п	Критерій	Кількість балів
Діагностичні критерії		
1	Виразки у роті	6,0
2	Сухість язика	2,5
3	Печіння язика	2,0
Прогностичні критерії		
1	Кандидозний вульвовагініт	3,0
2	Закрепи	2,5
3	Паління	3,0
4	Анемія	2,5
5	Носіння зубних протезів	2,0
6	Патологія щитоподібної залози	1,5
7	Прийом антибіотиків протягом року	1,0
	Загальна кількість балів	n
	Оцінка ризику	n > 12 – високий □ 6 < n < 12 – помірний □ n > 12 – низький □

Дана модель апробована на масиві хворих та її діагностична чутливість склала 83,3% (СІ 75,9–88,8%), специфічність – 75,1% (СІ 70,7–79,0%). Ефективність моделі – інтегральна оцінка запропонованого скрінінгового тесту – становила 77,04% (СІ 73,3–80,4%).

Висновки

Провідні діагностичні та прогностичні критерії для виявлення ОФК та оцінки ризику його прогресування у хворих гастроентерологічного профілю визначені. Оцінка цих критеріїв згідно запропонованій анкеті дозволить з високою ефективністю визначати групи низького, помірнього та високого ризику ОФК вже на рівні первинної медичної допомоги, що покращить якість діагностики та надання медичної допомоги. Окремо треба зазначити істотний внесок анемії та патології щитоподібної залози у формуванні кандидозу слизової оболонки ротової порожнини, що потребує ретельного вивчення ролі коморбідної патології у перебігу інфекційного процесу, зумовленого грибами роду *Candida*.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження спрямовані на вивчення механізмів патологічного впливу коморбідної патології на виникнення та розвиток кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту.

Література

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Ленинград : «Медицина», 1978. – 293 с.
2. Кушніренко І.В. Частота виявлення орофарингеального кандидоза у пацієнтів с гастроентерологічної патологією / І.В. Кушніренко, Л.Н. Мосийчук, Л.В. Тропко, Т.В. Яковлева // Матеріали науково-практичної конференції «Щорічні терапевтичні читання: сучасна терапія та її узагальнююча роль в клініці внутрішніх хвороб» [9-10 квітня 2009 р., Харків] / ред. рада: О.Я. Бабак та ін. – Х., 2009. – С. 268.
3. Bianchi C.M. Factors related to oral candidiasis in elderly users and non-users of removable dental prostheses / C.M. Bianchi, H. A. Bianchi, T. Tadano [et al.] // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. – 2016. – Vol. 58, № 17. – Режим доступу http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652016005000215&script=sci_arttext.
4. Cheno J. N. Oral mucosal lesions and their association with sociodemographic, behavioral, and health status factors / J. N. Cheno, M.A. Martins, M. C. Munerato [et al.] // Brazilian Oral Research. – 2015. – Vol. 29, № 1. – Режим доступу: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242015000100289.
5. Hertel M. Local, systemic, demographic, and health related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study / M. Hertel, A. M. Schmidt-Westhausen, F. P. Strietzel // Clin. Oral. Invest. – Published online. – 2015. – Режим доступу: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00784-015-1631-0>.
6. Patil S. Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies / S. Patil, R.S. Rao, B. Majumdar [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2015. – Vol. 6. – 1391. – Режим доступу <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733948>

References

1. Gubler E.V. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh processov / E.V. Gubler. – Leningrad : «Medicina», 1978. – 293 s.
2. Kushnirenko I.V. Chastota vyjavleniya orofaringeal'nogo kandidoza u pacientov s gastrojenterologicheskoy patologiej / I.V. Kushnirenko, L.N. Mosijchuk, L.V. Tropko, T.V. Jakovleva // Materiali nauko-vo-praktichnoi konferencii «Shhorichni

- terapevtichni chitannja: suchasna terapija ta її uzagal'njujucha rol' v klinici vnutrishnih hvorob» [9-10 kvitnja 2009 r., Harkiv] / red. rada: O.Ja. Babak ta in. – H., 2009. – S. 268.
3. Bianchi C.M. Factors related to oral candidiasis in elderly users and non-users of removable dental prostheses / C.M. Bianchi, H. A. Bianchi, T. Tadano [et al.] // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. – 2016. – Vol. 58, № 17. – Rezhim dostupu http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652016005000215&script=sci_arttext.
 4. Cheno J. N. Oral mucosal lesions and their association with sociodemographic, behavioral, and health status factors / J. N. Cheno, M.A. Martins, M. C. Munerato [et al.] // Brazilian Oral Research. – 2015. – Vol. 29, № 1. – Rezhim dostupu: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733948>
 5. Hertel M. Local, systemic, demographic, and health related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study / M. Hertel, A. M. Schmidt-Westhausen, F. P. Strietzel // Clin. Oral. Invest. – Published online. – 2015. – Rezhim dostupu: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00784-015-1631-0>.
 6. Patil S. Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies / S. Patil, R.S. Rao, B. Majumdar [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2015. – Vol. 6. – 1391. – Rezhim dostupu <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733948>

Реферат

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Кушниренко И.В.

Ключевые слова: орофарингеальный кандидоз, факторы риска, прогностическая значимость.

В статье представлены результаты изучения диагностических и прогностических критериев риска выявления и развития орофарингеального кандидоза у пациентов гастроэнтерологического профиля на основании обследования группы из 638 человек. Статистический анализ оценки отношения шансов позволил определить ведущие диагностические критерии орофарингеального кандидоза, среди которых жалобы на сухость языка (OR = 2,17, 95% CI = 1,32-3,57), жжение языка (OR = 2,19, 95% CI = 1,20-3,99), язвообразование на слизистой оболочке ротовой полости (OR = 4,73, 95% CI = 1,73-12,96) и запоры (OR = 1,89, 95% CI = 1,14-3,14). Дальнейший анализ выявил прогностически значимые факторы риска кандидоза, среди которых прием антибиотиков в течение года, курение, ношение зубных протезов, наличие кандидозного вульвовагинита у женщин, а также сопутствующая патология щитовидной железы и анемия. Статистический анализ с оценкой информативности определенных критериев позволил оценить их вклад в развитие патологии и разработать анкету для формирования групп низкого, умеренного и высокого риска кандидоза ротовой полости. Предложенная модель скринингового теста апробирована на массиве пациентов. Диагностическая чувствительность составила 83,3% (CI 75,9–88,8%), специфичность – 75,1% (CI 70,7–79,0%), эффективность модели – 77,04% (CI 73,3–80,4%).

Summary

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC CRITERIA FOR ASSESSING RISK OF OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS OCCURRENCE

Kushnirenko I.V.

Key words: oropharyngeal candidiasis, risk factors, prognostic significance.

The article presents the results obtained by investigating diagnostic and prognostic risk criteria for the detection and development of oropharyngeal candidiasis in patients with gastroenterological profile. The study involved 638 persons. Statistic analysis assessing the odds ratio allowed us to determine the leading diagnostic criteria of oropharyngeal candidiasis, including complaints of tongue dryness (OR = 2,17, 95% CI = 1,32-3,57), tongue burning (OR = 2,19, 95% CI = 1,20-3,99), ulceration on oral mucosa (OR = 4,73, 95% CI = 1,73-12,96) and constipation (OR = 1,89, 95% CI = 1,14-3,14). Further analysis revealed the prognostic significant risk factors of candidiasis, including antibiotic course during a year, smoking, wearing dental prosthesis, candidiasis vulvovaginitis in women, as well as comorbidities of thyroid and anemia. Statistical analysis and assessment of the information content of certain criteria allowed us to estimate their contribution into the development of the pathology as well as to develop a questionnaire for the making up groups of low, moderate and high risk of oral candidiasis. The model of screening test we suggested was tested on a corpus of patients. The diagnostic sensitivity was 83,3% (CI 75,9-88,8%), specificity was 75,1% (CI 70,7-79,0%), efficiency of the model made up 77,04% (CI 73,3-80 ,4%).

УДК 617.55-089.844

Лисенко Р.Б., Драбовський В.С., Микитченко В.В.

МЕТОД ІНФРАЧЕРВОНОЇ ДИСТАНЦІЙНОЇ ТЕРМОМЕТРІЇ В ОЦІНЮВАННІ ПЕРЕБІГУ РАНЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ПЛАСТИЧНО-РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЯХ НА ПЕРЕДНІЙ ЧЕРЕВНІЙ СТІНЦІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Сучасний рівень розвитку тепловізійної техніки для дистанційної термометрії, її висока чутливість, безпечність та безконтактність роблять її актуальною в застосуванні для моніторингу і контролю ефективності хірургічного лікування, перебігу ранового процесу, прогнозуванні ранніх післяопераційних ускладнень. В основу роботи покладений аналіз даних місцевої температури післяопераційної рани 84 пацієнтів, що прооперовані з приводу деформацій та дефектів передньої черевної стінки та взаємозв'язок динаміки дистанційних локальних термограм із місцевими рановими ускладненнями. Після аналізу результатів дослідження, зроблено висновки, що визначення температурних параметрів післяопераційної рани за допомогою дистанційного інфрачервоного термометра є об'єктивним методом контролю перебігу процесу загоєння рани; підвищення локальної температури післяопераційної рани на 4-8 добу є достовірним показником ускладненого перебігу ранового процесу; інфрачервона дистанційна термометрія є високоінформативним неінвазивним, безконтактним методом, який доцільно використовувати для прогнозування ранніх ускладнень післяопераційної рани.

Ключові слова: інфрачервона термометрія, ранові ускладнення, передня черевна стінка.

Дана наукова стаття є фрагментом виконання ініціативної науково-дослідної роботи кафедри хірургії №3 «Морфологічні і функціональні порушення органів та систем організму при гострій та хронічній хірургічній патології, оптимізація діагностики та лікувальної тактики, прогнозування, профілактика та лікування післяопераційних ускладнень» (№ держ. реєстрації 0112006302).

Вступ

На сьогодні існує багато методів дослідження місцевої температури тіла: контактна та інфрачервона дистанційна термометрія, радіотермометрія, термографія та ін., які не набули широкого практичного використання. [3] Сучасний рівень розвитку тепловізійної техніки для дистанційної термометрії, її висока чутливість, безпечність та безконтактність робить її актуальною в застосуванні для моніторингу і контролю ефективності хірургічного лікування, перебігу ранового процесу, прогнозуванні ранніх післяопераційних ускладнень. [5, 11]

Під впливом місцевих патологічних процесів змінюється нормальний розподіл температури по поверхні тіла таким чином: чим ближче до поверхні розташовується патологічне вогнище, тим більш виражені зміни, які в більшості випадків випереджають інші клінічні прояви, що має значення для ранньої діагностики та своєчасного лікування місцевих ранових ускладнень [10], які після планових оперативних втручань виникають в 6,5% [6].

Основним чинником, що впливає на локальну температуру, є рівень мікроциркуляції, тому за допомогою інфрачервоної термометрії стає можливим оцінювання ефективності різних факторів лікування – локальних (фізіотерапія, масаж, оперативне втручання) та системних (кріотерапія, дія лікарських засобів, тощо), порівнюючи температуру в однакових точках до та після виконання процедури [2]

В літературі висвітлюються питання про застосування дистанційної термометрії в щелепно-лицьовій хірургії [9], оториноларингології [7], он-

кології [4], але дані про використання цього методу в хірургії, а саме, для прогнозування післяопераційних ускладнень після оперативних втручань на ПЧС, в літературі висвітлюються в невеликій кількості робіт [1,8], та потребують уточнення, що і визначило мету нашої роботи.

Мета дослідження

Проведення дистанційного термометричного контролю перебігу ранового процесу післяопераційної рани у хворих після пластично-реконструктивних операцій на ПЧС для раннього прогнозування місцевих ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

В основу роботи покладений аналіз результатів хірургічного лікування 84 пацієнтів, які були прооперовані з приводу деформацій та дефектів передньої черевної стінки. Робота виконана на кафедрі хірургії №3 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» на базі хірургічного відділення Першої міської клінічної лікарні м. Полтава. Вік пацієнтів становив від 24 до 62 років ($44 \pm 2,6$ років). Пацієнти були розподілені на групи відносно наявності місцевих ускладнень в ранньому післяопераційному періоді. Першу групу склали 76 пацієнтів без ускладнень, з них чоловіки – 24, жінки – 52, другу – 8 пацієнтів, що мали ускладнений післяопераційний рановий перебіг, з яких 2 чоловіки та 6 жінок. Хворим були виконані планові оперативні втручання з приводу деформацій та дефектів передньої черевної стінки нижньогоризонтальним доступом (локалізований в гіпогастрії, в зоні «лінії бікіні»). За потребою проводилось висікання надлишку шкірно-жирової клітковини, корекція м'язово-апоневротичного шару,

активне та пасивне дренування зони операції.

Під час визначення температурного режиму пацієнти знаходились в горизонтальному положенні на ліжку з оголеною черевною стінкою (без пов'язок) при температурі навколишнього середовища 19 - 22°C. До проведення термометрії антисептичні розчини не застосовувались. Вимірювання проводили за допомогою дистанційного інфрачервоного термометра Ecomed TM-65E компанії Medisana (Німеччина), розташовуючи датчик пристрою на 2 см. від поверхні післяопераційної рани. Локальну температуру вимірювали в наступних точках: по лінії післяопераційної рани - в правій та лівій здухвинній ділянках та гіпогастрії (точки 1,2,3); для підвищення достовірності вимірювання були обрані орієнтири на 2,5 см. вище та нижче лінії післяопераційного розрізу в гіпогастрії (точки 4 та 5), та місця початку та кінця післяопераційного рубця (точки 6 та 7), що дозволяє рахувати ці параметри відповідними до фонові температури обраних зон. Моніторинг температури в точках, що розташовані поза зоною оперативного рубця з більшою вірогідністю дозволяє діагностувати післяопераційні ускладнення. Процедуру проводили перед оперативним втручанням, та на першу, другу, четверту, шосту, восьму добу після операції. Дані співставляли із клінічним перебігом післяопераційного періоду.

Результати та обговорення

Перед проведенням оперативного втручання встановлено, що температура шкіри в правій здухвинній ділянці у обох групах хворих становила $31,6 \pm 0,2^\circ\text{C}$, в лівій здухвинній – $31,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$, в гіпогастральній ділянці – $31,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$.

При подальших вимірюваннях температурних даних було встановлено, що на першу добу після операції місцева температура була підвищеною в обох групах пацієнтів: в першій на $1,1 \pm 0,1^\circ\text{C}$, в другій – на $1,2 \pm 0,1^\circ\text{C}$ по всім точкам спостереження. На другий день після операції спостерігалось подальше підвищення локальної температури в обох групах в середньому на $0,5-0,7^\circ\text{C}$ в порівнянні із передопераційними показниками по всім обраним дослідженням орієнтирам. Хворі скаржились на помірний біль в зоні післяопераційної рани, субфебрильне підвищення температури тіла надвечір. Локальний статус відповідав течії післяопераційного періоду: незначно виражений набряк та гіперемія тканин. На четверту післяопераційну добу показники термограм першої групи залишались майже на сталому рівні по всім місцям вимірювання $\pm 0,1-0,4^\circ\text{C}$ з тенденцією до зниження, пацієнти відмічали зменшення інтенсивності больового синдрому, нормалізацією температури тіла та з боку післяопераційної рани відмічались зменшення гіперемії та набряку. Натомість в другій групі – у 4-х пацієнтів відмічалось подальше підвищення показників термограм в окремих досліджуваних точках ще на $0,4-0,8^\circ\text{C}$, в порівнянні із попередніми даними до $33,9 \pm 0,2^\circ\text{C}$ на фоні нормалізації загального стану та змен-

шення скарг на біль в зоні післяопераційної рани, відмічалось підвищення загальної температури тіла до фебрильних цифр, локально зберігались помірна гіперемія та набряк. Було проведено ревізію рани з виявленням 2-х нагноєних сером та гематоми, з подальшим зниженням локальної температури вже на наступну добу на $1,1 \pm 0,2^\circ\text{C}$. В одного пацієнта під час цієї маніпуляції екссудату отримано не було, але після неї явища запалення динамічно знижувались до виписки зі стаціонару. На шосту-восьму добу термометричні показники в першій групі продовжували прогресивно знижуватись на $0,2-0,3^\circ\text{C}$ за досліджуваний період в порівнянні із попереднім, загальний стан пацієнтів залишався задовільним, післяопераційні рани без ознак запалення. На восьму добу, після зняття швів, хворі виписувались зі стаціонару. Протягом цього ж періоду в другій групі у 4-х хворих залишались підвищеними показники місцевої температури в окремих точках вимірювання, без ознак гіперемії візуально та скарг пацієнтів на больовий синдром, але пальпаторно були виявлені інфільтрати в місцях підвищеної локальної термометрії. Даним пацієнтам було також виконано ревізію післяопераційної рани, при якій були виявлені ознаки ускладненого ранового процесу (3-сероми та гематома). Наступного дня показники термограм таких пацієнтів також знижувались майже до передопераційних показників.

Висновки

1. Визначення температурних параметрів післяопераційної рани за допомогою дистанційного інфрачервоного термометра є об'єктивним методом контролю перебігу процесу загоєння рани. 2. Підвищення локальної температури післяопераційної рани на 4-8 добу є достовірним показником ускладненого перебігу ранового процесу. 3. Інфрачервона дистанційна термометрія є високоінформативним неінвазивним, безконтактним методом, який доцільно використовувати для прогнозування ранніх ускладнень післяопераційної рани.

Література

1. Бабури А. Б. Выбор метода пластики при паховых грыжах у мужчин молодого возраста (экспериментально – клиническое исследование) : дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : спец. 14.00.17 – «Хирургия» / А.Б. Бабури - Нижний Новгород, 2014. - 108 с.
2. Безродний Б.Г. Контроль перебігу ранового процесу в гнійних ранах / Б.Г. Безродний, О.М. Петренко, А.В. Іовіца // Вісн. морської медицини. - 2010. - №1. - С. 50-52.
3. Венгер Є.Ф. Застосування термографії в Україні / Є.Ф. Венгер, В.І. Гордієнко, В.І. Дунаєвський, В.І. Котовський [та ін.] // Nauka innov. - 2015. - №1(6). - С.5—15.
4. Ефимова Г.С. Опыт использования термографии в клинической онкологии / Г.С. Ефимова // Scientific Journal «ScienseRise» - 2015. - №3/4(8). - С.91-96
5. Колесов С.Н. Медицинское теплорадиовидение: современный методологический подход / С.Н. Колесов, М.Г. Воловик, М.А. Прилучный. Нижний Новгород: ФГУ «ННИИТО Росмедтехнологий», 2008. - 184 с.
6. Осіпов О.С. Прогнозування та профілактика ранових ускладнень після абдомінальних хірургічних втручань у хворих із ожирінням : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.04.03 «Хірургія» / О.С. Осіпов – Київ, 2014 - 34 с.
7. Паламарчук В.О. Дистанційна інфрачервона термографія як допоміжний метод у діагностиці та моніторингу післяоперацій-

- них стенозів гортані / В.О. Паламарчук, В.В. Войтенко, В.Й. Котовський [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія – 2013. - №4(45) – С.3-6.
8. Паршиков В.В. Метод инфракрасной термометрии в оценке течения послеоперационного периода при пластике брюшной стенки по поводу грыж / В.В. Паршиков, Ю.П. Потехина В.В. Петров [и др.] // Современные технологии в медицине – 2011. №1 – С. 99-101.
 9. Паршикова С.А. Прогнозирование послеоперационных осложнений при лечении обширных укушенных ран лица у детей с помощью инфракрасной термографии / С.А.Паршикова, В.В.Паршиков, Ю.П.Потехина // Вестник экспериментальной и клинической хирургии – 2012. – Т.V, №2 – С.340-346.
 10. Потехина Ю.П. Причины изменения локальной температуры тела / Ю.П. Потехина, М.В. Голованова // Медицинский Альманах – 2010. - №2 (11) - С.297-298.
 11. Nicholas A. Medical Infrared imaging. / A. Nicholas B. Diakides, D. Joseph, A. Bronzino. - CRC Press Taylor Group LLC, London, 2008. — 451 p.

References

1. Baburin A. B. Vybora metoda plastiki pri pahovyh gryzhah u muzhchin molodogo vozrasta (jeksperimental'no – klinicheskoe issledovanie) : dis. na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk : spec. 14.00.17 – «Hirurgija» / A.B. Baburin - Nizhnij Novgorod, 2014. - 108 s.
2. Bezrodnij B.G. Kontrol' perebigu ran'ovogo procesu v gnijnih ranah / B.G. Bezrodnij, O.M. Petrenko, A.V. Iovica // Visn. mors'koj medicini. - 2010. - N1. - S. 50-52.
3. Venger E.F. Zastosuvannya termografii v Ukraini / E.F. Venger, V.I. Gordienko, V.I. Dunaev's'kij, V.J. Kotov's'kij [ta in.] // Nauka innov. - 2015. - №11(6). - S.5—15.

4. Efimova G.S. Opyt ispol'zovaniya termografii v klinicheskoy onkologii / G.S. Efimova // Scientific Journal «ScienseRise» - 2015. - №3/4(8). - S.91-96
5. Kolesov S.N. Medicinskoje teploradiovidenie: sovremennyy metodologicheskij podhod / S.N. Kolesov, M.G. Volovik, M.A. Priluchnyj. Nizhnij Novgorod: FGU «NNITO Rosmedtehnologii», 2008. - 184 s.
6. Osipov O.S. Prognozuvannya ta profilaktika ranovyh uskladnen' pislja abdominal'nyh hirurgichnyh vtruchan' u hvoryh iz ozhirinnjam : avtoref. dis. na zdobuttja nauk. stupenja kand. med. nauk : spec. 14.04.03 «Hirurgija» / O.S. Osipov – Kiiv, 2014 - 34 s.
7. Palamarchuk V.O. Distancijna infrachervona termografija jak dopomizhnyj metod u diagnostici ta monitoringu pisljaoperacijnyh stenoziv gortani / V.O. Palamarchuk, V.V. Vojtenko, V.J. Kotov's'kij [ta in.] // Klinichna endokrinologija ta endokrinna hirurgija – 2013. - №4(45) – S.3-6.
8. Parshikov V.V. Metod infrakrasnoj termometrii v ocenke techenija posleoperacionnogo perioda pri plastike brjushnoj stenki po povodu gryzh / V.V. Parshikov, Ju.P. Potehina V.V. Petrov [i dr.] // Sovremennye tehnologii v medicine – 2011. №1 – S. 99-101.
9. Parshikova S.A. Prognozirovanie posleoperacionnyh oslozhnenij pri lechenii obshirnyh ukushennyh ran lica u detej s pomoshh'ju infrakrasnoj termografii / S.A.Parshikova, V.V.Parshikov, Ju.P.Potehina // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii – 2012. – Т.V, №2 – С.340-346.
10. Potehina Ju.P. Prichiny izmenenija lokal'noj temperatury tela / Ju.P. Potehina, M.V. Golovanova // Medicinskij Al'manah – 2010. - №2 (11) - S.297-298.
11. Nicholas A. Medical Infrared imaging. / A. Nicholas V. Diakides, D. Joseph, A. Bronzino. - CRC Press Taylor Group LLC, London, 2008. — 451 p.

Реферат

МЕТОД ИНФРАКРАСНОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ ТЕРМОМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ПЛАСТИЧЕСКИ-РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКЕ.

Лысенко Р.Б., Драбовский В.С., Микитченко В.В.

Ключевые слова: инфракрасная термометрия, раневые осложнения, передняя брюшная стенка.

Современный уровень развития тепловизионной техники для дистанционной термометрии, ее высокая чувствительность, безопасность и бесконтактность делают ее актуальной для мониторинга и контроля эффективности хирургического лечения, течения раневого процесса, прогнозирования ранних послеоперационных осложнений. В основе работы лежит анализ данных местной температуры послеоперационной раны 84 пациентов, прооперированных по поводу деформаций и дефектов передней брюшной стенки и взаимосвязь динамики дистанционных локальных термограмм с местными раневыми осложнениями. После анализа результатов исследования сделаны выводы, что определение температурных параметров послеоперационной раны с помощью дистанционного инфракрасного термометра является объективным методом контроля течения процесса заживления раны. Повышение локальной температуры послеоперационной раны на 4-8 сутки является достоверным показателем осложненного течения раневого процесса. Инфракрасная дистанционная термометрия - высокоинформативный неинвазивный, бесконтактный метод для прогнозирования ранних осложнений послеоперационной раны.

Summary

REMOTE INFRARED THERMOMETRY AS METHOD FOR EVALUATING THE COURSE OF EARLY POSTOPERATIVE PERIOD FOLLOWING PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY ON ANTERIOR ABDOMINAL WALL

Lysenko R.B., Drabovskiy V.S., Mykytchenko V.V.

Key words: infrared thermometry, wound complications, anterior abdominal wall.

Up-to-date advances of thermal imaging devices for remote thermometry, their high sensitivity, safety and noncontact sensing make them relevant for monitoring and control the effectiveness of surgical treatment, wound healing course, predicting early postoperative complications. The study is based on the analysis of data on local temperature of surgical wound in 84 patients operated on for deformities and defects of anterior abdominal wall and the relationship between the dynamics of distance local tomograms of local wound complications. Having analyzed the findings we can conclude the detection of temperature parameters of wound by remote infrared thermometer is an objective method for controlling the process of wound healing. Increase of local temperatures in the wound in 4-8 days is a reliable indication of complicated course of wound healing; remote infrared thermometry is a highly precise, non-invasive, non-contact method that can be used for prediction of early wound complications.

УДК 616.216-002-08

Лобурець А.В.

ШЛЯХИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЕНДОНАЗАЛЬНОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ФРОНТОТОМІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

При проведенні ендоназального хірургічного втручання відбувається порушення цілісності слизової оболонки, конфігурації внутрішньоносових структур. Тому на етапі раннього післяопераційного періоду важливим є досягнення повноцінної епітелізації слизової оболонки, з відновленням функціонування мукоціліарної транспортної системи, дренажу та вентиляції синусів, носового дихання. Мета дослідження: підвищити клінічну ефективність перебігу післяопераційного періоду пацієнтів, що перенесли ендоскопічну ендоназальну фронтотомію із застосуванням у комплексній терапії гелю гіалуронат натрію. Обстежено 36 пацієнтів, серед яких 23 склали досліджувану, та 13 – контрольну групу. Всім пацієнтам виконано оперативне втручання на лобній пазусі за методикою Draf 2. Після формування співустя у фронтальний синус ендоназально вводили гель гіалуронат натрію об'ємом 5 мл. На 5 добу дослідження – повторне введення препарату. Висновки. 1. Хронічні форми фронтитів в 80,56 % проявляються у вигляді полісинуситів і поєднуються з порушеннями внутрішньоносових структур в 77,78%. 2. Застосування гелю гіалуронат натрію у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічною формою фронтиту дозволяє досягти більш вираженої позитивної динаміки основних симптомів хронічного синуситу. 3. Результати дослідження дозволяють рекомендувати застосування гелю гіалуронат натрію інтраопераційно та в післяопераційному періоді пацієнтам, які перенесли ринохірургічні втручання.

Ключові слова: хронічний фронтит, фронтотомія, синусотомія, гель гіалуронат натрію.

Наукова праця пов'язана з плановим НДР кафедри оториноларингології з офтальмологією «Розробка нових медичних технологій в діагностиці та лікуванні патологій верхніх дихальних шляхів», № д/р 0111U006761

В Україні серед пацієнтів, які перебувають на лікуванні в ЛОР стаціонарах, до 40% складають синусити, причому щороку їх кількість збільшується на 1,5-2%, а хронічні форми синуситів зустрічаються у 10% населення. Риносинусити стали найпоширенішим хронічним захворюванням, яке охоплює дедалі більші верстви населення працездатного віку і призводить до значних економічних втрат [2, 6, 7].

Незважаючи на широке розповсюдження ендоскопічної техніки та впровадження малоінвазивних хірургічних методик, до теперішнього часу в лікуванні хронічної запальної патології фронтального синусу домінуючими лишаються екстраназальні інвазивні хірургічні доступи. В більшості випадків їх застосування не є виправданим і досить часто, беручи до уваги травматичність, має небажані клінічні наслідки [1, 5, 11].

Частота рецидивів захворювання на фронтит після ендоскопічної функціональної синусотомії знаходиться теж на відносно високому рівні (становить більше 20%), при цьому половина з них вимагає реоперації. Таким чином, розробка і впровадження більш ефективних методів лікування та ведення післяопераційного періоду хворих на хронічний фронтит є одним з пріоритетних напрямків сучасної ринології [5, 10, 11].

Протягом останніх двох десятиріч ендоскопічна синусохірургія була прийнята як «золотий» стандарт лікування хронічних синуситів, в разі неефективності консервативного лікування. Проте, хірургія лобної пазухи має багато технічно-важливих, складних аспектів. Фронтальний синус є найбільш варіабельним за розміром та конфігурацією, має гострий назофронтальний кут, близьке розташування до важливих анатомічних утворень, таких як нюхова зона, передня черепна ям-

ка та орбіта. Вузько розташовані структури лобної кишені обумовлюють можливість формування післяопераційних рубців з наступним стенозом співустя сформованого лобно-носового каналу. Це все ускладнює техніку операції та потребує від хірурга глибокої теоретичної підготовки та практичних навичок. Надмірна травматизація слизової під час операції, нефізіологічне ремоделювання внутрішньоносових структур та неповноцінне ведення післяопераційного періоду сприяють рецидивуванню хронічного фронтиту [1, 4, 9].

Традиційні ендоназальні фронтотомії відомі останні 15 років та вже достатньо опрацьовані та технічно удосконалені. Серед них найбільше поширення отримали методики за DRAF 1 та 2, які за час свого існування не зазнали істотних змін. На нашу думку, основну увагу ринохірургів слід загоріти саме на веденні післяопераційного періоду.

При проведенні любого ендоназального хірургічного втручання відбувається порушення цілісності слизової оболонки, конфігурації внутрішньоносових структур (ВНС). Тому на етапі раннього післяопераційного періоду важливим є досягнення швидкої епітелізації слизової оболонки, з відновленням функціонування мукоціліарної транспортної системи, дренажу та вентиляції синусів, носового дихання і, як результат, своєчасного клінічного одужання пацієнта.

Докорінно змінилися поняття про необхідність проводити кюретаж пазухи, видаляти слизову оболонку ННП при проведенні оперативного втручання, а навпаки, основою малоінвазивних методик є максимальне збереження слизової оболонки, навіть у тих випадках, коли вона кісточно або поліпозно змінена внаслідок тривалого хронічного процесу [3, 7, 8]. Саме в контексті ор-

гано-зберігаючих функціональних методик до лікування хронічного процесу необхідно провести пошук нових методик ведення післяопераційного періоду.

Мета дослідження

Підвищити клінічну ефективність перебігу післяопераційного періоду пацієнтів, що перенесли ендоскопічну ендоназальну фронтотомію із застосуванням у комплексній терапії гелю гіалуронату натрію.

Матеріали та методи дослідження

На базі ЛОР – відділення Полтавської обласної клінічної лікарні та кафедри оториноларингології з офтальмологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» було обстежено та прооперовано 36 осіб в період з лютого 2015 по лютий 2016 р., госпіталізованих на планове оперативне втручання з приводу хронічного рецидивуючого фронтиту.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1. Чоловіки та жінки у віці старше 18 років.
2. Планове оперативне втручання (синусотомія, що включала фронтотомію).

Критерії виключення із дослідження:

1. Вік до 18 років.
2. Поліпозний риносинусит.
3. Вагітність та годування груддю.
4. Пацієнти з гострим бактеріальним фронтитом.
5. Наявність супутніх захворювань (цукровий діабет)

Усі пацієнти були розділені на 2 групи – досліджувана – 1 група (n=23) та контрольна 2 група (n=13). Статистично групи були однорідні. Всім пацієнтам виконано оперативне втручання на лобній пазусі за методикою Draf 2.

Доопераційне обстеження обов'язково включало магніторезонансну або комп'ютерну томографію, оптичну ендоскопію. Планування оперативного втручання проводилось після співставлення даних томографії та ендоскопії. В переважній більшості пацієнтів (86,1%) оптична ендоскопія виявляла поліпоподібні розрощення слизової оболонки в ділянці напівмісячної щілини та лобної кишені, причому ці зміни рівною мірою стосувались пацієнтів з різним терміном хвороби.

В післяопераційному періоді пацієнтам обох клінічних груп була призначена терапія, складена згідно сучасних протоколів та стандартів лікування даної нозології. Хворим контрольної групи

призначалось традиційне післяопераційне лікування, яке включало туалет порожнини носа, місцеві деконгестанти коротким курсом, водно-сольові розчини, мукорегулятори. Хворим досліджуваної, першої групи, окрім стандартного лікування, було застосовано нову методику лікування. В ході хірургічного втручання після завершення формування співустя та корекції внутрішньоносових структур у фронтальний синус через лобно-носову канюлю власної конструкції ендоназально вводили гель гіалуронат натрію об'ємом 5 мл. Згідно регламенту, на 5 добу дослідження введення препарату в лобний синус повторюють. Уведення гелю повинно проводити повільно, слідкуючи, щоб він проходив вільно, не викликаючи підвищення тиску у фронтальному синусі.

Ефективність запропонованого комплексного методу лікування визначали на основі аналізу суб'єктивних та об'єктивних критеріїв, котрі досліджувались до операції, на 3, 5, 7 та 10 добу після ендоназального хірургічного втручання.

Серед багатьох суб'єктивних симптомів ми досліддили найбільш характерні для даної нозології, до яких ми віднесли: закладеність носа та головний біль. За допомогою простої шкали, що складалась з 4-х балів, пацієнти відмічали ступінь вираженості цих симптомів за весь період спостереження:

– 0 – відсутні

– 1 – наявність симптомів, які майже не впливають на якість життя

– 2 – помірні (наявні симптоми, які впливають на якість життя)

– 3 – виражені (симптоми не дають змоги займатися повсякденними справами)

Об'єктивну оцінку проводили за допомогою оптичної риноскопії в ті ж строки, що й суб'єктивну. До об'єктивних симптомів ми віднесли 2 характерні ознаки: 1 – набряк слизової оболонки порожнини носа, та 2 – наявність в'язкого слизового відокремлюваного в носових ходах. Ступінь вираженості симптомів визначали також за допомогою системи балів: 0 – ознаки відсутні; 1 – помірні, 2 – виражені, 3 – різко виражені.

Результати та їх обговорення

Усього нами було обстежено 36 пацієнтів, серед яких 23 склали першу, досліджувану, та 13 – другу, контрольну групу. Їх розподіл за віком та статтю представлено у Таблиці 1.

Таблиця. 1
Розподіл пацієнтів за віком та статтю

Вік	Усього:		Усього по групах:		Чоловіки		Жінки	
	Абс.	%	1 група	2 група	Абс.	%	Абс.	%
18-25	13	36,1	9	4	9	42,9	4	26,7
26-35	5	13,9	3	2	0	0	5	33,3
36-45	7	19,4	4	3	4	19	3	20
45-65	11	30,6	7	4	8	38,1	3	20
Всього	36	100,0	23,0	13,0	21,0	58,3	15,0	41,7

Середній вік пацієнтів склав 36,7 років.

В більшості випадків фронтит сполучався із запаленням інших навколоносових пазух (полісинусит) та з різного роду морфологічними порушеннями ВНС, які порушували носове дихання та вентиляцію навколоносових пазух і потребували хірургічного втручання. В таких випадках однією фронтотомією не обмежувались, а проводили синусотомії, відповідно ураженням навколоносовим пазухам, та функціональну корекцію ВНС. Найбільш часто зустрічались такі порушення внутрішньоносових структур, як викривлення переділочки носа, наявність *Concha bullosa*, *Bulla ethmoidalis*, гіперпневматизованої *Agger Nasi*, поліпозні (запальні) зміни лобної кишені. Такі зміни частіше спостерігались не ізольовано, а у різних співвідношеннях і з

різним ступенем вираженості клінічного прояву.

Слід зазначити, що ізольовані форми фронтиту становили 10 випадків (27,78%) серед пацієнтів обох клінічних груп, серед яких лише у 3 пацієнтів (8,33%) ізольований фронтит не супроводжувався візуально визначеними змінами ВНС.

В залежності від давності захворювання, структура патологічного процесу мала свої особливості.

Так, у пацієнтів із тривалістю фронтиту до 1 року, полісинусит відмічено в 58,33%, а при його тривалості більше 5 років – у 85,71%. При цьому достовірної різниці з боку стану ВНС у пацієнтів з різною тривалістю захворювання в нашому дослідженні не відмічено.

Структура хірургічних втручань пацієнтів обох клінічних груп представлена в таблиці 2.

Таблиця 2.
Співвідношення видів хірургічних втручань у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп:

Група дослідж.	Полісинусотомія		Корекція ВНС		Фронтотомія		ПСТ+Кор.ВНС	
	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%
1 група	18	78,26	18	78,26	2	8,70	15	65,22
2 група	11	84,62	10	76,92	1	7,69	9	69,23

Слід зазначити, що коли ми говоримо про фронтотомію стосовно ізольованої форми хронічного фронтиту, йдеться про запальний процес лише одного синусу: фронтального. Само ж ендоназальне хірургічне втручання обов'язково супроводжується технічною етмоїдотомією 2 – 5 клітин ґратчастого лабіринту, що необхідно для забезпечення адекватної вентиляції та дренажу фронтального синусу у майбутньому.

Дані, наведені у таблицях 1 та 2, показують, що обидві клінічні групи за віком, статтю, тривалістю захворювання та розповсюдженістю патологічного процесу є статистично однорідними ($P > 0,05$).

Пацієнти обох клінічних груп починаючи з третьої доби післяопераційного періоду і до 10 доби відмічали покращення самопочуття, зменшення суб'єктивних симптомів, що підтверджувалось даними як суб'єктивного, так і об'єктивного досліджень. Починаючи з 5 доби у пацієнтів основної групи середнє значення вираженості оцінюваних ознак було менше у порівнянні з контрольною. При наявності оперованих аномалій ВНС період відновлення ставав більш тривалим.

Результати дослідження суб'єктивних симптомів у пацієнтів першої та другої груп представлені на Рис. 1.

Аналіз дослідження суб'єктивних симптомів показав, що на 3 добу у пацієнтів обох груп відмічається помірне погіршення стану носового дихання, що можна пояснити реактивними явища-

ми, пов'язаними з травмуванням ВНС при проведенні хірургічного втручання. Але вже з 5 доби спостереження у пацієнтів 1-ї, досліджуваної групи, яким в комплексному лікуванні в пазуху вводили гель гіалуронат натрію, стан носового дихання достовірно змінювався в бік покращення від пацієнтів контрольної групи ($P < 0,05$). Стосовно параметру «головний біль» достовірної різниці між пацієнтами обох груп ми не отримали ($P > 0,05$).

Динаміка об'єктивних показників стану порожнини носа представлена на Рис.2.

На 3 добу дослідження у пацієнтів обох клінічних груп спостерігалось достовірне ($P > 0,05$) збільшення набряку порожнини носа, що корелює з утрудненням носового дихання у цих пацієнтів. Але з 5 доби спостерігається значуще зменшення набряку у пацієнтів 1-ї групи, котре і на 7, і на 10 добу достовірно відрізняється від контрольної групи.

Стосовно показника виділеного з порожнини носа, то його кількість достовірно відрізнялась від показника контрольної групи на 3, 5 та 7 добу післяопераційного періоду. На 10 добу цей показник у пацієнтів обох груп достовірно не відрізнявся.

У жодного з досліджуваних пацієнтів ми не спостерігали побічних негативних реакцій, пов'язаних із застосуванням гелю гіалуронат натрію.

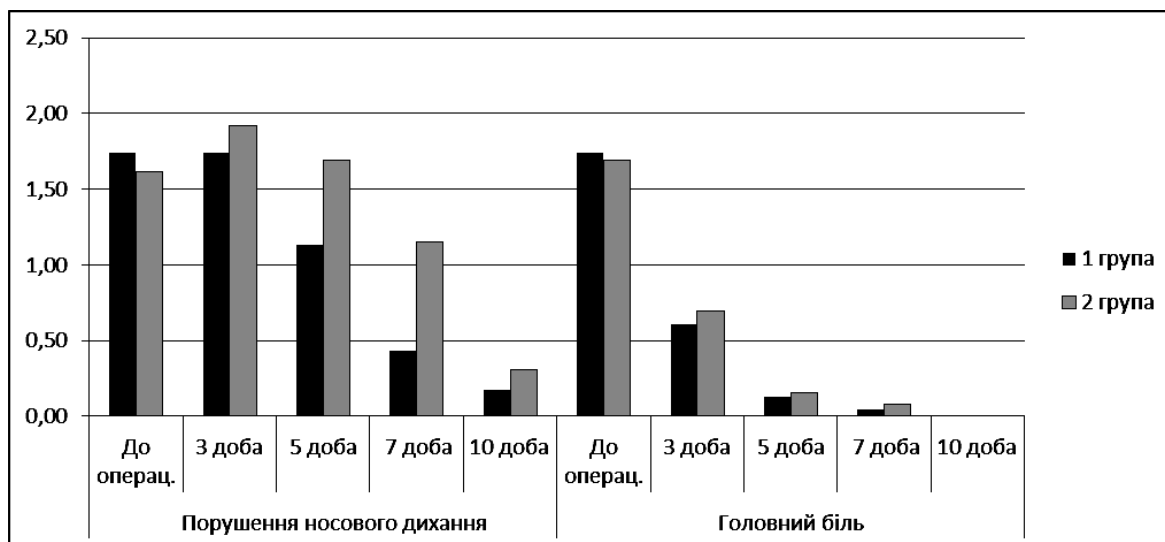


Рис. 1. Динаміка суб'єктивних змін у пацієнтів досліджуваної (1-ї) та контрольної (2-ї) груп.

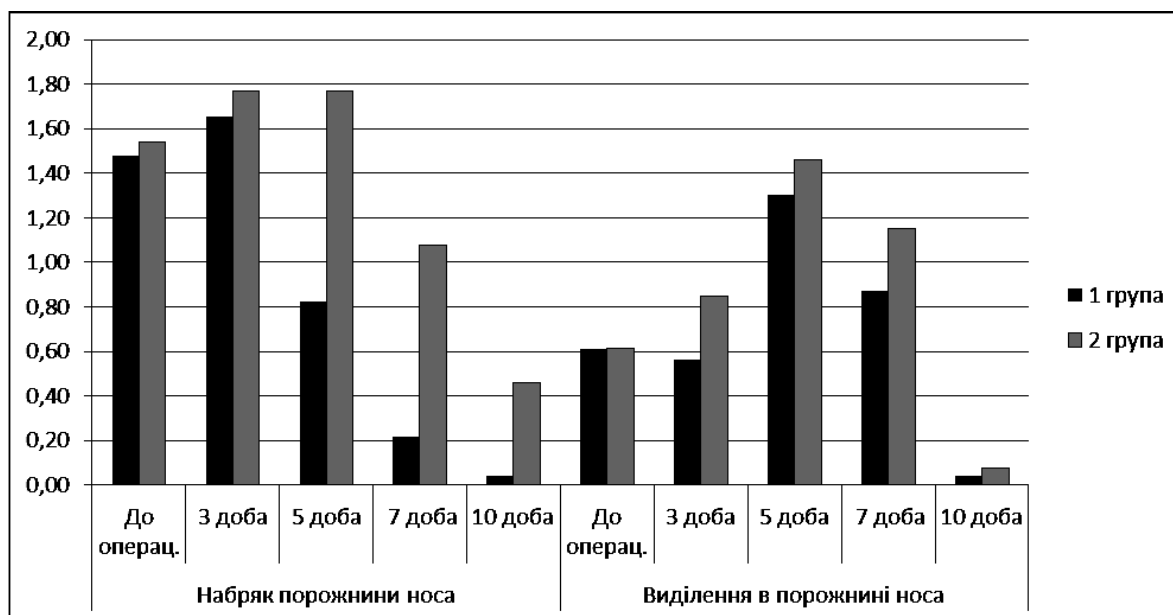


Рис. 2. Динаміка об'єктивного спостереження у пацієнтів досліджуваної (1-ї) та контрольної (2-ї) груп.

Висновки:

1. Хронічні форми фронтитів в більшості випадків (80,56 %) зустрічаються у вигляді полісинуситів і поєднуються з різними порушеннями внутрішньоносових структур (77,78%), що вимагає від ринохірурга симультантного хірургічного підходу.

2. Застосування гелю гіалуронат натрію у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічною формою фронтиту дозволяє досягти більш вираженої позитивної динаміки основних симптомів хронічного запалення слизової оболонки навіколоносових пазух.

3. На підставі результатів проведених досліджень можна рекомендувати застосування гелю гіалуронат натрію для фармакотерапії інтраопераційно та в післяопераційному періоді пацієнтам, які перенесли ринохірургічні втручання, як

ефективний протизапальний засіб.

Література

- Волков А.Г. Определение тяжести течения односторонних неосложненных экссудативных фронтитов / А.Г.Волков., И.В.Стагниева // Вести. оториноларингологии: Матер. V Всерос. конф. оториноларингологов. - 2006. - №5. - С. 202-203.
- Гарюк Г.И. Дискуссионные аспекты орбитальных осложнений параназальных синуситов / Г.И.Гарюк [и др.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 2010. - №5. - С. 24-25.
- Завалий М.А. Морфологические изменения в слизистой оболочке у больных хроническим гнойным риносинуситом / М.А. Завалий // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 2014. - № 4. - С. 21-27.
- Захарова Г.П. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей / Г.П.Захарова, Ю.К. Янов, В.В. Шабалин - СПб.: Диалог, 2010. - 360 с.
- Лопатин А.С. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения / А.С.Лопатин, В.М.Свиштушкин // Клин. рекомендации. - М.: Медицинское информационное агентство, 2011.-72 с.
- Пальчун В.Т. Предупредить хронизацию и осложнения острого воспаления ЛОР-органов / В.Т. Пальчун // Вестн. оториноларингологии. - 2009. - № 2. - С. 4-6.
- Смагина Т.В. Серратиопептидаза в фармакотерапии послеоперационного периода у пациентов, перенесших ринохирурги-

- ческие вмешательства / Т.В.Смагина, И.С.Зарицкая // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. - 2013. - №6. - С.88-93.
8. Соколова О.Г. Фармакотерапия пациентов после операций на полости носа / О.Г.Соколова (Школа клинициста) // Мед. вестн.: Рос. врачебная газета. - 2012. - N 34 (7 декабря). - С. 14-15.
 9. Al-Khateeb T.H. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars / T.H.Al-Khateeb, Y.Nusair // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. - 2008. - V.37(3). - P. 264-268.
 10. Joshi K.K. Anti-inflammatory effect of the serratiopeptidase-rational or fashionable: a study in rat paw oedema model induced by the carrageenan / K.K.Joshi, R.P. Nerurkar // Indian J. Physiol. Pharmacol. - 2012. - V.56(4). - P. 367-374.
 11. Stammberger H.R., Kennedy D.W., Bolger W.E., et al. Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature / H.R.Stammberger, D.W.Kennedy, W.E.Bolger [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. (Suppl.). - 1995.- Suppl. 167 - Vol. 104. - №10., Pt 2.- P. 7-16.
 4. Zaharova G.P. Mukocilyarnaja sistema verhnih dyhatel'nyh putej / G.P.Zaharova, Ju.K. Janov, V.V. Shabalyn - SPb.: Dyalog, 2010. - 360 s.
 5. Lopatyn A.S. Ostryj rynosynusyt: etyologija, patogenez, dyagnostyka u pryncypy lechenja / A.S.Lopatyn, V.M.Svystushkyn // Klyn. rekomendacyi. - M.: Medycynskoe ynfarmacyonnoe agentstvo, 2011.-72 s.
 6. Pal'chun V.T. Predupredyt' hronyzacyju y os-lozhnenja ostrogo vospaljenja LOR-organov / V.T. Pal'chun // Vestn. otorynolaryngology. - 2009. - № 2. - S. 4-6.
 7. Smagyna T.V. Serratyopeptydaza v farmakoterapyi posleoperacyonnogo peryoda u pacyentov, perenessyh rynyhurygicheskye vmeshatel'stva / T.V.Smagyna, Y.S.Zaryckaja // Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. - 2013. - №6. - S.88-93.
 8. Sokolova O.G. Farmakoterapija pacyentov posle operacyj na polosty nosa / O.G.Sokolova (Shkola klynycysta) // Med. vestn.: Ros. vrachebnaja gazeta. - 2012. - N 34 (7 dekabrja). - S. 14-15.
 9. Al-Khateeb T.H. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars / T.H.Al-Khateeb, Y.Nusair // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. - 2008. - V.37(3). - P. 264-268.
 10. Joshi K.K. Anti-inflammatory effect of the serratiopeptidase-rational or fashionable: a study in rat paw oedema model induced by the carrageenan / K.K.Joshi, R.P. Nerurkar // Indian J. Physiol. Pharmacol. - 2012. - V.56(4). - P. 367-374.
 11. Stammberger H.R., Kennedy D.W., Bolger W.E., et al. Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature / H.R.Stammberger, D.W.Kennedy, W.E.Bolger [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. (Suppl.). - 1995.- Suppl. 167 - Vol. 104. - №10., Pt 2.- R. 7-16.

Rereferces

1. Volkov A.G. Opredelenye tjazhesty techenja odносторонnyh neoslozhnennyh eksudativnyh frontytov / A.G.Volkov, Y.V.Stagnyeva // Vesty. otorynolaryngology: Mater. V Vseros. konf. otorynolaryngologov. - 2006. - №5. - S. 202-203.
2. Garjuk G.Y. Dyskussionnye aspekty orbytal'nyh oslozhnenij paranazal'nyh synusytov / G.Y.Garjuk [y dr.] // Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. - 2010. - №5. - S. 24-25.
3. Zavalij M.A. Morfoloicheskye yzmenenja v slyzisty obolochke u bol'nyh hronichesky gnojny rynosynusytom / M.A. Zavalij // Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. - 2014. - № 4. - S. 21-27.

Реферат

ПУТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОНАЗАЛЬНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ФРОНТОТОМИИ

Лобурец А.В.

Ключевые слова: хронический фронтит, фронтотомия, синусотомия, гель гиалуронат натрия.

При проведении эндоназального хирургического вмешательства происходит нарушение целостности слизистой оболочки, конфигурации внутриносовых структур. Поэтому на этапе раннего послеоперационного периода важным является достижение полноценной эпителизации слизистой оболочки с восстановлением функционирования мукоцилиарной транспортной системы, дренажа и вентиляции синусов, носового дыхания. Цель исследования: повысить клиническую эффективность течения послеоперационного периода у пациентов, перенесших эндоскопическую эндоназальную фронтотомию с применением в комплексной терапии геля гиалуронат натрия. Обследовано 36 пациентов, среди которых 23 составили исследуемую, и 13 - контрольную группу. Всем пациентам выполнено оперативное вмешательство на лобной пазухе по методике Draf 2. После формирования соустья во фронтальный синус эндоназально вводили гель гиалуронат натрия объемом 5 мл. На 5 сутки исследования - повторное введение препарата. Выводы. 1. Хронические формы фронтитов в 80,56% проявляются в виде полисинусита и сочетаются с нарушениями внутриносовых структур в 77,78%. 2. Применение геля гиалуронат натрия в комплексном лечении пациентов с хронической формой фронтита позволяет достичь более выраженной положительной динамики основных симптомов хронического синусита. 3. Результаты исследования позволяют рекомендовать применение геля гиалуронат натрия интраоперационно и в послеоперационном периоде пациентам, которые перенесли ринохирургические вмешательства.

Summary

APPROACHES IN REHABILITATION OF PATIENTS AFTER ENDONASAL FUNCTIONAL FRONTOTOMY

Loburets A. V.

Key words: chronic frontitis, frontotomy, sinusotomy, sodium hyaluronate gel.

Endonasal surgeries usually imply disturbances of mucous membrane integrity and configuration of intranasal structures. Therefore, at the stage of early postoperative period, it is important to achieve complete epithelialization of the mucous membrane and recovering of proper functioning of mucociliary transport system, drainage and ventilation of the sinuses, and nasal breathing. Objective: to improve the clinical efficacy of postoperative period in patients who passed through endoscopic endonasal frontotomy with application of sodium hyaluronate gel as a part of integrated therapy. The study involved 36 patients, 23 of whom made up a test group, and 13 individuals made up control group. All the patients underwent surgery on the frontal sinus as described in Draf 2. When the fistulas in the frontal sinus had been formed, sodium hyaluronate gel 5 ml was injected endonasally. On the 5th day of study we performed re-introduction of the drug. Conclusions: 1. Chronic forms of sinusitis in 80.56% appear as polysinusitis and are associated with impairment of intranasal structures in 77.78%. 2. Application of sodium hyaluronate gel in the combination therapy of patients with chronic sinusitis enables to achieve more expressed positive dynamics in the main symptoms of chronic sinusitis. 3. The results of the study allow us to recommend sodium hyaluronate gel in intraoperative and postoperative period for patients who underwent rhinosurgical intervention.

УДК [577.21:616.5-002]-053.3/.5

Ляховська Н.В., Шликова О.А., Ляховський В.І.

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ БІЛКА КЛІТИН КЛАРА (СС 16) НА ПЕРЕБІГ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДОРΟΣЛИХ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Бронхіальна астма (БА) є поширеним захворюванням, на етіологію якого впливає багато факторів. Визначено ряд генів, які асоціюються з розвитком БА, в тому числі ген білка клітин Клара. Проте, до цього часу немає чіткого уявлення про роль кожного гена, взаємодію поліморфних генів та їх вплив на імунну відповідь в патогенезі БА. Метою нашої роботи було вивчити вплив поліморфізму гену білку клітин Клара (A38G), питомою вагою 16 кДа, (СС16) на перебіг БА. Під нашим спостереженням протягом 5 років знаходились 45 осіб, хворих на БА. При аналізі частоти поліморфізму гена СС16, що у осіб, що входили до групи контролю мутантний генотип GG не був виявлений, частота гетерозиготного генотипу AG склала 13% (6 осіб), частота гомозиготного генотипу AA становила 86,9% (40 осіб). У хворих на БА відповідні дані були такими: GG у 6,52% хворих (3 осіб), AG – 28,9% (13 осіб), генотип AA – 64,4% (29 осіб), тобто між частотами генотипів у групі контролю та у хворих на БА відмічається достовірна різниця ($p = 0,019$). У носіїв поліморфної алелі G клінічними особливостями були: прояви atopічного дерматиту, грибової сенсibiliзації, частіше використання ІГКС, тяжчий перебіг БА, хронічний обструктивний бронхіт.

Ключові слова: бронхіальна астма, поліморфізм, білок клітин Клара.

Бронхіальна астма (БА) є поширеним захворюванням, на етіологію якого має вплив чимало факторів. Зростання розповсюдженості цієї патології сприяють сучасний урбанізований стиль життя, вплив несприятливих умов довкілля, інфекції, пасивне паління та багато інших. Останнім часом широко вивчаються асоціації ряду генів з процесом розвитку БА, список генів-кандидатів постійно розширюється [1]. До цього часу немає чіткого уявлення про роль кожного гена, взаємодію поліморфних генів та їх вплив на імунну відповідь в патогенезі БА.

Білок клітин Клара є важливим ендogenous регулятором, котрий модулює запальні реакції в тканині легень. Цей білок належить до родини секретоглобінів і продукується невідчастими клітинами бронхіол. Білок клітин Клара (Clara Cell Protein) має декілька офіційних назв (СС16, СС10, утероглобін, сечовий білок 1, утероглобулін або секреторний білок клітин Клара), які пов'язані з молекулярною масою або місцем продукції. Досліджено, що білок клітин Клара здатен інгібувати фосфоліпазу А2. Вивчення участі СС 16 в імунологічній відповіді дозволило зробити висновки [2], що цей білок здатен впливати на баланс між Th1/Th2.

Ген, що кодує СС16 довжиною в 5 кб і складається з 550-ВР 5'- нетранслюючої ділянки (5'UTR) та з 3 екзонів [3]. Основним, але недостатньо вивченим на сьогоднішній день поліморфізмом гену СС16 є заміна аденіна на гуанін в позиції 38 (A38G) по направлення вниз від початку транскрипції [4].

При вивченні СС16, як можливу мішень для лікарських засобів відмічено, що поліморфізм G38A гену СС16 може характеризувати зниження чутливості до прийому стероїдів [5].

Мета дослідження

Метою нашої роботи було вивчити вплив поліморфізму гену білку клітин Клара (A38G), питомою вагою 16 кДа, (СС16) на перебіг БА.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 45 дорослих хворих на БА на базі алергологічного і пульмонологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні. Діагноз та ступінь тяжкості встановлено відповідно до затверджених критеріїв (наказ МОЗ України №767 та міжнародні рекомендації GINA, 2014). Анамнестичні дані зібрані шляхом анкетування з використанням спеціального опитувальника. Усім пацієнтам з БА були проведені загальноклінічне лабораторне, інструментальне та алергологічне обстеження. Наявність сенсibiliзації до алергенів діагностовано шляхом проведення шкірного тестування (прик-тест) з основними аероалергенами (побутовими, пилковими, епідермальними, грибовими) і харчовими алергенами (ТОВ «Імунолог», м. Вінниця). Обстеження проводили за умови відсутності у пацієнта загострення основного чи супутніх хронічних захворювань, гострих інтеркурентних інфекцій та тяжкої супутньої патології, яка б могла вплинути на результати дослідження. В якості групи контролю досліджувались зразки ДНК 46 практично здорових осіб, без алергологічного анамнезу з бази НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Виділення геномної ДНК здійснювали методом фенол-хлороформної екстракції [6]. Поліморфну ділянку гена СС16 ампліфікували за допомогою методу ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технология», Росія) з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів СС16; для ідентифікації алелей проводили рестрикційний аналіз ампліконів при 37°C протягом 12 годин з використанням ендонуклеази рестрикції AspS9 I (НПО «СибЭнзим», Росія). Математичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc). Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомо-

гою критерію χ^2 . Для оцінки достовірності відмінностей між групами використовували точний двосторонній критерій Фішера (для малих груп). Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Під нашим спостереженням протягом 5 років були 45 осіб хворих на БА. При первинному обстеженні (2010-2011 рр.) була проаналізована частота поліморфних варіантів генів CC 16 серед хворих на БА та у групі популяційного контролю. У зразках ДНК 46 осіб, що входили до групи контролю, мутантний генотип GG не був виявлений, частота гетерозиготного генотипу AG склала 13% (6 осіб), частота гомозиготного генотипу AA становила 86,9% (40 осіб). У хворих на БА відповідні дані були такими: GG у 6,52% хворих (3 осіб), AG – 28,9% (13 осіб), генотип AA – 64,4% (29 осіб), тобто між частотами генотипів у групі контролю та у хворих на БА відмічається достовірна різниця ($p = 0,019$). При розгляді клінічних особливостей відмічено, що в групі з інтермітуючим перебігом БА 1 хворий мав генотип AG, 2 - GG; з легким

перебігом – 8 осіб мали генотип AG; з перебігом середньої тяжкості 4 обстежених – AG, 1- GG. Середня тривалість захворювання на момент первинного обстеження склала 6,5 роки. Спадкова схильність до виникнення БА відмічена у 70%. Переважна більшість осіб мали сенсibilізацію до двох і більше алергенів, особливістю цих хворих була гіперчутливість до грибкових алергенів (найчастіше до групи *Aspergillus*), так в групі з гетерозиготою гену CC16 вказані прояви були у 6 осіб, з мутантною гомозиготою у 2 осіб, що є статистично достовірно при порівнянні з генотипом AA гену CC16 (табл.1). Серед супутньої патології звертає на себе увагу достовірна різниця за точним методом Фішера по кількості осіб, що мають прояви atopічного дерматиту (табл.1) при порівнянні груп з поліморфізмом гену CC 16. Так, серед носіїв генотипу GG 2 особи, що мають інтермітуючий перебіг хворіють на atopічний дерматит, серед носіїв генотипу AG - 4 особи. Насправді, вплив поліморфізму генів епітеліальних клітин легень (CC16) на ушкодження шкіри носить в літературних джерелах суперечливий характер.

Табл.1
Клінічні особливості перебігу БА в залежності від поліморфізму гену CC16

Наявність ознаки		Хворі на БА носії генотипу AA гену CC16, (n=29)	Хворі на БА носії алелю G гену CC16, (n=16)	p [*]
Мають прояви atopічного дерматиту	так ні	4 24	6 10	0,04
Частіше користуються ІГКС	так ні	3 26	9 7	0,02
Прояви грибкової сенсibilізації	так ні	3 26	8 8	0,03
		Хворі на БА носії генотипу AA гену CC16, (n=24)	Хворі на БА носії алелю G гену CC16, (n=16)	p [*]
Тяжкий перебіг БА	так ні	2 22	7 9	0,045
Хронічний обструктивний бронхіт	так ні	1 23	6 10	0,032

Під час перших оглядів проводилось аналізування лікарських засобів, що приймали хворі, яке показало, що особи, які були носіями генотипу AG або GG гену CC 16 частіше використовували інгаляційні глюкокортикостероїдні (ІГКС) препарати (табл.1). Це можна пояснити де в чому схожою дією на молекулярному рівні білків клітин Клара та глюкокортикоїдів. Відомо, що активація гена CC16 інгібує функцію ядерного фактору - $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) шляхом подавлення фосфорилування I κ B- β в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, що в свою чергу призводить до зменшення запалення в легеневій тканині [7]. Глюкокортикостероїди, як і білки клітин Клара подавляють активність фосфоліпази A2, що призводить до гальмування утворення ряду медіаторів запалення – простагландинів, лейкотриєнів та інших. Можливо, прийом стероїдних препаратів виконує, як би замісну функцію білків клітин Клара, що дозволяє хворим з генетичним поліморфізмом CC16 досягати стану ремісії. Отже, світові рекомендації, щодо профілактичного прийому ІГКС є важливою необхідністю для хворих на БА, особливо з поліморфізмом гену CC16. Незважаючи на частіший прийом

ІГКС, при повторному огляді (2015-2016), з'ясувалося що у 7 осіб, що у носіїв поліморфного алелю G (табл.1) відмічався тяжкий перебіг БА (кількість госпіталізацій, тривалість та частота загострень, показники зовнішнього дихання). Тоді як у групі носіїв генотипу AA (в яку ввійшли 24 попередньо обстежених особи) лише у 2 відмічались дані ознаки ($p = 0,045$). Також нашу увагу привернув той факт, що у 6 осіб носіїв алелю G (табл.1) в останній час був встановлений діагноз хронічного обструктивного бронхіту. З цих хворих двоє з генотипом GG первинно мали інтермітуючий перебіг, 1 з генотипом GG та 3 з генотипом AG – перебіг середньої тяжкості. У носіїв генотипу AA був лише 1 пацієнт з хронічним обструктивним бронхітом.

Висновок

У хворих на БА, котрі є носіями поліморфної алелю G гену CC16 відмічається несприятливий перебіг бронхолегеневих захворювань.

Література

1. Фрейдин М.Б. Генетика atopії: современное состояние / М.Б. Фрейдин, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова [и др.] // Вестник ВО-Гис. – 2006. – Том 10, №3. – С. 492–503.

2. Sengler C. Clara cell protein 16 (CC16) gene polymorphism influences the degree of airway responsiveness in asthmatic children / C. Sengler, A. Heinzmann, S.P. Jerkic // J. Allergy Clin. Immunol. - 2003. - V. 111. №3. - P. 515-519.
3. Hay J.C. Human CC10 gene expression in airway epithelium and subchromosomal locus suggest linkage to airway disease / J.C. Hay, C. Danel, C.S. Chu [et al.] // Am J Physiol. - 1995. - V. 268. - P. 565-575.
4. Laing I. CC16: the A38G polymorphism is associated with airway responsiveness at one month and asthma at 6 years in children unselected for asthma / I. Laing, E. Eber, C. Hayden [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. - 1998. - V. 157. - P. 857.
5. Chen L.C. Evaluation of a common variant of the gene encoding clara cell 10 kd protein (CC10) as a candidate determinant for asthma severity and steroid responsiveness among Chinese children / L.C. Chen, H.M. Tseng, C.J. Wu [et al.] // J Asthma. - 2012. - V. 49(7). - P. 665-672.
6. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. / за ред. проф. Кайдашева І.П. - Полтава : Полімет, 2003. - 320 с.
7. Laing A. A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma / A. Laing // J. Med. Genet. - 1998. - №35. - P. 463-467.

References

1. Frejdin M.B. Genetika atopii: sovremennoe sostojanie / M.B. Frejdin, E. Ju. Bragina, L.M. Ogorodova [i dr.] // Vestnik VOGiS. - 2006. - Tom 10, №3. - S. 492-503.
2. Sengler C. Clara cell protein 16 (CC16) gene polymorphism influences the degree of airway responsiveness in asthmatic children / C. Sengler, A. Heinzmann, S.P. Jerkic // J. Allergy Clin. Immunol. - 2003. - V. 111. №3. - P. 515-519.
3. Hay J.C. Human CC10 gene expression in airway epithelium and subchromosomal locus suggest linkage to airway disease / J.C. Hay, C. Danel, C.S. Chu [et al.] // Am J Physiol. - 1995. - V. 268. - P. 565-575.
4. Laing I. CC16: the A38G polymorphism is associated with airway responsiveness at one month and asthma at 6 years in children unselected for asthma / I. Laing, E. Eber, C. Hayden [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. - 1998. - V. 157. - P. 857.
5. Chen L.C. Evaluation of a common variant of the gene encoding clara cell 10 kd protein (CC10) as a candidate determinant for asthma severity and steroid responsiveness among Chinese children / L.C. Chen, H.M. Tseng, C.J. Wu [et al.] // J Asthma. - 2012. - V. 49(7). - P. 665-672.
6. Metodi klinichnih ta eksperimental'nih doslidzhen' v medicini. / za red. prof. Kajdasheva I.P. - Poltava : Polimet, 2003. - 320 s.
7. Laing A. A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma / A. Laing // J. Med. Genet. - 1998. - №35. - P. 463-467.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА КЛЕТКИ КЛАРА (СС 16) НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВЗРОСЛЫХ
Ляховская Н.В., Шлыкова О.А., Ляховский В.И.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфизм, белок клетки Клара.

Бронхиальная астма (БА) является распространенным заболеванием, на этиологию которого влияет много факторов. Определен ряд генов, которые ассоциируются с развитием БА, в том числе, ген белка клетки Клара. Однако до сих пор нет четкого представления о роли каждого гена, взаимодействии полиморфных генов и их влиянии на иммунный ответ в патогенезе БА. Целью нашей работы было изучить влияние полиморфизма гена белка клетки Клара (A38G), удельным весом 16 кДа, (СС16) на течение БА. Под нашим наблюдением в течение 5 лет находились 45 человек, больных БА. При анализе частоты полиморфизма гена СС16 у лиц, входивших в группу контроля, мутантный генотип GG не был обнаружен, частота гетерозиготного генотипа AG составила 13% (6 человек), частота гомозиготного генотипа AA составила 86,9% (40 человек). У больных БА соответствующие данные были следующими: GG в 6,52% больных (3 человека), AG - 28,9% (13 человек), генотип AA - 64,4% (29 человек), то есть между частотами генотипов в группе контроля и у больных БА отмечается достоверная разница ($p = 0,019$). У носителей полиморфной аллели G клиническими особенностями были: проявления atopического дерматита, грибковой сенсибилизации, частое использование ИГКС, тяжелое течение БА, хронический обструктивный бронхит.

Summary

INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF CLARA CELL PROTEIN ON DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

Lyakhovska N. V., Shlykova O. A., Lyakhovskiy V. I.

Key words: bronchial asthma, polymorphism, protein Clara cells.

Bronchial asthma (BA) is a common disease, whose aetiology is influenced by many factors. There has been identified a number of genes associated with the development of asthma, including protein gene Clara cells. However, there is still no clear picture of the role of each gene, the interaction of polymorphic genes and their effect on the immune response in the pathogenesis of asthma. The aim of our study was to examine the effect of the protein gene polymorphism Clara cells (A38G) specific weight of 16 kDa (SS16) for BA. 45 patients with asthma were under our observation for 5 years. The analysis of the frequency of the gene polymorphism SS16 in the persons of control group did not reveal a mutant genotype GG, the occurrence rate of heterozygous genotype AG made up 13% (6 people), the occurrence rate of the homozygous genotype AA was 86.9% (40 people). The patients with asthma demonstrated the following data: GG was in 6.52% of patients (3 people), AG was detected in 28.9% (13 people), and genotype AA was in 64.4% (29 people), i.e. there was a significant difference ($p = 0.019$) in the occurrence rate between the genotypes in the control group control and test group. The carriers of G alleles of polymorphic clinical features manifested atopical dermatitis, fungal sensitization, and frequent use of inhaled corticosteroids, severe asthma, and chronic obstructive bronchitis.

УДК 616.517-092-06:616.12-008.331.1

Макурина Г.И.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПСОРИАЗА ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Целью исследования было изучить взаимосвязь между различными патогенетическими звеньями и клиническими проявлениями псориаза у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией. Результаты данного исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 53 пациентами с ПС (27 из которых имели сопутствующую ГБ II стадии) и 49 больными ГБ II стадии. Патологический апоптоз играет важную роль в патогенезе развития псориаза и гипертонической болезни. Эпидермальные кератиноциты кожи запрограммировано подвергаются спонтанной гибели, которая прогрессирует от базального слоя эпидермиса, приводя к образованию рогового слоя кожи. Эти клетки экспрессируют все известные каспазы и могут быть активированы лигандами семейства TNF каспаза-зависимым образом. Активация этого каспаз-опосредованного процесса гибели клеток, по-видимому, способствует патологическому повреждению эпидермиса. Проведенный анализ результатов непрямого твердофазного иммуноферментного анализа сыворотки крови больных свидетельствовал о прогрессивном нарастании экспрессии исследуемого маркера апоптоза каспазы-8 у пациентов с сочетанной патологией ПС+ГБ. Продукция TNF- α , IL-1 α , IL-6 также увеличивается более значимо при таком коморбидном состоянии, как псориазическая болезнь и ГБ. IL-1 и IL-6 – важные медиаторы иницирования и поддержания воспалительного процесса при псориазе и представляют собой привлекательную терапевтическую мишень, а ФНО-альфа-специфические антагонисты, которые ингибируют эффекты TNF- α и используются в некоторых терапевтических схемах, имеют выраженный положительный терапевтический эффект в отношении ПС, который патогенетически обосновывается полученными нами результатами исследования. Согласно проведенной процедуре иерархического кластерного анализа, можно отметить, что у больных с ПС на фоне ГБ между параметрами, отражающими активность апоптоза, ангиогенных факторов роста и эндотелиальной дисфункции/нитрозативного стресса, а также выраженностью иммуно-воспалительных реакций и патологии гемостаза, углеводного обмена, метаболизма триптофана и метионина, существует статистически значимая взаимосвязь, наиболее выраженная и значимая при коморбидности ГБ и псориаза.

Ключевые слова: апоптоз, каспаза-8, псориаз, цитокины, артериальная гипертензия.

Статья является фрагментом комплексной темы «Розробка методів терапії та профілактики рецидивів хронічних дерматозів та хвороб, що передаються статевим шляхом із урахуванням особливостей гомеостазу хворих та супутньої патології» (№ государственной регистрации 0113U000800) кафедры дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины факультета последипломного образования Запорожского государственного медицинского университета.

Доказано, что в норме в коже происходит активное взаимодействие между эпидермисом и циркулирующими Т-клетками. При псориазе (ПС) первично вовлекается в патологический процесс именно эпидермис, так как псориаз имеет мощную иммунопатологическую основу, кожа активно инфильтрируется иммунными клетками, которые продуцируют в большом количестве цитокины. Существует гипотеза, что поврежденная Т-клетками кожа вносит значительный вклад в развитие цитокинового воспаления первого типа (T1), которое иницирует и поддерживает гиперплазию кератиноцитов в пораженных участках кожи. Обратная транскрипция полимеразной цепной реакции цитокинов псориазической кожи обнаруживает мощный потенциал производства многих провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли ФНО- α , ФНО- β , трансформирующий фактор роста альфа и бета, колониестимулирующий фактор роста гранулоцитов и макрофагов в псориазических участках пораженной кожи [11].

IL-1 был первым из цитокинов, который обнаружен в коже и играет важную роль в реализации иммунного кожного ответа. IL-1 является важным

провоспалительным цитокином, который обладает рядом свойств и затрагивает почти все типы клеток. Это медиатор острой фазы воспаления активно индуцирует местные и системные реакции. Среди прочего, IL-1 индуцирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что необходимо для проникновения в ткани с активно протекающим воспалительным процессом и иммунокомпетентных клеток. Все биологические эффекты IL-1 опосредованы двумя IL-1 лигандами рецепторов IL-1 α и IL-1 β [6].

Изменения в уровнях IL-1 (IL-1 альфа, IL-1 бета, и его антагониста рецептора IL-1RA) влияют на дифференцировку кератиноцитов и связаны в естественных условиях с аномальными дифференцировками и гиперпролиферативными состояниями кератиноцитов при ПС. И про-IL-1 α , и про-IL-1 β присутствуют в норме в эпидермисе. Про-IL-1 α является активным, и предварительно про-ИЛ-1 α секретируется кератиноцитами в условиях клеточного стресса, в то время как про-ИЛ-1 β требует инфламасома-опосредованную обработку для активации своей деятельности. После того, как секретируется про-IL-1 α и про-IL-1 β , эти изоформы имеют аналогичные функции, действуя аутокринным методом, а также на оча-

говые фибробласты, эндотелий сосудов и лимфоцитов [3].

На клеточном уровне IL-1 регулирует экспрессию многих генов, которые участвуют в воспалительных и иммунных реакциях. Например, IL-1 увеличивает экспрессию межклеточной молекулы клеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул-1 адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) на эндотелиальных клетках, которые облегчают ввод лейкоцитов в местах воспаления. IL-1 и индуцирует экспрессию ферментов, которые играют важную роль в синтезе провоспалительных медиаторов, таких как оксид азота, простагландины и фактор активации тромбоцитов. IL-1 является триггером активации Т и В-лимфоцитов, что приводит к генерации многочисленных цитокинов, увеличению производства и расширению конкретных клонов Т-клеток и продуцируемых ими антител. Удивительно, но апоптоз и гены репарации ДНК подавляются IL-1. Многие исследователи отмечают, что антагонист рецептора интерлейкина-1, который блокирует IL-1, эффективен при лечении некоторых воспалительных заболеваний, таких как ПС [4].

Таким образом, IL-1, вероятно, будет важным медиатором в иницировании и поддержании воспалительного процесса при ПС и представляет собой привлекательную терапевтическую мишень. Исследования, посвященные оценке воздействия IL-1 на ингибирование клинических признаков псориаза очень важны и перспективны.

Одним из важных маркеров патогенеза ПС является фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Увеличение уровня ФНО- α при псориазе может быть спровоцировано различными типами клеток в коже, в том числе кератиноцитами, активированными Т-клетками, макрофагами, дендритными и клетками 4 типа. Способность ФНО- α атаковать различные клетки в коже, как полагают, связана с различными патогенетическими путями, включая индуцирование других воспалительных цитокинов, хемокинов, таких факторов роста, как молекулы эндотелиальной адгезии типа 5,6,7. Продукция ФНО- α увеличивается более значительно при таких коморбидных состояниях, как ПС и гипертоническая болезнь (ГБ) [8].

ФНО- α -специфические антагонисты, которые в настоящее время используются в клинической практике, ингибируют эффекты ФНО- α путем связывания непосредственно белка ФНО- α . В поврежденной псориатической коже ФНО- α активируется на пост-транскрипционном уровне с помощью механизмов, управляемых повышенным уровнем активированного MAPK протеинкиназы 2 (MK2).

Эпидермальные кератиноциты кожи запрограммировано подвергаются спонтанной гибели, которая прогрессирует от базального слоя эпидермиса, приводя к образованию рогового слоя кожи. Эти клетки экспрессируют все известные каспазы и могут быть активированы лигандами семейства ФНО каспаза-зависимым образом. Ак-

тивация этого каспаз-опосредованного процесса гибели клеток, по-видимому, способствует патологическому повреждению эпидермиса. Апоптотические каспазы также являются посредниками непатологических процессов гибели клеток, что вызывает ороговение. Ранние исследования показали, что активность каспазы-3 активируется в ороговевших клетках эпидермиса и эта активация необходима для запрограммированной смерти клеток, связанных с ороговением. В последующих исследованиях, однако, такая активация не была подтверждена, обработка каспазами-6 или -7 прослеживается и в дифференциации клеток эпидермиса. Более поздние данные указывают на роли каспазы-3 в контроле скорости дифференцировки кератиноцитов эпидермиса во время эмбрионального развития. Эта функция, однако, по-видимому, зависит от роли этого фермента в индукции клеточной смерти, без вовлечения протеолитической обработки. Убедительно доказано, что каспазы участвуют в процессе ороговения (каспаза-14), которая вполне избирательно экспрессируется и активируется для дифференциации и ороговения слоев эпидермиса и волосных фолликулов. Ее участие, однако, не происходит путем активации апоптоза и не требуется для самого ороговения, а необходимо для ассоциированных процессов, таких как гидратация кожи посредством протеолитического процессинга из свободных гигроскопических аминокислот [9].

Каспаза-8 известна, главным образом, за ее роль в качестве проксимальной каспазы в гибели клеток путем активирования рецепторов семейства ФНО / фактор роста нервов (*nerve growth factor* – *NGF*). Этот фермент не требуется для дифференциации ассоциированной гибели кератиноцитов эпидермиса. Тем не менее, его дефицит в этих клетках эпидермиса нарушает гомеостаз и запускает тяжелое воспаление кожи, связанное, как и при других воспалительных заболеваниях кожи, с aberrантным ростом эпидермиса и дифференциацией.

Генерация медиаторов воспаления в эпидермисе начинается еще до рождения и не зависит от адаптера белков для толл-подобных рецепторов (TLR), исключающих возможность того, что срабатывает включение или патоген-ассоциированных молекулярных моделей (PAMPs) или новых антигенов. Регуляторный фактор *Interferon regulatory factors3* (IRF-3) конститутивно активируется в патогенетическом цикле каспазы-8 эпидермиса и, соответственно, гены, которые избыточно экспрессируют этот фермент-дефицитный эпидермис, включают в себя IRF-3-зависимый механизм. Анализ экспрессии генов воспалительного каспаза-8-дефицитного эпидермиса показал, что его расположение в значительной степени локализовано супрабазально, и предполагается, что триггер для его активации связан с процессом дифференциации/ороговения. Кроме того, трансфекция (про-

цесс введения нуклеиновой кислоты в клетки эукариот невирусным методом) каспазы-8-дефицитных кератиноцитов с ДНК вызывает активацию этих генов более эффективно, чем каспаза-8-экспрессирующие клетки. Эти данные позволяют нам предположить, что некоторые эндогенные активаторы в ответ на чужеродные нуклеиновые кислоты генерируются в эпидермисе, возможно, в сочетании с процессом ороговения, что и усиливает хроническое воспаление кожи, вызванное дефицитом каспазы-8 в эпидермисе [7].

Цель исследования

Изучить взаимосвязь между различными патогенетическими звеньями и клиническими проявлениями псориаза у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

Объект и методы исследования

Результаты данного исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 53 пациентами с ПС, которые находились на лечении в стационаре КУ «Запорожский областной кожно-венерологический клинический диспансер» Запорожского областного совета, из них 27 человек страдают артериальной гипертензией. Пациенты, страдающие лишь ГБ II стадии (49 человек), были обследованы в кардиологическом отделении 7-й городской больницы Запорожья. Для достоверности результатов в исследование брали пациентов, у которых артериальная гипертензия была представлена только гипертонической болезнью (ГБ) II стадии с уровнем гипертензии 1-3 степени различного кардиоваскулярного риска, без адекватной систематической антигипертензивной терапии. У всех больных, по данным комплексного клиничко-анамнестического и инструментально-лабораторного обследования, отсутствовали данные, свидетельствующие о наличии хронических заболеваний почек или поражения почечных сосудов. Группы больных были сопоставимы по основным клиничко-демографическим данным.

Диагноз псориаза устанавливали согласно «Адаптований клінічній настанові» (2013) по диагностике и лечению псориаза. Диагноз гипертонической болезни устанавливали соответственно рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины (2013). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Таким образом, все пациенты были распределены на 3 группы: I группа – ПС+ГБ – 27 человек; II группа – пациенты с ПС – 26 человек и III группа – пациенты с ГБ – 49 человек. В I и II группах поражение кожи у большинства больных носило распространенный характер. Для оценки тяжести псориаза использовали индекс Psoriasis Area and Severity Index (PASI), который является объективной клинической системой для определения площади пораженной поверхности тела и

интенсивности основных симптомов дерматоза. При индексе PASI в пределах 10 устанавливается легкая степень, индекс PASI от 10 до 30 характеризует среднюю степень, индекс PASI больше или равен 30 – тяжелая степень псориаза.

Всем пациентам I и II групп проводили стандартное лечение в условиях дерматологического стационара: они получали дезинтоксикационную, гипосенсибилизирующую терапию, гепатопротекторы, седативные препараты, витамины, при тяжелых формах – цитостатики (метотрексат); физиотерапевтическое лечение; все больные получали топическую терапию. Больным I и III групп после обследования назначалась традиционная адекватная антигипертензивная терапия с персональным подбором лечения.

Определение IL-1 β (ИЛ-1 β), IL-1 α (ИЛ- α), ФНО- α , IL-6 (ИЛ-6), эндотелина-1, гомоцистеина, васкуло-эндотелиального фактора роста АВЭФР-А (VEGF-A), эндотелиального рецептора протеина С (ЭРП), каспазы-8, серотонина, нитротирозина, кортизола, инсулина в сыворотке крови проводили методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы BenderMedSystemsGmbH (Австрия), нитротирозина – с использованием набора фирмы Hycultbiotech (Нидерланды) согласно инструкций к наборам в условиях *in vitro*. Исследование проводили на базе иммунологического отдела Учебного медико-лабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета.

Для количественного определения содержания IL-1 β (ИЛ-1 β), IL-1 α (ИЛ-1 α), TNF- α (ФНО- α), IL-6 (ИЛ-6), ВЭФР-А (VEGF-A), Caspase-8 (каспазы-8) в образцах сыворотки крови использовали соответствующие стандартные кривые. Результаты количественного определения IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-6, VEGF-A выражались в пг/мл, а Caspase-8 – в нг/мл. Концентрация нитротирозина выражалась в нмоль/мл.

Сравнение групп по качественному признаку, а также при исследовании частот встречаемости показателей проводили при помощи критерия χ^2 с анализом таблиц сопряженности.

Одним из способов достижения поставленной нами цели и решения соответствующих заданий является кластеризация пространственных данных. Мишенью кластеризации было группирование несхожих объектов, поэтому для оценки насколько они схожи или различны, необходимо использовать некую единицу измерения (расстояние между двумя объектами). Объекты с меньшими расстояниями между собой больше похожи, чем объекты с большими расстояниями. Наиболее часто используемая мера сходства – евклидово расстояние, определяемое как

$$d_{ij} = \sqrt{\sum_{p=1}^k (x_{ip} - x_{jp})^2}$$

где d_{ij} – расстояние между объектами i и j ; x_{ip} – значение p -переменной для i -го объекта; x_{jp} –

значение p -переменной для j -го объекта; $p = 1$ до k – число переменных.

Финальным результатом вычисления евклидовых расстояний является матрица размерностью $n \times n$, где n – количество объектов. На пересечениях строк и столбцов и находится расстояние между объектами. Мы использовали метод кластеризации, позволяющий оптимизировать отображение пространственных данных – метод k -средних. Данный метод позволит сократить количество отображаемых пространственных объектов без потери данных, разбить на кластеры выборку пространственных данных единожды, обеспечить четкую кластеризацию. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

В I и II группах поражение кожи у $\frac{1}{3}$ больных носило ограниченный характер, у остальных – распространенный, при этом прогрессирующая стадия дерматоза установлена у 25 больных I группы (95,2%), что достоверно ($p < 0,05$) в 1,7 раза выше, чем у больных II группы – 16 (53,9%). Многократные рецидивы дерматоза в течение года отмечались у больных I группы в 2,8 раза чаще, чем во II группе (19 (73,1%) против 7 (25,9%); $p < 0,05$). Зимний тип псориаза установлен у 11 больных (40,7%) I группы (у 12 (46,2%) – II группы), летний – у 2 (7,5%) и 2 (7,6%), соответственно, недифференцированный – у 14 (51,8%) и 12 (46,2%).

Вульгарный псориаз (каплевидный, нумулярный, бляшечный, включая бляшечно-себорейный) диагностирован у 6 больных (22,2%) I группы и 17 (65,4%) – II группы, ладонно-подошвенный псориаз – у 1 пациента (3,8%) II группы, инверсный – у 1 пациента (3,9%) II группы. Диффузный псориаз отмечен у 2 пациентов (7,4%) I группы и 2 (7,7%) – II группы. Пустулезный псориаз установлен только у 1 пациента (3,7%) I группы, артропатическая форма – у 10 больных (37,1%) I группы и 3 (11,5%) – II группы.

Среди больных I и III групп степень риска кардиоваскулярных осложнений оценена как очень высокая у 6 (23,1%) – I группы и 17 (34,7%) – III группы, высокая – у 9 (33,3%) и 18 (36,7%) соответственно и средняя – у 12 (44,4%) и 14 (28,6%) соответственно.

Представленная характеристика групп больных свидетельствует о клинически более выраженном характере воспалительного процесса в коже, суставах, более ярко представленном дермальном компоненте в процессе формирования

псориатических элементов у пациентов, страдающих сочетанной патологией – ПС и ГБ.

Логично предположить, что у больных с ПС на фоне ГБ между отдельными лабораторными показателями, отражающими активность апоптоза (каспаза-8) и эндотелиальной дисфункции/оксидативного стресса (эндотелин-1, ВЭФР-А, гомоцистеин, нитротирозин, эндотелиальный рецептор протеина С (ЭРП)), выраженность иммуно-воспалительных реакций (цитокиновый комплекс (ИЛ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и патологии гемостаза (ЭРП), тяжесть нарушений углеводного обмена/инсулинорезистентность (кортизол, инсулин), метаболизмом аминокислот триптофана (серотонин), метионина (гомоцистеин) и факторов роста (ВЭФР-А) существует определенная сопряженность, для изучения которой и был использован иерархический кластерный анализ с целью группировки многомерных объектов, основанный на представлении результатов отдельных наблюдений точками подходящего геометрического пространства с последующим выделением «созвездий», кластеров. Причем в нашем случае важно было оценить не только наличие, выраженность и статистическую значимость потенциальных ассоциаций у пациентов с ПС и ГБ, но и изучить динамику этих взаимосвязей и степень отличий у лиц изолированно с ПС или ГБ.

Итак, рассмотрим полученные результаты кластерного анализа, проведенного с использованием статистического пакета «Statistica 6.0». Анализировались различные лабораторные маркеры у больных ПС в сочетании с ГБ, данные предварительно нормировались. При анализе определялся метод кластеризации, вид формулы для расстояния (евклидово) и количество кластеров в эталонном алгоритме. Средние значения для каждого кластера представлены на рисунке полученной горизонтальной древовидной диаграммы. На дендрограмме по горизонтали отмечены основные лабораторные маркеры, а по вертикали – расстояния между объединяемыми кластерами, выраженные с помощью евклидовой «метрики».

Проведенный иерархический кластерный анализ наглядно демонстрирует, что в начальном этапе в агрегации формируется ассоциативная взаимосвязь между основным звеном провоспалительного цитокинового каскада, а именно интерлейкинами (подтверждение системной воспалительной реакции, лежащей в основе развития как локальных (на уровне кожи), так и внекожных поражений в процессе прогрессирования дерматоза) с важной ролью каспазы-8 (маркера апоптоза), что подчеркивает инициальную роль иммуновоспалительного компонента (запускающего сложный иммунопатологический процесс, который реализуется в виде гиперпролиферации кератиноцитов, нарушая их дифференцировку и формируя иммунное воспаление в дерме), и апоптоз-индуцируемых процессов у больных с псориазом, усугубляемое наличием синдрома

артериальной гипертензии. Полученные данные хорошо вписываются в концепцию цитокин-зависимой дисфункции иммунокомпетентных

клеток при ПС, что проявляется, в частности, их апоптозным дисбалансом [1, 2, 6].

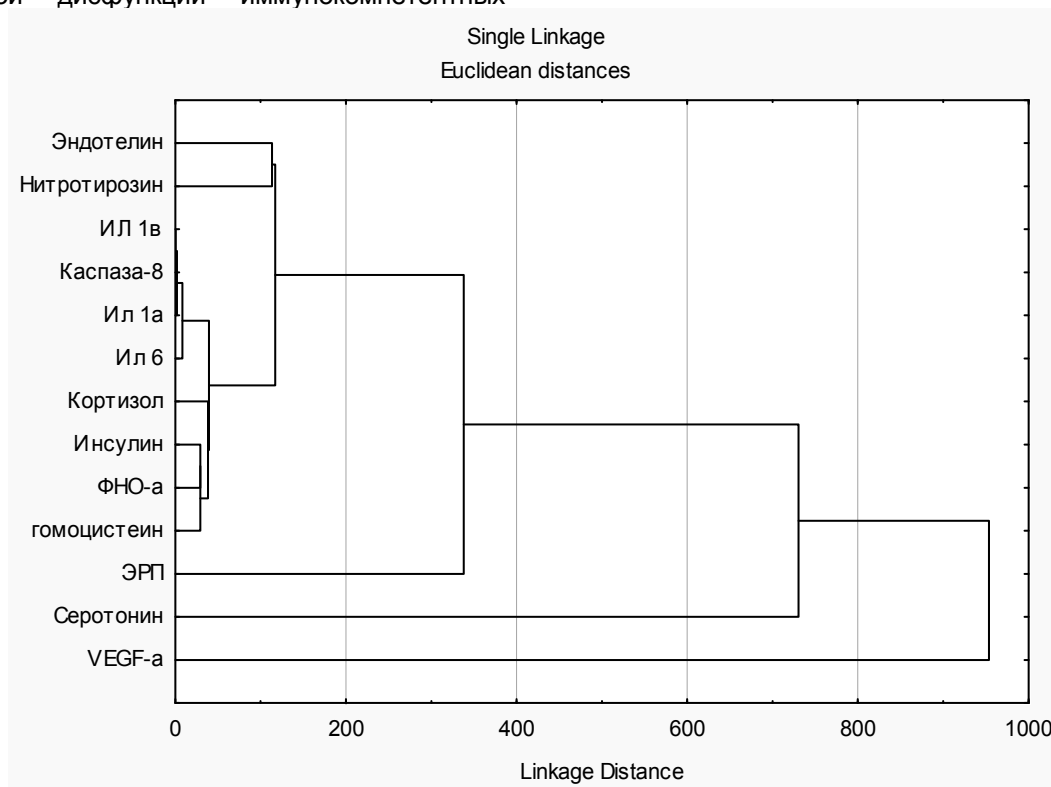


Рис. Дендрограмма кластерного анализа изучаемой группы показателей у больных с ПС на фоне ГБ (метод взвешенного парно-группового среднего).

Далее, согласно оценке новых узлов в графе (место формирования нового кластера), мы видим величину расстояния, для которого соответствующие элементы связываются в новый единственный кластер. Параллельно идет образование другой агломерации, которую составляют слияние кластера ФНО с гомоцистеином и инсулином с последующим присоединением кортизола. Полученная структура отражена в иерархическом дереве различными ветвями, а указанный кластер не только логично дополняет первичный кластер (за счет наличия ФНО), но и свидетельствует о патогенетической роли нарушения углеводного обмена с формированием инсулинорезистентности в развитии дерматологических нарушений [5]. При этом на фоне указанных метаболических нарушений, формирование гипергомоцистеинемии, вероятно, за счет наличия ГБ, усиливает цитотоксичность этого продукта превращения метионина, что в свою очередь, приводит к потенцированию эндотелий-деструктивных медиаторов, нарушению процессов коагуляции и т.д., что в комплексе, способствует более прогностически негативному и клинически агрессивному течению псориазического процесса [10].

Далее, по результатам группировки можно сделать вывод, что тесно связаны между собой уровень эндотелина-1 и нитротирозина. Это отражает взаимосвязь нарушения функционального состояния васкулярного эндотелия с повыше-

нием экспрессии вазоконстрикторов (эндотелина-1) и нарушением биодоступности оксида азота, пул которого и так снижен по причине дисфункции эндотелия, но и объясняется повышенной деградацией активными формами кислорода на фоне нитрозативного стресса, на наличие которого указывает конечный продукт NO-деструкции через пероксинитрит - нитротирозин. Эти процессы усугубляют нарушения регионарного кровообращения, что имеют отражение в литературе, т.к. псориазу свойственны выраженные капиллярные и артериоларные сосудистые изменения, а макро- и микроваскулярные расстройства связывают с развитием эндотелиальной дисфункции [8, 10]. В свою очередь, повреждение эндотелиальных клеток при псориазе может происходить под влиянием факторов роста фибробластов и эндотелиоцитов, а также вследствие активации ангиогенных провоспалительных цитокинов, усиливающих синтез молекул клеточной адгезии, которые определяют степень микроциркуляторных изменений и нарушений эндотелиальной функции сосудов [2, 5].

На следующем этапе к последней группе добавляется эндотелиальный рецептор протеина С (ЭРП), который, взаимодействуя с активированным протеином С (APC), активируемыми протеазами (PAR), рецептором аполипопротеина Е2 и интегринами, оказывает различные эффекты на систему гемостаза (антикоагулянтный эффект) и

иммунную систему организма (цитопротекторный эффект). Нарушение в этой естественной антикоагулянтной системе способствует усугублению сосудистого повреждения и стресса, что дополнительно ухудшает течение псориаза, особенно на фоне ГБ, т.к. показано, что у больных псориазом при длительном воздействии повреждающих факторов (иммунные комплексы, медиаторы воспаления и т.д.) происходит повреждение эндотелиоцитов, приводящее к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде длительной вазоконстрикции, тромбообразования и клеточной пролиферации [8].

Далее рассмотрим слияние этого кластера с серотонином, продуктом метаболизма триптофана, который детерминирует дифференцирование и пролиферацию эпителия, обмен веществ в тканях и т.д. Причем, серотонин, или 5-гидрокситриптамиин, по мнению ряда ученых, является связующим звеном между нервной, иммунной, эндокринной системами и кожей. Также важно отметить роль серотонина как связующего звена между нейробиологическим и иммунологическим функционированием организма, особенно при ассоциации ПС и ГБ. Позднее включение позволяет отметить вторичность нарушения метаболизма серотонина, т.к. исходный запуск иммунного ответа при данном патологическом состоянии активизирует воспалительные цитокины, которые в свою очередь активируют фермент деградации триптофана и серотонина. Это и объясняет факт включения серотонина на данном этапе [10].

Финальное присоединение ВЭФР-А к рассчитанной кластерной структуре лабораторных маркеров при псориазе на фоне ГБ отображает патофизиологическое значение увеличения ангиогенеза вследствие активации экспрессии этого сигнального белка при указанной ассоциации, вероятно, заключительно детерминируя интенсивность воспалительного процесса в коже. Гиперпродукция ангиогенного фактора приводит к неоваскуляризации, что имеет большое значение в патогенезе ПС. Роль VEGF-A и соответствующего семейства тирозинкиназных рецепторов к данному фактору роста (VEGFRs), как ключевых белков, модулирующих ангиогенез из существующей сосудистой сети, является достаточно изученной [8]. Большое количество экспериментальных и клинических исследований позволили накопить веские доказательства того, что аномальный ангиогенез участвует в ряде патологических состояний, таких как ревматоидный артрит, ПС, дегенеративные заболевания глаз и другие. На дендрограмме видно, что эти направления окончательно объединились со всеми остальными на последних этапах работы алгоритма кластерного анализа, когда наблюдалась устойчивость ранее сформированных групп.

Значения F-статистики, полученные для каждого измерения, являются другим индикатором того, насколько хорошо соответствующее изме-

рение дискриминирует кластеры. Следует отметить, что у больных без коморбидности - группировки, согласно полученной горизонтальной дендровидной диаграмме по подгруппам, были менее красочны и интерпретируемы, зачастую недостоверны. Таким образом, процедура кластеризации и ее интерпретация позволяет аргументированно, на основании глубокой оценки сущности процессов и оптимального разбиения на определенные группы ряда объектов, сделать выводы о механизмах формирования ПС при сопутствующей ГБ, изложенные выше.

Выводы

Согласно проведенной процедуре иерархического кластерного анализа, можно отметить, что у больных с ПС на фоне ГБ между параметрами, отражающими активность апоптоза, ангиогенных факторов роста и эндотелиальной дисфункции/нитрозативного стресса, а также выраженной иммуно-воспалительных реакций и патологии гемостаза, углеводного обмена, метаболизма триптофана и метионина, существует статистически значимая взаимосвязь, наиболее выраженная и значимая при коморбидности ГБ и псориаза.

Перспективы дальнейшего исследования

Планируется изучить клиническую эффективность терапии таргетно на полученные патогенетические факторы в рамках горизонтальной дендрограммы кластерной структуры и сопоставить с результатами традиционно проводимого лечения.

Литература

1. Бельтюкова А.С. Содержание и синтез цитокинов при псориазе : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология», 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / А.С. Бельтюкова. - СПб., 2009. - 19 с.
2. Болотов П.Б. Состояние цитокинового статуса у больных псориазом / П.Б. Болотов, Р.Р. Захарова // Мед. вестн. Башкортостана. - 2010. - Т. 5, № 2. - С. 23-26.
3. Смирнов К.В. Отдаленные результаты ПУВА-терапии при псориазе : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / Смирнов К.В. - М., 2008. - 20 с.
4. Franchi C. Association of cyclosporine and 311 nm UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: new strategic approach / C. Franchi, G. Cainelli, E. Frigerio [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. - 2009. - № 17. - P. 401-406.
5. John Y. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities / Yost John, Johann E Gudjonsson [et al.] // Med. Rep. - 2009. - Vol. 1. - P. 30.
6. Kastelan M. Apoptosis in psoriasis / M. Kastelan, L. Prpić-Massari, I. Brajac [et al.] // Acta Dermatovenereol. Croat. - 2009. - № 17(3). - P. 182-186.
7. Kovalenko A. Caspase-8 deficiency in epidermal keratinocytes triggers an inflammatory skin disease / Andrew Kovalenko, Jin-Chul Kim, Tae-Bong Kang [et al.] // JEM. - 2009. - Vol. 206, №10. - P. 2161-2177.
8. Monteleone G. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches / G. Monteleone, F. Pallone, D. McDonald [et al.] // Clinical Science. - 2011. - № 120, I-II. - P. 1-11.
9. Nadi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporine, and biologics: facts and controversies / L. Nadi // Clinics in Dermatolog. - 2010. - № 28. - P. 88-92.
10. Nestle F.O. Mechanisms of Disease Psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 361. - P. 496-509.
11. Truzzi F. P75 neurotrophin receptor mediates apoptosis in transit-amplifying cells and its overexpression restores cell death in

psoriatic keratinocytes / F. Truzzi, A. Marconi, P. Atzei [et al.] // Cell Death and Differentiation. – 2011. – № 18. – P. 948–958.

References

1. Bel'tjukova A.C. Soderzhanie i sintez citokinov pri psoriaze : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 14.00.36 «Allergologija i immunologija», 14.00.11 «Kozhnye i venericheskie bolezni» / A.C. Bel'tjukova. – SPb., 2009. – 19 s.
2. Bolotov P.B. Sostojanie citokinovogo statusa u bol'nyh psoriazom / P.B. Bolotov, P.P. Zaharova // Med. vestn. Bashkortostana. – 2010. – T. 5, № 2. – S. 23-26.
3. Smirnov K.V. Otdalennye rezul'taty PUVA-terapii pri psoriaze : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 14.00.11 «Kozhnye i venericheskie bolezni» / Smirnov K.V. – M., 2008. – 20 s.
4. Franchi C. Association of cyclosporine and 311 nm UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: new strategic approach / C. Franchi, G. Cainelli, E. Frigerio [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2009. – № 17. – P. 401-406.
5. John Y. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities / Yost John, Johann E Gudjonsson [et al.] // Med. Rep. – 2009. – Vol. 1. – P. 30.

6. Kastelan M. Apoptosis in psoriasis / M. Kastelan, L. Prpić-Massari, I. Brajac [et al.] // Acta Dermatovenereol. Croat. – 2009. – № 17(3). – P. 182-186.
7. Kovalenko A. Caspase-8 deficiency in epidermal keratinocytes triggers an inflammatory skin disease / Andrew Kovalenko, Jin-Chul Kim, Tae-Bong Kang [et al.] // JEM. – 2009. – Vol. 206, №10. – P. 2161-2177.
8. Monteleone G. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches / G. Monteleone, F. Pallone, D. McDonald [et al.] // Clinical Science. – 2011. – № 120, I-II. – P. 1-11.
9. Nadi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporine, and biologics: facts and controversies / L. Nadi // Clinics in Dermatol. – 2010. – № 28. – P. 88-92.
10. Nestle F.O. Mechanisms of Disease Psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 496-509.
11. Truzzi F. P75 neurotrophin receptor mediates apoptosis in transit-amplifying cells and its overexpression restores cell death in psoriatic keratinocytes / F. Truzzi, A. Marconi, P. Atzei [et al.] // Cell Death and Differentiation. – 2011. – № 18. – P. 948–958.

Реферат

НОВІ АСПЕКТИ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ПСОРИАЗУ ПРИ СУПУТНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Макуріна Г.І.

Ключові слова: апоптоз, каспаза-8, псоріаз, цитокіни, артеріальна гіпертензія.

Мета дослідження: вивчити взаємозв'язок між різними патогенетичними ланками і клінічними проявами псоріазу у пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертензією.

Результати даного дослідження базуються на даних комплексного обстеження та динамічного спостереження за 53 пацієнтами з ПХ (27 з яких мали супутню ГХ II стадії) і 49 хворими ГХ II стадії.

Патологічний апоптоз відіграє важливу роль у патогенезі розвитку псоріазу та гіпертонічної хвороби. Епідермальні кератиноцити шкіри запрограмовано зазнають спонтанної загибелі, яка прогресує від базального шару епідермісу, приводячи до утворення рогового шару шкіри. Ці клітини експресують всі відомих каспази і можуть бути активовані лігандами сімейства TNF каспаза-залежним чином. Активація цього каспаза-опосередкованого процесу загибелі клітин, мабуть, сприяє патологічному пошкодженню епідермісу. Проведений аналіз результатів непрямого твердофазного імуноферментного аналізу сироватки крові хворих свідчив про прогресивне наростання експресії досліджуваного маркера апоптозу каспаза-8 у пацієнтів з поєднаною патологією ПХ + ГХ. Продукція TNF- α , IL-1 α , IL-6 також збільшується більш значимо при такому коморбідному стані, як псоріатична хвороба і ГХ. IL-1 і IL-6 – важливі медіатори ініціювання і підтримки запального процесу при псоріазі і являють собою привабливу терапевтичну мішень, а TNF- α -специфічні антагоністи, які інгібують ефекти TNF- α і використовуються в деяких терапевтичних схемах, мають виражений позитивний терапевтичний ефект у відношенні ПХ, який патогенетично обґрунтовується отриманими нами результатами дослідження.

Згідно проведеної процедури ієрархічного кластерного аналізу, можна відзначити, що у хворих з ПС на тлі ГБ між параметрами, що відображають активність апоптозу, ангіогенних факторів росту і ендотеліальної дисфункції / нітрозативного стресу, а також виразністю імунозапальних реакцій і патології гемостазу, вуглеводного обміну, метаболізму триптофану і метіоніну, існує статистично значущий взаємозв'язок, найбільш виражений і значущий при коморбідності ГБ і псоріазу.

Summary

NEW ASPECTS IN MECHANISMS OF PSORIASIS DEVELOPMENT UNDER CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION

Makurina G. I.

Key words: apoptosis, caspase-8, psoriasis, cytokines, essential hypertension.

Objective: to clear up the relationship between different pathogenetic links and clinical manifestations of psoriasis in patients with concomitant arterial hypertension.

The results of this study are based on data obtained by comprehensive survey and follow-up of 53 patients with PD (27 of them had concomitant EH II stage) and 49 patients with stage II EH.

Abnormal apoptosis plays an important role in the pathogenesis of psoriasis and the development of essential hypertension. Epidermal keratinocytes undergo spontaneous skin programmed death, which progresses from the basal layer of the epidermis, leading to the formation of the stratum corneum. These cells express all known caspases and can be activated by ligands of the TNF family of caspase-dependent manner. Activation of caspase-mediated cell death process apparently contributes to the pathological damage of the epidermis. The analysis of the results of indirect ELISA serum of the patients demonstrated the progressive growth of the expression of test marker of apoptosis caspase-8 in the patients with comorbidity PD + EH.

Production of TNF- α , IL-1 α , IL-6 is also increased more significantly in this comorbid conditions like psoriatic disease and EH. IL-1 and IL-6 are important mediators initiating and maintaining the inflammatory process of psoriasis. They also provide an attractive therapeutic target, and TNF-specific antagonists that inhibit the effects of TNF- α and are used in some therapeutic regimens have pronounced positive effect on

PD, which can be pathogenetically substantiated with our results of the study.

According to the procedure of hierarchical clustering analysis, it should be noted that the patients with SS under EH there is a statistically significant relationship between parameters reflecting the activity of apoptosis of angiogenic growth factors and endothelial dysfunction / nitrosative stress, as well as the severity of immunoinflammatory responses and pathology of hemostasis, carbohydrate metabolism, metabolism tryptophan and methionine, that is the most pronounced and significant in PD and comorbid EH.

УДК 616.124-008.46-072.7

Мороз М. Н., Трембовецкая Е.М., Ювчик Е.В.

ОСОБЕННОСТИ РОТАЦИОННОГО ДВИЖЕНИЯ СТенок ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АНЕВРИЗМАХ

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН», г. Киев.

Целью работы было изучение особенностей ротационного движения стенок левого желудочка у больных с аневризмами в зависимости от локализации аневризм, от движения неаневризматической части желудочка, от наличия у них блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), от наличия тромбов в левом желудочке. Объектом исследования стали 119 пациентов с аневризмами левого желудочка и 35 пациентов без сердечной патологии. Полученные данные позволили выявить уровень влияния данных факторов на ротационную способность миокарда у данной категории больных. В дальнейшем это даст возможность правильно оценить миокардиальный резерв сердца, как главный залог послеоперационного успеха у этих пациентов.

Ключевые слова: аневризма левого желудочка, эхокардиография, ротация.

Работа является фрагментом НИР «Деформация, ротация и смещение миокарда при различного вида постинфарктных аневризмах левого желудочка».

Аневризма желудочка представляет собой ограниченный, истончённый, несокращающийся участок стенки, состоящий из некротической или рубцовой ткани.

В 95% случаев аневризма является результатом перенесенного обширного трансмурального инфаркта миокарда [2].

На ранней стадии участок некротизированного миокарда растягивается и выпячивается, принимая значительную часть ударного объема на себя. Для поддержания ударного объема на приемлемом уровне желудочек подвергается дилатации, при этом вектор сокращения волокон становится более горизонтально направленным, и эффективность работы миокарда левого желудочка снижается. Это происходит из-за того, что в значительной степени его сократительная активность определяется ротационным компонентом движения [1].

Ротация, скручивание или вернее угол скручивания ЛЖ обусловлена сокращением субэпикардальных волокон. В норме они расположены под углом 60 градусов друг к другу [6]. Когда часть этих мышц превращается в рубец, разной степени жёсткости, когда происходит дилатация ЛЖ, то создается морфологическая предпосылка для снижения сократительной способности расположенных уже под большим углом друг к другу мышечных волокон [9].

Преимущественная локализация аневризм - это верхушка и передняя стенка левого желудочка. Заднебазальные аневризмы встречаются реже.

По локализации аневризмы делят на передневерхушечные, переднеперегородочноверхушечные, переднебоковые и базальные. В соответствии с классификацией по W.S. Stoney в мо-

дификации А.М. Чернявского представляется важной разделением аневризм на типы:

1 тип - аневризмы с нормокинезом неаневризматической части ЛЖ;

2 тип - аневризмы с гипо- и акинезом неаневризматической части ЛЖ.

Именно движение неаневризматической части определяет миокардиальный резерв ЛЖ, являясь главным фактором эффективности его работы. Как правило, неблагоприятный прогноз течения заболевания связан с истощением компенсаторных механизмов неаневризматической части ЛЖ [4].

Большая распространенность, а также высокий риск смерти обуславливают актуальность ранней диагностики аневризм.

В современной литературе не анализировалось нарушение вращательного движения миокарда в зависимости от наличия аневризм различной локализации.

Цель исследования

Изучить особенности ротационного движения стенок ЛЖ при аневризмах различной локализации.

Объект и методы исследования

Для диагностики аневризм, а также для определения оценки функционального состояния миокарда использовали метод комплексной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Метод включал одно- и двухмерную ЭхоКГ, непрерывную и импульсную доплер-ЭхоКГ, цветное доплеровское картирование и вектор-ЭхоКГ.

Всем обследованным пациентам была проведена ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экс-

пертого класу VIVID E9 фірми General Electric з використанням секторних датчиків з перемінною частотою від 1,5 до 5,0 МГц. Всі датчики, незалежно від частоти сканування, мали сумісні режими одномерної і двохмерної ЕхоКГ, а також режими імпульсної і неперервної доплер-ЕхоКГ і кольорове доплерівське картирование. Особливу увагу було приділено новій ультразвуковій технології Спекл-трекінг-ЕхоКГ (speckle tracking). Вона заснована на впровадженні в ехокардіографію унікальної інформаційної технології обробки динамічних зображень [1, 3, 7, 8]. Її принцип полягає в тому, що двохмерне зображення міокарда серця автоматично розділяється на маленькі сегменти (по типу мозаїки), переміщення яких прослідковується на протязі серцевого циклу.

Ротаційне рухування ЛЖ описувалося наступними параметрами:

- обертання ($^{\circ}$), що представляє собою кулове зміщення сегмента міокарда в позиції по короткій осі (вимірюється в одній площині);
- скручування ($^{\circ}$), що представляє собою різницю між обертаннями верхівки і базального відділу ЛЖ (вимірюється в двох поперечних перерізах ЛЖ по короткій осі).

Для дослідження кардіодинаміки і зручності оцінки функції кожного сегмента ЛЖ в даній роботі використовувалася схема сегментарного ділення ЛЖ, запропонована Американської асоціацією ехокардіографії.

Статистичну обробку результатів проводили після створення бази даних в програмі Microsoft Excel, користуючись методом варіаційної статистики для середніх величин. Всі значення представлені в вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показателя, m – стандартна похибка середньої. При порівнянні середніх величин використовували коефіцієнт Стюдента для визначення їх достовірності. Різниця між показателями визнавалася достовірною при $p < 0,05$.

Об'єктом дослідження в даній роботі були: 119 пацієнтів з різною локалізацією аневризми ЛЖ, підтверджені даними коронароангіографії (середній вік $55,2 \pm 8,4$ років, чоловіки – 86%), які перебували на лікуванні в «Інституті серцево-судинної хірургії

ім. академіка Н.М. Амосова» в 2010-2015г. і 35 пацієнтів, які не пред'являли скарги з боку серця і інших органів, а їх параметри класическої доплер-ехокардіографії знаходилися в межах норми (середній вік $48,3 \pm 9,2$ років чоловіків – 50%). Всі пацієнти (141 особа), в залежності від локалізації аневризми, були розділені на групи.

В I-ю групу увійшли пацієнти з передньовисхідними аневризмами (19 осіб, середній вік $51,7 \pm 7,3$ років, чоловіків – 100%) клініка яких відповідає 1-2 ФК по NYHA.

Во II-ю групу увійшли пацієнти з передньоперікардіальними аневризмами, (90 осіб, середній вік $56,9 \pm 8,7$ років, чоловіків – 90%), клініка яких відповідає 2-4 ФК по NYHA.

В III-ю групу увійшли пацієнти з передньобічними аневризмами (16 осіб, середній вік $53,2 \pm 10$ років, чоловіків – 100%), клініка яких відповідає 2-4 ФК по NYHA.

В IV-ю групу увійшли пацієнти з базальними аневризмами (16 осіб, середній вік $53,5 \pm 8,6$ років, чоловіків – 70%) клініка яких відповідає 2-4 ФК по NYHA.

Кожна з цих груп, згідно класифікації W.S. Stoney в модифікації А.М. Чернявського, була розділена на 2 типи: перший тип – з нормокінезом неаневризматическої частини ЛЖ, другий – з гіпо- або акінезом неаневризматическої частини ЛЖ.

В 2-х і 4-х камерній позиції серця визначені кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛЖ, розраховані кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний індекси (КДІ, КСІ), індекс ударного об'єму і фракція викиду по Сімпсону.

При проведенні Спекл-трекінг ЕхоКГ були визначені скручування і ротація базальних і висхідних відділів.

Результати дослідження і їх обговорення

Після проведення візуальної оцінки скоротимості кожного сегмента ЛЖ за даними коронароангіографії і Ехо КГ пацієнти були розподілені на 4 види, в залежності локалізації аневризми, і на 2 типи, відносно рухування неаневризматическої частини, наступним чином (табл. 1):

Таблиця 1
Розподіл хворих по групах

Види аневризми	Передньовисхідні		Передньоперікардіальні		Передньобічні		Базальні	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Тип рухування неаневризматическої частини	1	2	1	2	1	2	1	2
Кількість	19	0	62	28	7	9	7	9
КДІ мл/м ²	$70,0 \pm 11,1$	0	$89,9 \pm 12,1$	$109,5 \pm 21,1$	$81,7 \pm 18,6$	$120 \pm 24,3$	$71,7 \pm 9,6$	$100,2 \pm 10,2$
КСІ мл/м ²	$36,6 \pm 6,7$	0	$57,6 \pm 11,1$	$79,3 \pm 21,1$	$51,2 \pm 16,1$	$74,2 \pm 20,1$	$41,3 \pm 6,9$	$70,2 \pm 9,4$
УО/С мл/м ²	$31,1 \pm 4,3$	0	$34,1 \pm 7,6$	$35,1 \pm 8,1$	$29,6 \pm 5,7$	$30,1 \pm 7,4$	$31,4 \pm 10,6$	$33,2 \pm 7,1$
ФВ %	$47,3 \pm 3,1$	0	$38,7 \pm 4,9$	$31,7 \pm 5,1$	$38,3 \pm 7,2$	$25,6 \pm 5,3$	$43,9 \pm 3,6$	$35,2 \pm 3,2$
Тромбована аневризма	35%		25%	71%	20%	62%	0%	30%
БЛНПГ	0%	0%	33%	50%	40%	47%	0%	14%
ФК по NYHA	1 – 2	0	1 – 3	2 – 4	2 – 4	2 – 4	1 – 2	2 – 4

Для пациентов 1-й группы (с передне-верхушечными аневризмами) характерны незначительное снижение фракции выброса ($47,3 \pm 3,1\%$), сохранение практически нормальных объёмов ЛЖ (КДИ= $70,0 \pm 11,1$), визуально хорошая сократимость неаневризматической части ЛЖ, а также отсутствие нарушения проводимости по данным ЭКГ. У трети этих больных в полости аневризмы находился тромб.

Для пациентов 2-й группы и 3-й группы (с переднеперегородочноверхушечными и с переднебоковыми аневризмами) с удовлетворительно сокращающейся неаневризматической частью (1-й тип) присущи уже более выраженные снижение фракции выброса ($38,7 \pm 4,9\%$ и $38,3 \pm 7,2\%$) и увеличение объёмов ЛЖ (КДИ = $89,9 \pm 12,1$ и $81,7 \pm 18,6$). У пациентов этих групп, но с гипокинезом неаневризматической части (2-й тип) выражено снижена фракция выброса ($31,7 \pm 5,1\%$ и $25,6 \pm 5,3$) и выражено увеличены объёмы ЛЖ (КДИ $109,5 \pm 21,1$). У половины этих больных отмечаются БЛНПГ или передневерхний гемиблок. В сравнении с этой же группой больных 1-го типа у них в 2,8-3 раза чаще диагностируются тромбы.

Для 4-й группы (с заднебазальными аневризмами) первого типа характерны незначительно увеличенные объёмы (КДИ = $71,7 \pm 9,6$) и сниженная фракция выброса ($43,9 \pm 3,6\%$), для пациентов этой группы второго типа - дальнейшее увеличение объёмов и выраженное снижение фракции выброса ($35,2 \pm 3,2\%$).

Максимальное скручивание ЛЖ в группе здоровых людей (35 человек) составило $20,8 \pm 4,2^\circ$

(табл. 2). В I группе у пациентов с верхушечными небольшими аневризмами суммарный угол скручивания незначительно отличался от нормы ($15,6 \pm 4,61^\circ$). Во 2 группе с переднеперегородочноверхушечными аневризмами 1 типа, где поражения затрагивают верхушечные и срединные отделы ЛЖ, где уже умеренно дилатирована полость, и клинически пациенты относятся к 2-му классу по NYHA, угол скручивания снижается на 55% и составляет $10,3 \pm 4,2^\circ$. Во 2 группе с переднеперегородочноверхушечными аневризмами 2 типа (т.е. у пациентов с гипокинезом неаневризматической части ЛЖ), где верхушечные мышцы и часть мышц срединного отдела представляют собой рубец, а остальные отделы сокращаются, но со сниженной силой, отмечается ещё более выраженное снижение скручивания ($6,2 \pm 3,1^\circ$). Также тенденция наблюдается и у пациентов с переднебоковыми аневризмами. При хорошей сократимости неаневризматической части ЛЖ угол максимального скручивания снижается до $9,4 \pm 7,7^\circ$, при плохой - до $6,5 \pm 1,9^\circ$. В 4 группе (1 типа) больных с базальными аневризмами, но при этом с удовлетворительно сокращающимися срединными и верхушечными отделами, с умеренным снижением фракции выброса угол максимального скручивания снижается до $12,8 \pm 4,7^\circ$, что на 38,00% ниже нормы, для пациентов 2-го типа снижение доходит до $7,5 \pm 4,2^\circ$.

Значения максимального скручивания миокарда ЛЖ в норме и при аневризмах различной локализации представлены в суммарной таблице 2.

Таблица 2.
Максимальное скручивание миокарда ЛЖ в норме ($n=35$) и при аневризмах различной локализации ($n=119$)

№ группы	Скручивание (град.)	Различие в (%) от нормы
Норма $n=35$	$20,8 \pm 4,2$	0 %
1 группа (1тип) $n=19$	$15,6 \pm 4,6$	-23,00%
2- группа (1тип) $n=62$	$10,3 \pm 4,2$	-50,50%
2- группа (2тип) $n=28$	$6,2 \pm 3,1$	-70,00%
3- группа (1тип) $n=7$	$9,1 \pm 7,4$	-56,00%
3- группа (2тип) $n=9$	$6,3 \pm 2,4$	-70,00%
4 группа (1тип) $n=7$	$12,8 \pm 4,7$	-38,00%
4 группа (2тип) $n=9$	$7,5 \pm 4,2$	-64,00%

Таблица 3.
Ротация базальных и апикальных отделов ЛЖ в норме ($n=35$) и при аневризмах ($n=119$)

№ группы	Базальный отдел		Апикальный отдел	
	Ротация (град.)	Различие в (%) ротации от нормы	Ротация (град.)	Различие в (%) ротации от нормы
Норма $n=35$	$-6,8 \pm 1,3$	0	$11,8 \pm 0,6$	0%
1 группа (1тип) $n=19$	$-6,5 \pm 3,5$	-5%	$9,1 \pm 2,2$	-23%
2- группа (1тип) $n=62$	$-5,3 \pm 2,1$	-23%	$5,4 \pm 2,7$	-54%
2- группа (2тип) $n=28$	$-4,1 \pm 3,0$	-40%	$3,2 \pm 3,1$	-73%
3- группа (1тип) $n=7$	$-5,2 \pm 3,1$	-24%	$4,2 \pm 5,3$	-64%
3- группа (2тип) $n=9$	$-5,3 \pm 2,4$	-22%	$2,3 \pm 3,2$	-81%
4 группа (1тип) $n=7$	$-1,8 \pm 3,0$	-74%	$10,3 \pm 3,4$	-13%
4 группа (2тип) $n=9$	$-1,2 \pm 3,0$	-82%	$6,3 \pm 5,3$	-47%

Полученные данные демонстрируют выраженную разницу максимального скручивания ЛЖ у больных разных групп. Для того чтобы продемонстрировать, за счет каких отделов происходит уменьшение скручивания ЛЖ были отдельно изучены средние показатели ротации базального и апикального отделов ЛЖ при аневризмах различной локализации и в нормальном сердце (табл. 3).

При анализе полученных данных было выявлено, что движение ЛЖ в норме имеет следующую траекторию: базальные сегменты движутся по часовой стрелке, а верхушечные – против часовой стрелки. Поэтому значения поворота на базальном уровне отрицательны, а на верхушечном – положительны.

Ротация базального отдела ЛЖ в норме составила - $6,8 \pm 1,3^{\circ}$, а апикального отдела – $+11,8 \pm 0,6^{\circ}$.

В I группе больных с верхушечной аневризмой наблюдалось незначительное снижение ротации верхушки и практически без изменений показатели ротации базальных отделов в сравнении с нормой.

В 2-й и 3-й группе, т.е. при переднеперегородочноверхушечных и при переднебоковых аневризмах, значительно уменьшается ротация прежде всего верхушечных отделов. Разница между снижением ротации верхушки и снижением ротации базальных отделов доходит до 59 % (3 группа, 2 тип).

В 4 группе у больных с базальными аневриз-

мами наблюдается противоположная картина: поврежденные инфарктом и превратившиеся в рубец нижний и задний базальные сегменты приводят к тому, что ротация базальных отделов снижается на 74% (1 тип) и на 82% (2тип). Т.о чётко видна разница у больных различных групп, за счёт каких именно участков снижается скручивание всего миокарда.

Полученные данные дают возможность проследить тенденцию выраженного снижения ротации за счёт участков ЛЖ, которые представляют собой рубец и умеренное снижение ротации участков со сниженной сократимостью. Исключение представляет собой только небольшие верхушечные аневризмы. Несмотря на то, что верхушка является рубцом, она продолжает вращаться всего лишь с умеренно сниженным углом ротации, это происходит благодаря неповрежденным срединным отделам ЛЖ.

Учитывая, что у 33% всех наших пациентов в полости аневризм были обнаружены тромбы, а у трети этих же пациентов диагностирована БЛНПГ, нам представилось необходимым изучить влияние тромбов и нарушений проведения на ротационное движения стенок ЛЖ. Для повышения достоверности проводились исследования в пределах одной группы у пациентов с переднеперегородочноверхушечными аневризмами (табл. 4). В этой группе из 90 человек 39 оказались без тромбов и блокад, 9 человек - с тромбом, 8 человек - с тромбом и БЛНПГ.

Таблица 4

Показатели циркулярной деформации ЛЖ у пациентов с переднеперегородочноверхушечными аневризмами в зависимости от наличия тромбов и нарушения проводимости

Группы	Скручивание (град)	Различие в (%) от нормы	Апикальный отдел		Базальный отдел	
			Ротация (град)	Различие в (%) ротации от нормы	Ротация (град)	Различие в (%) ротации от нормы
Норма n=35	$20,8 \pm 4,2$	0 %	$11,8 \pm 0,6$	0,00%	$-6,8 \pm 1,3$	0,00%
Аневризма без тромбов, без БЛНПГ n=39	$9,1 \pm 3,3$	-56%	$-5,0 \pm 3,4$	-58%	$-4,9 \pm 2,3$	-28%
Аневризма с пристеночным тромбом n=9	$8,3 \pm 3,3$	-60%	$-4,7 \pm 3,1$	-60%	$3,6 \pm 1,5$	-47%
Аневризма с тромбом, с БЛНПГ n=8	$4,5 \pm 3,0$	-79%	$-2,4 \pm 3,3$	-80%	$2,1 \pm 2,6$	-69%

Данные результаты демонстрируют выраженное снижение скручивания и ротации верхушки у пациентов с тромбированной аневризмой. Если при наличии тромба у пациентов диагностируется ещё и БЛНПГ, то скручивание снижается на 79%, ротация верхушки - на 80%, базальных отделов - на 69% от нормы, и т.о. практически нивелируется вклад ротационного компонента в образовании ударного объёма.

Выводы

Полученные данные позволили выявить некоторые особенности ротационного движения миокарда при различных видах аневризм ЛЖ.

1. При передневерхушечных, переднеперегородочноверхушечных, и переднебоковых аневризмах в большей степени нарушается (снижается) вращение верхушки (от $9,1 \pm 2,2^{\circ}$ для вер-

хушечных аневризм до $2,3 \pm 3,2^{\circ}$ для переднебоковых аневризм), при базальных аневризмах - снижается вращение базальных отделов ($-1,8 \pm 3,0^{\circ}$ для 1-го типа и $-1,2 \pm 3,0^{\circ}$ - для 2-го типа)

2. Противоположные направления вращения верхушки и базальных отделов определяет угол скручивания всего ЛЖ. При этом необходимо подчеркнуть, что угол скручивания в значительной степени зависит также и от срединного отдела, доказательством чему служит вращение против часовой стрелки верхушки, представляющей собой всего лишь рубец при передневерхушечных аневризмах.

3. Степень выраженности снижения скручивания зависит не только от локализации аневризмы, но и от функционального состояния неаневризматической части. При аневризмах 2-го типа (с гипо- или акинезом неаневризматичес-

кой части ЛЖ) отмечается явно более выраженное снижение как ротации, так и скручивания.

У 20% наших пациентов на момент закрытия аортального клапана верхушка практически стоит или начинает вращаться по часовой стрелке (как и базальные отделы), т.о. полностью нивелируя скручивание ЛЖ. Большая половина (66%) этой категории больных относится к группам аневризм 2-го типа (т.е. с гипо- и акинезом неаневризматической части).

4. Отрицательное влияние на ротацию оказывает наличие пристеночного тромба ЛЖ. А при сочетании тромбированной аневризмы и БЛНПГ (это в основном пациенты с переднеперегородочноверхушечными, и переднебоковыми аневризмами 2-го типа) снижение ротации верхушки падает до $-2,4 \pm 3,3$ градусов (различие от нормы составляет 80,00%), т.о. практически пренебрегается участие верхушки в образовании ударного объема.

5. Методика Спекл-трекинг ЭхоКГ даёт возможность определить факторы, влияющие на скручивание ЛЖ при аневризмах, и заодно - возможность правильно оценить миокардиальный резерв сердца, как главный залог послеоперационного успеха у этой категории пациентов.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем на основе полученных данных планируется использовать методику Спекл-трекинг ЭхоКГ в качестве критерия тяжести у пациентов с аневризмами в предоперационном периоде.

Литература

1. Дземешкевич С.Л. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия. / С.Л. Дземешкевич, Л.И.Стивенсон. - Москва : издательская группа «Гэотар-Медиа», 2009. - С. 48-56.
2. Доложенко М.Н. Аневризма левого желудочка: дефиниции, механизмы формирования, диагностика, показания операции и прогноз / М.Н. Доложенко // Серцева недостатність.- 2009. - № 2. - С. 29-32.
3. Badano L.P. Use of three-dimensional speckle tracking to assess left ventricular myocardial mechanics: inter-vendor consistency and reproducibility of strain measurements / L.P. Badano, U. Cucchini, D. Abe Muraru [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. - 2013. - Vol. 14. - P. 285-293.

4. Castelvécchio S. Surgical ventricular restoration to reverse left ventricular remodeling / S. Castelvécchio, L. Menikanti, M. Di Donato // Current Cardiology Reviews. - 2010. - Vol. 6. - P. 15-23.
5. Geyer H. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications / H. Geyer, G. Caracciolo, H. Abe [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2010. - Vol. 23. - P. 351-369.
6. Hsu E.W. Magnetic resonance myocardial fiber-orientation mapping with direct histological correlation / E.W. Hsu, A.L. Muzikant, S.A. Abe Matulevicius [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 1998. - Vol. 274. - P. 1627-1634.
7. Mondillo S. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function / S. Mondillo, M. Galderisi, D. Abe Mele [et al.] // J. Ultrasound. Med. - 2011. - Vol. 30. - P. 71-83.
8. Nelson M.R. Echocardiographic measures of myocardial deformation by speckle-tracking technologies: the need for standardization? / M.R. Nelson, R.T. Hurst, S.F. Raslan [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2012. - Vol. 25. - P. 1189-1194.
9. van Dalen Bas M. Influence of cardiac shape on left ventricular twist / Bas M. van Dalen, Floris Kauer, B. Vletter Abe [et al.] // Journal of Applied Physiology Published. - 2010. - Vol. 108, № 1. - P. 146-151.

References

1. Dzemeshkevich S.L. Disfunkcii miokarda i serdechnaja hirurgija. / S.L. Dzemeshkevich, L.I. Stivenzon. - Moskva : izdatel'skaja gruppa «Gjeotar-Media», 2009. - S. 48-56.
2. Dolozhenko M.N. Anevrizma levogo zheludochka: definicii, mehanizmy formirovaniya, diagnostika, pokazaniya operacii i prognoz / M.N. Dolozhenko // Serceva nedostatnist'. - 2009. - № 2. - С. 29-32.
3. Badano L.P. Use of three-dimensional speckle tracking to assess left ventricular myocardial mechanics: inter-vendor consistency and reproducibility of strain measurements / L.P. Badano, U. Cucchini, D. Abe Muraru [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. - 2013. - Vol. 14. - P. 285-293.
4. Castelvécchio S. Surgical ventricular restoration to reverse left ventricular remodeling / S. Castelvécchio, L. Menikanti, M. Di Donato // Current Cardiology Reviews. - 2010. - Vol. 6. - P. 15-23.
5. Geyer H. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications / H. Geyer, G. Caracciolo, H. Abe [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2010. - Vol. 23. - P. 351-369.
6. Hsu E.W. Magnetic resonance myocardial fiber-orientation mapping with direct histological correlation / E.W. Hsu, A.L. Muzikant, S.A. Abe Matulevicius [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 1998. - Vol. 274. - P. 1627-1634.
7. Mondillo S. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function / S. Mondillo, M. Galderisi, D. Abe Mele [et al.] // J. Ultrasound. Med. - 2011. - Vol. 30. - P. 71-83.
8. Nelson M.R. Echocardiographic measures of myocardial deformation by speckle-tracking technologies: the need for standardization? / M.R. Nelson, R.T. Hurst, S.F. Raslan [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2012. - Vol. 25. - P. 1189-1194.
9. van Dalen Bas M. Influence of cardiac shape on left ventricular twist / Bas M. van Dalen, Floris Kauer, B. Vletter Abe [et al.] // Journal of Applied Physiology Published. - 2010. - Vol. 108, № 1. - P. 146-151.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ РОТАЦІЙНОГО РУХУ СТІНОК ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ АНЕВРИЗМИ

Мороз М. М., Трембовецька О.М., Ювчик Є.В.

Ключові слова: аневризма лівого шлуночка, ехокардіографія, ротація.

Метою роботи було вивчення особливостей ротаційного руху стінок лівого шлуночка у хворих з аневризмами в залежності від локалізації аневризми, від руху неаневризматичної частини шлуночка, від наявності у них блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ), від наявності тромбів в лівому шлуночку. Об'єктом дослідження стали 119 пацієнтів з аневризмами лівого шлуночка і 35 пацієнтів без серцевої патології. Отримані дані дозволили виявити рівень впливу даних факторів на ротаційну здатність міокарда у даної категорії хворих. Надалі це дасть можливість правильно оцінити міокардіальний резерв серця, як головну запоруку післяопераційного успіху у цих пацієнтів.

Summary

PECULIARITIES OF ROTATIONAL MOTION OF LEFT VENTRICULAR WALLS IN ANEURISM

Moroz M. N. , Trembovets'ka E.M. , Yuvchik Ye.V.

Key words: aneurism of the left ventricle, echocardiography, rotation.

The purpose of the research was to study the features of the rotational motion of left ventricular walls in patient with aneurism depending on the location of aneurism, on the motion of nonaneurismic part of left ventricular, on the occurrence of the blockage of left pedicle in His's bundle, on the occurrence of the thrombus

in left ventricle. The study involved 119 patients with aneurism and 35 patients without cardiac pathology, which were carried out speckle-tracking echocardiography. Obtained data allowed us to evaluate the level of the influence these factors on the rotational motion of left ventricular walls in the patient of this group. This makes it possible to estimate myocardial reserve adequately and to guarantee more promising postoperative outcomes.

УДК: [617.735+617.764.1-008.8]

Безкоровайна І.М., Наконечний Д.О., Безкоровайна А.О., Ткаченко М.К.

РОЛЬ КРИСТАЛОГРАФІЧНИХ ВІДМІННОСТЕЙ СЛІЗНОЇ РІДИНИ У ВИЗНАЧЕННІ ФОРМ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

У статті наведено результати застосування методу нативної кристалографії слізної рідини у діагностиці різних форм діабетичної ретинопатії. При порівнянні кристалограм слізної рідини у пацієнтів з різними морфологічними змінами сітківки, що виникли внаслідок діабетичної ретинопатії були виявленні специфічні розбіжності кристалоутворення в периферичній, проміжній та центральній зонах фації сльози, які мають прямий кореляційний зв'язок. Так, у пацієнтів з непроліферативною формою ДРП у 82% пацієнтів, а у хворих на препроліферативну та проліферативну форми ДРП у 73% та 93% випадків відповідно.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, кристалографія, слізна рідина.

Вступ

Щорічний приріст хворих на ЦД автоматично призводить до збільшення кількості випадків діабетичної ретинопатії (ДРП), яка має прогностично несприятливий перебіг, а в кінцевому результаті є однією з найбільш частих причин значної втрати зору і займає друге місце серед причин сліпоти у світі та в Україні [5,7]. Ця обставина пояснює важливість активного моніторингу ризику прогресування морфологічних змін сітківки та пошуку нових методів їх виявлення [8].

В даний час набувають поширення неінвазивні методи діагностики ДРП, зокрема дослідження сльози, яка є індикатором порушення обмінних процесів при різних патологічних станах органа зору. Серед методів її дослідження, найбільш простим, інформативним та достатньо об'єктивним є кристалографічне дослідження слізної рідини [2,4,6]. Є дані, що феномен кристалізації в білковій зоні фації сльози корелює з наявністю діабетичного макулярного набряку в 99% випадків [3]. Однак в доступній літературі відсутні дані, щодо відмінностей кристалографічних ознак слізної рідини відповідно до форм та прогнозу ризику прогресування ДРП.

Тож, інтенсивні дослідження цих питань та подальше впровадження результатів в клінічну практику має надзвичайний інтерес.

Мета дослідження

Проаналізувати кристалографічні відмінності слізної рідини у хворих з різними формами діабетичної ретинопатії.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням було 47 чоловік (94 ока) віком від 20 до 68 років, у середньому $52 \pm 2,0$ роки, у яких було діагностовано ДРП. Залежно від форми ДРП (згідно класифікації Kohnner E. і Porta M. 1992 р.) вони були поділені на 3 групи. Першу групу склали 17 чоловік (34 ока) з не-

проліферативною формою ДРП, другу – 15 чоловік (30 очей) з препроліферативною формою ДРП, а у третю групу увійшли 15 чоловік (30 очей) з проліферативною формою ДРП.

На базі офтальмологічного відділення ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського усім пацієнтам проводились: візометрія, біомікроскопія, офтальмобіомікроскопія та оптична когерентна томографія сітківки.

Для нативної кристалографії здійснювали забір сльози з нижнього склепіння кон'юнктивального мішка за допомогою стерильних градуйованих піпеток, біосубстрат поміщали в пробірки Еппендорфа не більше ніж на 2 години. Потім здійснювали забір сльози з пробірки інсуліновим шприцом та наносили краплю біосубстрату на знежирене предметне скло, що розташовувалося горизонтально. При температурі 20-25°C і відносній вологості повітря 65-70% зразок висушувався протягом 24 годин. Вивчення кристалограм проводили під світловим мікроскопом при збільшенні у 40, 100, 200 та 800 раз і фотографували через мікрофотонасадку.

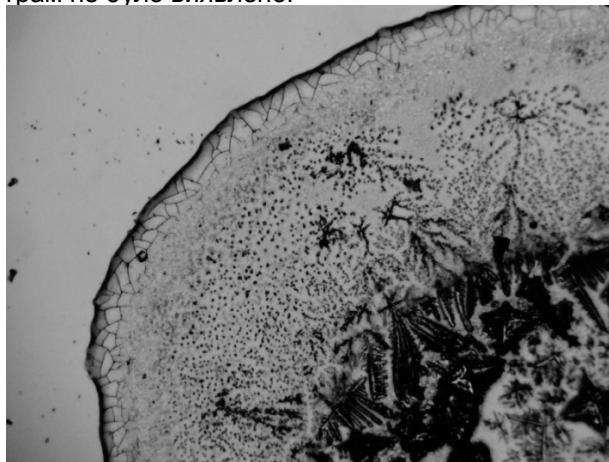
Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 6,0 (StatSoft. Inc., США), описової статистики пакету програм EXEL.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідженням встановлено, що у пацієнтів першої групи спостереження з наявними на сітківці мікроаневризмами, крововиливами у вигляді невеликих крапель або плям, ексудативними вогнищами, набряком на кристалограмах візуалізувалися: в 76% (26 очей) – широка проміжна зона та дрібні точкові вкраплення в аморфній та в проміжній зоні фації сльози (мал. 1.); у 71% (12 очей) при дослідженні кристалічних агрегатів в центральній зоні фації сльози – галуження основного стовбура у вигляді гілок 1-го, 2-го, 3-го порядків; у 52% (18 очей) – поодинокі ознаки пато-

логічного кристалоутворення в аморфній зоні; у 24% (8 очей) – кристали солей неправильної форми та впорядковані нерівномірно.

У 18% (6 очей) випадків першої групи спостереження відмічалися морфологічні зміни сітківки, але патологічних ознак при дослідженні кристалограм не було виявлено.

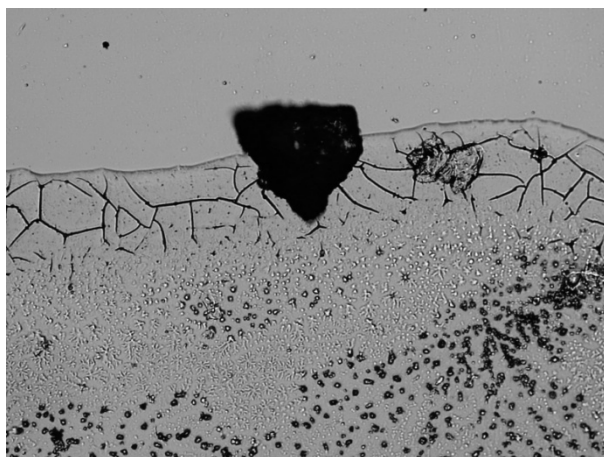


Мал. 1. Широка проміжна зона та дрібні точкові вкраплення в аморфній зоні фації сльози (масштаб 1:40).

В другій групі у пацієнтів зі змінами на сітківці: мікроаневризмами, венозними аномаліями, твердими і «ватними» ексудатами, крупними ретинальними геморагіями та інtrarетинальними мікросудинними аномаліями на кристалограмах візуалізувалися: в 66% (20 очей) – патологічне кристалоутворення в аморфній зоні фації сльози з переважанням кристалів великих розмірів та широка проміжна зона (мал. 2.); у 53 % (16 очей) при дослідженні кристалічних агрегатів в центральній зоні фації сльози – кристали солей неправильної форми з невпорядкованим розташуванням та відсутністю галуження основного стовбура 3-го порядку; у 47% (14 очей) – зменшена щільність розташування кристалів в проміжній зоні та її збільшення в центральній зоні фації сльози.

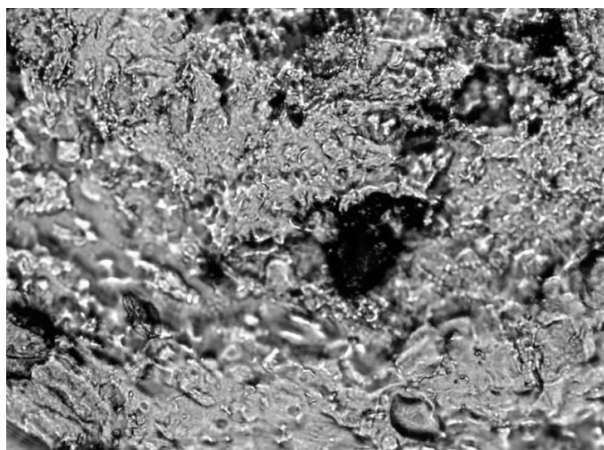
У 27% (8 очей) випадків другої групи спостереження відмічалися морфологічні зміни сітківки, але патологічних ознак при дослідженні кристалограм не було виявлено.

У пацієнтів третьої групи з наявною неоваскулярізацією ДЗН та інших частин сітківки, крововиливми в склисте тіло, преретинальними крововиливми та фіброзними тяжами на кристалограмах візуалізувалися: в 93% (28 очей) – підвищення щільності розташування кристалів та поодинокі кристали бурого кольору в центральній зоні фації сльози (мал. 3.); у 80% (24 ока) – феномен кристалізації в аморфній зоні фації сльози та кристали солей неправильної форми з невпорядкованим розташуванням та відсутністю галуження основного стовбура 2-го та 3-го та порядку в центральній зоні; у 67% (14 очей) – зменшена щільність розташування кристалів солей в проміжній зоні.



Мал. 2. Патологічне кристалоутворення в аморфній зоні фації сльози з переважанням кристалів великих розмірів та широка проміжна зона (масштаб 1:40).

В 7% (2 ока) випадків третьої групи спостереження відмічалися морфологічні зміни сітківки, але патологічних ознак при дослідженні кристалограм не було виявлено.



Мал. 3. Підвищення щільності розташування кристалів та поодинокі кристали бурого кольору в центральній зоні фації сльози (масштаб 1:200).

Таким чином, при порівнянні кристалограм пацієнтів з різними формами ДРП були виявлені специфічні розбіжності кристалоутворення в периферичній, проміжній та центральній зонах фації сльози, ступінь вираженості яких мав пряму кореляцію з морфологічними змінами на очному дні (табл. 1.).

Так, у пацієнтів з непроліферативною формою ДРП прямий кореляцій зв'язок спостерігався у 82% пацієнтів, а у хворих на препроліферативну та проліферативну форми ДРП – у 73% та 93% випадків відповідно.

Всі ці ознаки є достатньо простими у виявленні і можуть використовуватися для активного моніторингу ризику прогресування морфологічних змін сітківки при ДРП.

Табл. 1.

Кореляція між ознаками кристалографії і формами діабетичної ретинопатії.

Досліджувані ознаки	Рівень значимості кореляції		
	НДРП	ППДРП	ПДРП
Галуження основного стовбуру (гілки 1-го, 2-го та 3-го порядків в центральній зоні)	p<0,05	p>0,05	p>0,05
Відсутність галуження основного стовбуру 3-го порядку в центральній зоні	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Відсутність галуження основного стовбуру 3-го та 2-го порядку в центральній зоні	p>0,05	p>0,05	p<0,05
Поодинокі кристали солей в аморфній зоні	p<0,05	p>0,05	p>0,05
Дрібні точкові вкrapлення в аморфній зоні	p<0,01*	p>0,05	p>0,05
Широка проміжна зона	p<0,01*	p<0,01*	p>0,05
Кристали солей неправильної форми	p>0,05	p<0,05	p<0,05
Кристали солей великих розмірів в аморфній зоні	p>0,05	p<0,01*	p<0,05
Зменшена щільність розташування кристалів у проміжній зоні	p>0,05	p<0,05	p<0,05
Збільшена щільність розташування кристалів у центральній зоні	p>0,05	p<0,05	p<0,01*
Поодинокі кристали бурого кольору в центральній зоні	p>0,05	p>0,05	p<0,01*
Феномен кристалізації в аморфній зоні	p>0,05	p<0,05	p<0,05
Бурий колір перехідного ланцюжка	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Примітки: * – достовірна наявність зв'язку (p<0,01); НДРП – непроліферативна діабетична ретинопатія;

ППДРП – препроліферативна діабетична ретинопатія; ПДРП – проліферативна діабетична ретинопатія.

Висновки

1. У пацієнтів з різними формами діабетичної ретинопатії у 83% випадків спостерігається пряма кореляція між морфологічними змінами сітківки та якісним складом слізної рідини, що візуалізується специфічними ознаками кристалографії.

2. Характерними ознаками кристалоутворення сльози у пацієнтів при непроліферативній формі діабетичної ретинопатії у 76% випадків - широка проміжна зона та дрібні точкові вкrapлення в аморфній зоні фації сльози; при препроліферативній формі у 66% випадків - патологічне кристалоутворення в аморфній зоні фації сльози з переважанням кристалів великих розмірів та широка проміжна зона; при проліферативній формі у 93% випадків - підвищення щільності розташування кристалів та поодинокі кристали бурого кольору в центральній зоні фації сльози.

Література

1. Безкоровайна І.М. Сучасні діагностичні підходи до проблеми синдрому «сухого ока» у хворих на цукровий діабет / Безкоровайна І.М., Наконечний Д.О. // Тези доповідей 71-ї Всеукраїнської студентської конференції «Погляд майбутніх лікарів на сучасну медицину». Полтава, 2015. – С. 27-28.
2. Бржежский В. В. Слезная жидкость - биологический материал для диагностических исследований / В. В. Бржежский, Е. Е. Сомов // Актуальные проблемы детской офтальмологии: Науч. материалы. - СПб., 1995. - С. 28-31.
3. Костровская Е.О. Кристаллография слезы в диагностике диабетического макулярного отека / Костровская Е.О., Снитко А.М. Загородняя Н.Г. // «Патология», 2010. – С.81-82.

4. Мошетова Л.К. Современное представление о слезной жидкости, значение ее в диагностике / Мошетова Л.К., Волков О.А. // Клиническая офтальмология, 2004.-Т. 5, № 4. – С. 138-139.
5. Салдан И.Р. Діабетичні захворювання очей / Й.Р. Салдан // Вінниця, 2003 – С. 3-26.
6. Шабалин В.Н. Морфология жидких сред глаза / Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. [и др.] - М.: Медицина, 2004. – 243с.
7. International Diabetes Federation [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. – Загол. з екрану.
8. Walker. J. Диабетическая ретинопатия просто о сложном / J. Walker, С.А. Рыков, С.А. Сук, С.Г. Саксонов – Киев, 2013. – С.13.

References

1. Bezkorovajna I.M. Suchasni diagnostichni pidhodi do problemi sindroma «suchogo oka» u hvorih na cukrovij diabet / Bezkorovajna I.M., Nakonechnij D.O. // Tezi dopovidej 71-i Vseukraїns'koї students'koї konferencії «Pogljad majbutnih likariv na suchasnu medicinu». Poltava, 2015. – S. 27-28.
2. Brzheskij V. V. Sleznaia zhidkost' - biologicheskij material dlja diagnosticheskikh issledovanij / V. V. Brzheskij, E. E. Somov // Aktual'nye problemy detskoj oftal'mologii: Nauch. materialy. - SPb., 1995. - S. 28-31.
3. Kostrovskaja E.O. Kristallografija slezy v diagnostike diabeticeskogo makuljarnogo oteka / Kostrovskaja E.O., Snitko A.M. Zavgorodnjaja N.G. // «Patologija», 2010. – S.81-82.
4. Moshetova L.K. Sovremennoe predstavlenie o sleznoj zhidkosti, znachenie ee v diagnostike / Moshetova L.K., Volkov O.A. // Klinicheskaja oftal'mologija, 2004.-T. 5, № 4. – S. 138-139.
5. Saldan J.R. Diabetichni zahvorjuvanja ochey / J.R. Saldan // Vinnyca, 2003 – S. 3-26.
6. Shabalin V.N. Morfologija zhidkih sred glaza / Shabalin V.N., Shatohina S.N. [i dr.] - M.: Medicina, 2004. – 243s.
7. International Diabetes Federation [Elektronnij resurs] / Rezhim dostupu: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. – Zagol. z ekranu.
8. Walker. J. Diabeticeskaja retinopatija prosto o slozhnom / J. Walker, S.A. Rykov, S.A. Suk, S.G. Saksonov – Kiev, 2013. – S.13.

Реферат

РОЛЬ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

И.Н. Безкоровайная, Д.А. Наконечный, А.А. Безкоровайная, М.К. Ткаченко.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, кристаллография, слезная жидкость.

В статье приведены результаты применения метода нативной кристаллографии слезной жидкости в диагностике различных форм диабетической ретинопатии. При сравнении кристаллограмм слезной жидкости у пациентов с различными морфологическими изменениями сетчатки, которые возникли вследствие диабетической ретинопатии, были выявлены специфические различия кристаллообразования в периферической, промежуточной и центральной зонах фазии слезы, которые имеют прямую корреляционную связь. Так, у пациентов с пролиферативной формой диабетической ретинопатии у 82% пациентов, а у больных с препролиферативной и пролиферативной формы ДРП в 73% и 93% случаев соответственно.

Summary

ROLE OF CRYSTALLOGRAPHIC DIFFERENCES IN TEARS IN ASSESSING FORMS OF DIABETIC RETINOPATHY

Bezkorovayna I.M., Nakonechniy D. O., Bezkorovayna A.O., Tkachenko M.K.

Key words: diabetic retinopathy, crystallography, tears fluid.

This research paper describes the results obtained by applying the method of native tear crystallography in the diagnosis of various forms of diabetic retinopathy. When comparing crystallograms of tear fluid taken from the patients with various morphological changes of the retina caused by diabetic retinopathy we detected specific differences in crystal formation in the peripheral, intermediate and central zones of lacrimal fascias that had a direct correlation. Thus, the patients with proliferative diabetic retinopathy demonstrated 82% of cases, and the patients with proliferative forms and preproliferative diabetic retinopathy showed 73% and 93% of cases, respectively.

УДК 616.12-005.4-085.22

Овчаренко Л.К., Циганенко І.В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ПРЕПАРАТУ «СТЕАТЕЛЬ» У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Мета дослідження - вивчити фармакологічні ефекти Левокарнітину та їх вплив на результати лікування у пацієнтів з ішемічною хворобою серця: узагальнення отриманих результатів та впровадження використання даного препарату у клінічній практиці. Проаналізовано результати рандомізованого контрольованого дослідження, що демонструє ефективність L-карнітину, який є основою препарату «Стеатель», в лікуванні ішемічної хвороби серця. Вивчаючи як основні фармакологічні ефекти, так і їх ефективність в застосуванні при вищезгаданій патології, зроблено ряд висновків щодо необхідності впровадження препарату «Стеатель» в основу допоміжної терапії при лікуванні ішемічної хвороби серця.

Ключові слова: L-карнітин, властивості, ішемічна хвороба серця, патогенез, «Стеатель».

Дана робота є фрагментом НДР «Роль запалення в патогенезі коронарних і некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії», № державної реєстрації 0107U004808.

Вступ

Ішемічна хвороба серця в Україні займає провідні позиції в структурі причин смертності від захворювань. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2005 р.), серед країн Європейського Союзу, країн СНД, та інших європейських країн — Україна посідає, одне з перших місць серед смертності населення від ІХС. Так, наприклад, за показником раптової серцевої смертності від ІХС у віці від 0 до 64 років на 100 000 населення — Україна посідає перше місце серед цих країн (143,78 / 100 000 населення). Тому впровадження комплексного лікування, спрямованого не лише на лікування власне кардіальних проявів, а й загального зміцнення і покращення стану організму, є надзвичайно важливим на сьогодні.

Нещодавно, а саме восени 2013 року, на фармацевтичному ринку України з'явився препарат «Стеатель», основою якого є Левокарнітин. Ми з успіхом використовуємо препарат «Гепадиф», основним компонентом якого також є L-карнітин. Відмінність двох препаратів полягає в тому, що «Гепадиф» - багатокомпонентний препарат, до складу якого, крім L-карнітину, входять антиоксидантна фракція екстракту печінки, аденозин, вітаміни групи В. «Стеатель» містить тільки L-карнітин, причому в значно більшій дозі, ніж «Гепадиф», - 100 мг на 1 мл розчину для перорального застосування. Початкова добова доза для

дорослих становить 10 мл розчину, тобто 1 г карнітину. Поступово дозу збільшують до 3 г карнітину на добу. Розчин для внутрішньовенного введення містить 200 мг карнітину в 1 мл, а середня добова доза становить 1000 мг карнітину.

Мета дослідження

Вивчити фармакологічні ефекти Левокарнітину та їх вплив на результати лікування у пацієнтів з ішемічною хворобою серця: узагальнення отриманих результатів та впровадження використання даного препарату у клінічній практиці.

Об'єкт і методи дослідження

Основні фармакологічні ефекти Левокарнітину це - анаболічний, антигіпоксичний, антиуреїдний, стимулювання регенераторних процесів, стимулювання жирового обміну.

Він відноситься до групи вітамінів В. Саме дані фармакологічні ефекти та їх вплив на організм у ході лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця будуть розглянуті та проаналізовані у даній статті.

Результати дослідження та їх обговорення

Під ішемічною хворобою серця (ІХС) розуміють гостре або хронічне ураження серцевого м'яза, зумовлене зменшенням або припиненням надходження крові до міокарда у зв'язку з патологічним процесом у системі коронарних артерій

або з порушенням їх функціонального стану. Основним етіологічним фактором ІХС є атеросклероз коронарних артерій. Фактори, які сприяють його розвитку, належить розглядати як фактори ризику ІХС. Важливими серед них є такі: гіперліпідемія, артеріальна гіпертонія, висококалорійне харчування, ожиріння, цукровий діабет, паління, гіподинамія, генетична схильність, вік, чоловіча стать. Ішемія міокарда, пов'язана з ураженням коронарних артерій іншого походження (ревматизм, септичний ендокардит тощо), а також з гемодинамічними порушеннями некоронарного генезу (аортальні вади серця), до ІХС не належить і розглядається як вторинний синдром у рамках нозологічних форм. Коронарний атеросклероз виявляється у 95% хворих на ІХС. Атеросклеротична бляшка, яка збільшується, крововилив в основу бляшки з її розпадом, утворений тромб призводять до звуження просвіту або повного порушення прохідності, внаслідок чого виникає органічна обструкція коронарної артерії. Коронароспазм зумовлює динамічну обструкцію коронарної артерії.

У розвитку коронароспазму беруть участь катехоламіни, нейротензин, метаболіти арахідонової кислоти простагландин F_{2a}, лейкотрієни, серотонін, а також ендотеліальні фактори судин. В ендотелії судин виробляються речовини судинозвужувальної та прокоагулянтної дій: ендотеліні ET₁, ET₂, ET₃; тканинний тромбопластин; колаген; фактор, активізуючий тромбоцити. ET₁ - потужний вазоконстриктор, у 30 разів сильніший за ангіотензин II. Ендотелій виробляє також судинорозширювальні речовини: простагландин, простациклін та ендотеліальний розслаблюючий фактор - ЕРФ оксид азоту (NO), які є також антиагрегантами. У хворих на ІХС порушується динамічна рівновага між ендотеліальними судинорозширювальними й антиагрегантними факторами, з одного боку, та судинозвужувальними і проагрегантними - з другого. Остання починає переважати, що призводить до розвитку коронароспазму та підвищення агрегації тромбоцитів.

У прогресуванні ІХС істотне значення відводиться порушенням у системі гемостазу: зміни функції тромбоцитів, підвищення в'язкості крові, пригнічення фібринолізу, що може зумовити розвиток внутрішньосудинного тромбозу. Має значення недостатньо розвинута сітка колатерального коронарного кровопостачання. Доведено, що гіперпродукція катехоламінів, яка буває у разі стресових ситуацій, може бути причиною ураження міокарда. Слід звертати увагу на наслідки функціонального фізичного перевантаження серця. Потреба міокарда в кисні визначається, перш за все, частотою серцевих скорочень, скорочувальною функцією міокарда, розмірами серця і величиною артеріального тиску. Збільшення будь-якого з цих показників підвищує потребу міокарда в кисні. В нормальних умовах існує достатній резерв дилатації коронарних артерій, що забезпечує у разі потреби п'ятиразове збільшення коро-

нарного кровотоку. Обмеження кровопостачання міокарда виникають через зменшення просвіту коронарної артерії понад 50%.

Невідповідність коронарного кровотоку метаболічним потребам серцевого м'яза завжди супроводжується ішемією міокарда, що проявляється клінічно приступом стенокардії, тяжкими розладами серцевого ритму і провідності, в деяких випадках виникненням інфаркту міокарда, інколи настає раптова смерть. Окремим механізмом погіршення коронарного кровообігу є неадекватне розширення коронарної судини, спазм, непрохідність (тромбоз, емболія).

«Стеатель» неодмінно сприяють як попередженню прогресування ішемічної хвороби серця так і зменшують ризик розвитку раптової коронарної смерті та полегшують перебіг захворювання в цілому. Левокарнітин є кофактором метаболічних процесів, що забезпечують підтримку активності КоА. Чинить анаболічну дію, знижує основний обмін, уповільнює розпад білкових і вуглеводних молекул.

Сприяє проникненню через мембрани мітохондрій і розщеплення довголанцюгових жирних кислот (пальмітинової та ін.) з утворенням ацетил-КоА (що необхідний для забезпечення активності піруваткарбоксилази в процесі глюконеогенезу, утворення кетонів тіл, синтезу холіну і його ефірів, окисного фосфорилування і утворення АТФ), включає жирокислотний метаболічний шунт, активність якого не лімітована киснем (на відміну від аеробного гліколізу), тому ефективний при гострій гіпоксії мозку та ін. критичних станах.

Викликає незначне пригнічення ЦНС, підвищує секрецію і ферментативну активність травних соків (шлункового і кишкового), покращує засвоєння їжі. Знижує надлишкову масу тіла і зменшує вміст жиру в м'язах. Підвищує поріг резистентності до фізичного навантаження, призводить до ліквідації ацидозу після навантаження і, як наслідок, відновленню працездатності після тривалих виснажуючих фізичних навантажень. Збільшує запаси глікогену в печінці і м'язах, сприяє більш економному його використанню. Надає нейротрофічну дію, гальмує розвиток апоптозу, обмежує зону ураження і відновлює структуру нервової тканини. У плазмі крові дорослих і дітей старшого віку ендogenous карнітин виявляється в концентрації 50 мкмоль / л. При прийомі всередину добре всмоктується, рівень в плазмі досягає максимуму через 3 год. і зберігається в терапевтичному діапазоні протягом 9 год. При в/м введенні виявляється в плазмі протягом 4 год., після в/в аплікації вже через 3 год. зникає з крові. Легко проникає в печінку і міокард, повільніше - в м'язи. Виводиться нирками переважно у вигляді ацильних ефірів.

У ході дослідження препарат «Стеатель» був застосований в лікуванні ішемічної хвороби серця у 56 хворих різного віку та статі від 56 до 68 років (по 2г. 2 рази на добу протягом 3 місяців). Підводячи підсумки, через 3 місяці у 51 (91%) пацієнтів

спостерігалось покращення загального стану з боку основної патології, зокрема зменшення рівня болювого синдрому, зменшення маси тіла, покращення сну, загального стану.

Висновки

Беручи до основи фармакологічні властивості та ефекти Левокарнітину як основу препарату «Стеатель» та основні принципи та положення щодо розвитку ішемічної хвороби серця, доцільним є зауважити, що L-карнітин безумовно позитивно впливає на перебіг даного патологічного процесу. Призначення препарату «Стеатель» дозволяє, по-перше, гальмувати апоптоз та запобігати некрозу клітин міокарда за рахунок трофічної та стимулюючої дії на клітини організму; зменшувати розвиток кардіофіброзу, викликати регрес гіпертрофії міокарда, проявляти антиоксидантну активність на клітини, усуває симпатико-адреналові впливи на міокард, що зумовлює зменшення роботи серця (зниження сили й частоти скорочень), тобто зменшує потребу міокарда в кисні.

Також, L-карнітин впливає на зменшення надлишкової маси тіла і зменшує кількість жирової тканини у м'язах, сприяє зменшенню кількості загального холестерину та ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, позитивно впливає на гемодинаміку і знижує рівень ішемії міокарда.

Крім того, карнітин є універсальним цитопротектором, бере участь у синтезі деяких амінокислот, підвищує працездатність, підвищує ріст і регенерацію тканин. Вищезазначені ефекти Левокарнітину як препарату, що застосовується у комплексній терапії ІХС безперечно заслуговують на увагу, особливо у клінічній практиці лікаря загальної практики сімейної медицини. Особливо важливо, що препарат «Стеатель» містить адекватну дозу L-карнітину, має виражену протекторну, антиоксидантну, метаболічну активність.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані свідчать про доцільність призначення препарату «Стеатель» у комплексній терапії ішемічної хвороби серця, оскільки він гальмує апоптоз та запобігає некрозу клітин міокарда за рахунок трофічної та стимулюючої дії на клітини організму; зменшує розвиток кардіофіброзу, викликає регрес гіпертрофії міокарда, проявляє антиоксидантну активність на клітини, усуває симпатико-адреналові впливи на міокард, що зумовлює зменшення роботи серця (зниження сили й частоти скорочень), тобто зменшує потребу міокарда в кисні.

Реферат

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ ПРЕПАРАТА «СТЕАТЕЛЬ» У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Овчаренко Л.К., Цыганенко И.В.,

Ключевые слова: L-карнитин, свойства, ишемическая болезнь сердца, патогенез, «Стеатель».

Цель исследования - изучить фармакологические эффекты Левокарнитина и их влияние на результаты лечения у пациентов с ишемической болезнью сердца: обобщение полученных результатов и внедрение использования данного препарата в клиническую практику. Проанализированные результаты рандомизированного контролируемого исследования демонстрируют эффективность L-карнитина, кото-

мовлює зменшення роботи серця (зниження сили й частоти скорочень), тобто зменшує потребу міокарда в кисні, тому є необхідним продовжувати проведення подальших як експериментальних, так і клінічних досліджень.

Література

1. Бойцов С. А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира / С. А. Бойцов // Профилактическая медицина. - 2013. - № 5. - С. 9-19.
2. Болезни сердца и сосудов (The ESC textbook of cardiovascular medicine) : руководство / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса, пер. с англ. под ред. В. А. Алмазова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1446 с.
3. Ишемическая болезнь сердца, руководство / Г. В. Погосова; под ред. Р. Г. Оганова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 112 с.
4. Кардиореабилитация (Cardiac rehabilitation manual) : практ. рук. / Пер. с англ. под ред. Дж. Ниебауэра. - М. : Логосфера, 2012. - 328 с.
5. Косарев В. В. Миокардиальные цитопротекторы: клинико-фармакологические подходы к применению при ишемической болезни сердца / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Consilium Medicum. - 2013. - № 10. - С. 34-39.
6. Щукин Ю. В. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте: науч.-практ. пособие / Ю. В. Щукин, А. Е. Рябов. - Минздрав. Соц. развития СО, ГОУ ВПО СамГМУ Росздрава, ГУЗ СО "Гериатрический науч.-практ. центр". - Самара : Волга-Бизнес, 2008. - 44 с.
7. Andrieu-Abadie N. L-carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation / N. Andrieu-Abadie, J.P. Jaffrezou, S. Hatem [et al.] // FASEB J. — 1999. — Vol. 13, № 12. — P. 1501-1510.
8. Malaguarnera M. L-carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial / M. Malaguarnera, L. Cammalleri, M.P. Gargante [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. — 2007. — Vol. 86, № 6. — P. 1738-1744.

References

1. Bojcov S. A. Mechanizmy snizheniya smernosti ot ishemicheskoy bolezni serdca v raznyh stranah mira / S. A. Bojcov // Profilakticheskaja medicina. - 2013. - № 5. - S. 9-19.
2. Bolezni serdca i sosudov (The ESC textbook of cardiovascular medicine) : rukovodstvo / pod red. A. Dzhona Kjemma, Tomasa F. Ljushera, Patrika V. Serruisa, per. s angl. pod red. V. A. Almazova. - M. : GJeOTAR-Media, 2011. - 1446 s.
3. Ishemicheskaja bolezni' serdca, rukovodstvo / G. V. Pogosova; pod red. R. G. Oganova. - M. : GJeOTAR-Media, 2011. - 112 s.
4. Kardioreabilitacija (Cardiac rehabilitation manual) : prakt. ruk. / Per. s angl. pod red. Dzh. Niebaujera. - M. : Logosfera, 2012. - 328 s.
5. Kosarev V. V. Miokardial'nye citoprotektory: kliniko-farmakologicheskie podhody k primeneniju pri ishemicheskoy bolezni' serdca / V. V. Kosarev, S. A. Babanov // Consilium Medicum. - 2013. - № 10. - S. 34-39.
6. Shhukin Ju. V. Hronicheskaja ishemicheskaja bolezni' serdca v pozhilom i starcheskom vozraste: nauch.-prakt. posobie / Ju. V. Shhukin, A. E. Rjabov. - Minzdrav. Soc. razvitija SO, GOU VPO SamGMU Roszdrava, GUZ SO "Geriatricheskij nauch.-prakt. centr". - Samara : Volga-Biznes, 2008. - 44 s.
7. Andrieu-Abadie N. L-carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation / N. Andrieu-Abadie, J.P. Jaffrezou, S. Hatem [et al.] // FASEB J. — 1999. — Vol. 13, № 12. — P. 1501-1510.
8. Malaguarnera M. L-carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial / M. Malaguarnera, L. Cammalleri, M.P. Gargante [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. — 2007. — Vol. 86, № 6. — P. 1738-1744.

рый является основой препарата «Стеатель», в лечении ишемической болезни сердца. Изучая как основные фармакологические эффекты, так и их эффективность в применении при вышеупомянутой патологии, сделан ряд выводов о необходимости внедрения препарата «Стеатель» в основу вспомогательной терапии при лечении ишемической болезни сердца.

Summary

EFFECTIVENESS OF 'STEATEL' PREPARATION IN GENERAL THERAPY OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Ovcharenko L.K., Tsyganenko I.V.

Key words: L-carnitine, properties, coronary artery disease, pathogenesis.

The purpose of the work was to examine the pharmacological effects of Levokarnityn and its effect in the therapy of patients with coronary heart disease, to generalize of the results of its implementation in clinical practice. Results of a randomized controlled trial demonstrated the efficacy of L-carnitine, which is the active agent of 'Steatel' preparation in the therapy of coronary artery disease. Studying the main pharmacological effects and their effectiveness we could draw some conclusions about the necessity to introduce 'Steatel' as a part of adjunctive therapy of coronary artery disease.

УДК 616.831-005.1-005.4:575.113:613.25

Олешко Т.Б., Свириденко Д.Ю., Гарбузова В.Ю.

ОСОБЛИВОСТІ АСОЦІАЦІЇ LYS198ASN ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА EDN-1 З РОЗВИТКОМ ІШЕМІЧНОГО АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІНСУЛЬТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

Сумський державний університет

Наведено результати визначення частоти алельних варіантів гену EDN-1, що кодує один із ключових білків-регуляторів судинного тонусу, у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ) і 124 здорових осіб (контрольна група). Установлено, що співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем за Lys198Asn(rs5370) поліморфізмом 5 екзона гену EDN-1 у хворих на ІАТІ з ІМТ < 25 кг/м² становить 43,9; 43,9 і 12,2 %, а у пацієнтів з ІМТ ≥ 25 кг/м² – відповідно 49,6; 38,0 і 12,4 % (P = 0,784 за χ²-критерієм). У осіб з ІМТ ≥ 25 кг/м², гомозигот за мінорним алелем, ризик розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту більший у 4,6 разу, порівняно з гомозиготами за основним алелем (P = 0,020; OR = 4,583).

Ключові слова: ендотелін-1, поліморфізм гену, ішемічний інсульт, ІМТ.

Представлену роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Зв'язок алельного поліморфізму "генів ектопічної кальцифікації" з розвитком поширених серцево-судинних хвороб та їх ускладнень», № держ. реєстрації 0115U000688.

Вступ

У всьому світі спостерігається тенденція до зростання поширеності ожиріння. За даними ВООЗ у більше, ніж 1,9 мільярда дорослих людей у віці понад 18 років, спостерігається підвищений ІМТ, з них понад 600 мільйонів страждають ожирінням. У Європі надмірну вагу мають близько 20% населення, з них ожиріння - близько 50% [10]. Частота надмірної маси тіла у Швейцарії, Болгарії, Італії, Франції, Іспанії становить 20%, у Німеччині, Фінляндії, Великобританії - 30%, у Румунії - 40%, у Російській федерації - близько 50-54% [9]. В Україні від зайвої маси страждає кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік. Всього від ожиріння страждає близько 15-20% населення нашої країни. Показник поширеності підвищеного ІМТ складає 33% для чоловіків і 27% для жінок [9,13].

Надмірна маса тіла є важливим модифікованим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Збільшений індекс маси тіла та ожиріння пов'язані з підвищенням ендотеліно-опосередкованої вазоконстрикції, що сприяє ендотеліальній дисфункції і може відігравати провідну

роль у розвитку артеріальної гіпертензії та інсульту [7]. Доведено, що підвищення індексу маси тіла достовірно асоційовано з виникненням інсульту, а ризик його розвитку підвищується вдвічі [6].

З розвитком молекулярно-генетичних методів дослідження вченими активно вивчається роль генетичних чинників у розвитку цереброваскулярної патології. Провідним напрямом є пошук генів-кандидатів у пацієнтів з різними факторами ризику, у тому числі й ожирінням.

Мета дослідження

Вивчити особливості асоціації Lys198Asn поліморфізму гену EDN-1 з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту залежно від індексу маси тіла.

Об'єкт і методи дослідження

Для дослідження було використано венозну кров 170 хворих з ІАТІ (42,4% жінок і 57,6% чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік – 64,7±0,73 роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5.

Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, даних МРТ-дослідження головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [1], на підставі даних анамнезу і особливостей клінічного перебігу хвороби, даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, ЕКГ.

Контрольна група складалася зі 124 пацієнтів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми і вимірювання артеріального тиску.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р. Усі пацієнти підписали інформовану угоду на участь у дослідженнях з наступним забором венозної крові на генетичний аналіз.

Визначення Lys198Asn (rs5370) поліморфізму гена EDN-1 проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виді-

ленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Деталі методики генотипування описано в одній з попередніх наших публікацій [11]. Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Достовірність відмінностей визначали за χ^2 -критерієм. Значення $P < 0,05$ вважали достовірними.

Результати досліджень та їх обговорення

Генотипування хворих з ІАТІ та осіб контрольної групи за Lys198Asn поліморфізмом гена EDN-1 дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена залежно від величини ІМТ, а також порівняти їх між групами загалом і між генотипами. Кожну з двох груп – дослідної і контрольної – було поділено на дві підгрупи за показником ІМТ ($< 25 \text{ кг/м}^2$ і $\geq 25 \text{ кг/м}^2$).

Як впливає з результатів дослідження, наведених у таблиці 1, при порівнянні хворих з ІАТІ та осіб контрольної групи з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ не було встановлено статистично значимої відмінності ($P = 0,121$ за χ^2 -критерієм). Однак при проведенні аналогічного аналізу у пацієнтів з ІМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ виявлено достовірну різницю у розподілі генотипів у групах порівняння за Lys198Asn поліморфізмом ($P = 0,027$ за χ^2 -критерієм).

Таблиця 1.

Зв'язок Lys198Asn поліморфізму гена EDN-1 з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту в осіб з різним ІМТ

Індекс маси тіла	Генотип	Контроль, n (%)	ІАТІ, n (%)
ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$	Lys/Lys	24 (63,2)	18 (43,9)
	Lys/Asn	13 (34,2)	18 (43,9)
	Asn/Asn	1 (2,6)	5 (12,2)
	Разом	38 (100)	41 (100)
$\chi^2 = 4,222$; $P = 0,121$			
ІМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$	Lys/Lys	55 (64,7)	64 (49,6)
	Lys/Asn	27 (31,8)	49 (38,0)
	Asn/Asn	3 (3,5)	16 (12,4)
	Разом	85 (100)	129 (100)
$\chi^2 = 7,202$; $P = 0,027$			

Примітка: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

Як у осіб контрольної групи ($\chi^2 = 0,123$; $P = 0,940$), так і у хворих з ІАТІ ($\chi^2 = 0,488$; $P = 0,784$) не було виявлено достовірного зв'язку між поліморфними Lys198Asn варіантами гена EDN-1 і величиною ІМТ (табл. 2).

Розподіл осіб контрольної групи та групи осіб з ішемічним атеротромботичним інсультом за гено-

типами дав наступні результати (табл. 3). При порівнянні осіб двох досліджуваних груп з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та ІМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$, які є носіями Lys/Lys генотипу, статистично значимих відмінностей не було виявлено ($P = 0,150$). Такі ж результати були отримані і для носіїв Lys/Asn ($P = 0,342$), та Asn/Asn генотипів ($P = 0,694$).

Таблиця 2

Розподіл генотипів за Lys198Asn поліморфізмом гена EDN-1 в осіб з різним ІМТ у контрольній групі і групі хворих з ІАТІ

Індекс маси тіла	Генотип	ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$, n (%)	ІМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$, n (%)
Контроль	Lys/Lys	24 (63,2)	55 (64,7)
	Lys/Asn	13 (34,2)	27 (31,8)
	Asn/Asn	1 (2,6)	3 (3,5)
	Разом	38 (100)	85 (100)
$\chi^2 = 0,123$; $P = 0,940$			
ІАТІ	Lys/Lys	18 (43,9)	64 (49,6)
	Lys/Asn	18 (43,9)	49 (38,0)
	Asn/Asn	5 (12,2)	16 (12,4)
	Разом	41 (100)	129 (100)
$\chi^2 = 0,488$; $P = 0,784$			

Примітка: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

Таблиця 3.
Частота осіб з різними величинами ІМТ у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за Lys198Asn поліморфізмом гена EDN-1

Генотип	ІМТ	Контроль, n (%)	IAT1, n (%)
Lys/Lys	< 25 кг/м ²	24 (30,4)	18 (22,0)
	≥ 25кг/м ²	55 (69,6)	64 (78,0)
	Разом	79 (100)	82 (100)
$\chi^2 = 1,482$; P = 0,150			
Lys/Asn	< 25 кг/м ²	13 (32,5)	18 (26,9)
	≥ 25кг/м ²	27 (67,5)	49 (73,1)
	Разом	40 (100)	67 (100)
$\chi^2 = 0,386$; P = 0,342			
Asn/Asn	< 25 кг/м ²	1 (25,0)	5 (23,8)
	≥ 25кг/м ²	3 (75,0)	16 (76,2)
	Разом	4 (100)	21 (100)
$\chi^2 = 0,003$; P = 0,694			

Примітка: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

Таблиця 4.
Аналіз ризику IAT1 залежно від генотипу за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1 у осіб нормальним і підвищеним ІМТ

Показник	Генотип	CR	SE	WS	P	OR	95% CI для OR нижній	95% CI для OR верхній
ІМТ < 25 кг/м ²	Lys/Asn	0,613	0,479	1,636	0,201	1,846	0,722	4,723
	Asn/Asn	1,897	1,139	2,774	0,096	6,667	0,715	62,143
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	Lys/Asn	0,444	0,302	2,165	0,141	1,560	0,863	2,819
	Asn/Asn	1,522	0,655	5,395	0,020	4,583	1,268	16,562

Примітка: Порівняння проводиться відносно Lys198Lys генотипу; CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; WS – статистика Вальда; P – статистична значущість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал

Застосування методу логістичної регресії дало можливість виявити вплив генотипу за Lys198Asn на розвиток інсульту у пацієнтів з підвищеним ІМТ (табл. 4). Встановлено, що у осіб з ІМТ ≥ 25кг/м², гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn), ризик розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту більший у 4,6 раза, порівняно з гомозиготами за основним алелем (P = 0,020; OR = 4,583).

На сьогодні досліджено понад 2 тисячі однонуклеотидних поліморфізмів гена EDN-1. Алейний поліморфізм Lys198Asn знаходиться у 5-му екзоні досліджуваного гена, у 5665-й позиції азотиста основа гуанін замінюється на тимін. Це призводить до того, що 198-а амінокислота молекули ендотеліну-1 лізин замінюється на аспарагін [5,12,14].

Дані про зв'язок Lys198Asn поліморфізму з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту та ІМТ як його модифікованим фактором ризику нечисленні та суперечливі. Групою вчених на чолі з Baráth A. було виявлено достовірну асоціацію між ІМТ та даним поліморфізмом у мешканців Угорщини. Значні відмінності у співвідношенні варіантів генотипів за Lys198Asn поліморфізмом були встановлені у носіїв гетерозиготного генотипу з артеріальною гіпертензією і нормальною масою тіла та у гіпертоніків, що страждають ожирінням [2]. На думку інших авторів Lys198Asn поліморфізм асоційований з підвищеним артеріальним тиском, особливо у осіб з надлишковою вагою [8]. Дослідження Jin J.J. показало істотний зв'язок між Lys198Asn поліморфізмом гена EDN-1 та ІМТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в японській популяції (P = 0,027). Носії мінорного алеля були більш схильні до надмірної

маси тіла, ніж гомозиготи за основним алелем. Автори вважають, що беручи до уваги сукупний вплив ожиріння і гіпертонії на розвиток серцево-судинних, і зокрема цереброваскулярних захворювань, носії мінорного алеля повинні залучатись до методів, спрямованих на зниження маси тіла [3].

Висновки

1. Співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем за Lys198Asn поліморфізмом гена EDN-1 у хворих на IAT1 з ІМТ < 25 кг/м² становить 43,9; 43,9 і 12,2 %, а у пацієнтів з ІМТ ≥ 25кг/м² – відповідно 49,6; 38,0 і 12,4 % (P = 0,784 за χ^2 -критерієм).

2. У осіб з ІМТ ≥ 25кг/м², гомозигот за мінорним алелем, ризик розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту більший у 4,6 раза, порівняно з гомозиготами за основним алелем.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення зв'язків факторів ризику IAT1 з різними варіантами генотипу за Lys198Asn поліморфізмом гена EDN-1. При цьому повинен враховуватися вплив генетичних чинників на фактори, що збільшують ризик розвитку ішемічних інсультів (куріння, порушення ліпопротеїнового складу плазми крові, гіподинамія, зміни у системі гемостазу тощо).

Література

1. Adams H. P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H. P. Adams, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 35-41.

- Baráth A. Endothelin-1 gene and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in adolescents with juvenile and obesity-associated hypertension / A. Baráth, E. Endreffy, C. Bereczki [et al.] // *Acta Physiol. Hung.* – 2007. – Vol. 94 (1-2). – P. 49-66.
- Jin Jing Ji Association of Endothelin-1 Gene Variant With Hypertension / Jing Ji Jin // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 163-167.
- Moodie R. Childhood obesity – a sign of commercial success, but a market failure / R. Moodie, B. Swinburn, J. Richardson, B. Somaini // *Int. J. Pediatric. Obesity.* – 2006. – Vol. 1. – P. 133-138.
- Rankinen T. Effect of Endothelin 1 Genotype on Blood Pressure Is Dependent on Physical Activity or Fitness Levels / T. Rankinen, T. Church, T. Rice [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1120-1125.
- Sorganvi V. Risk factors for ischemic stroke- a case control study / V. Sorganvi, M. Kulkarni, R. Udgiri [et al.] // *I.J.A.B.R.* – 2014. – Vol. 4 (1). – P. 9-12.
- Weil B. R. Enhanced endothelin-1 system activity with overweight and obesity / B. R. Weil, C. M. Westby, G. P. VanGuilderetal. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301. – P. 689-695.
- Зарубина Е.Г. Роль генетической предрасположенности в развитии сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста с нарушением режима труда и отдыха / Е.Г. Зарубина, Е.В. Асеева // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 11. – С. 51-55.
- Козак Х. І. Поширеність аліментарного ожиріння і фактори, що сприяють його розвитку / Х. І. Козак, М. І. Марущак // *Медсестринство.* – 2013. – № 3. – С. 27-29.
- Матлай О. І. Вивчення зв'язку деяких антропометричних даних з С677Т поліморфізмом гена N5,N10-метілететрагідрофолатредуктази у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом / О. І. Матлай // *Світ медицини та біології.* – 2014. – № 2(44). – С. 57-61.
- Олешко Т. Б. Зв'язок Lys198Asn поліморфізму гена ендотеліну-1 з ішемічним атеротромботичним інсультом в осіб із нормальним та підвищеним артеріальним тиском / Т. Б. Олешко, В. Ю. Гарбузова, О. В. Атаман // *J. Clin. Exp. Med. Res.* – 2015. – Т. 3, № 4. – С. 464-469.
- Пахомя Н.С. Роль поліморфізмів деяких генів в реалізації артеріальної гіпертензії / Н.С. Пахомя, О.М. Урясьєв, А.В. Шаханов // *Земський Врч.* – 2014. – № 3-4 (24). – С. 21-24.
- Фадєєнко Г.Д. Ожиріння і ризик серцево-судинних захворювань / Г.Д. Фадєєнко, А.Е. Гріднев // *Ліки України.* – 2009. – № 7(133). – С. 55-64.
- Феоктистова В. С. Поліморфізм генів ендотеліальної NO-синтази, ендотеліна-1 і параоксонази-1 як фактор ризику кардіального синдрому Х у жінок / В. С. Феоктистова, А. С. Липунова, М. Г. Колесніченко [и др.] // *Проблеми женского здоровья.* – 2012. – № 3 (7). – С. 24-29.
- Bendixen, L. J. Kappelle [et al.] // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24. – P. 35-41.
- Baráth A. Endothelin-1 gene and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in adolescents with juvenile and obesity-associated hypertension / A. Baráth, E. Endreffy, C. Bereczki [et al.] // *Acta Physiol. Hung.* – 2007. – Vol. 94 (1-2). – P. 49-66.
- Jin Jing Ji Association of Endothelin-1 Gene Variant With Hypertension / Jing Ji Jin // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 163-167.
- Moodie R. Childhood obesity – a sign of commercial success, but a market failure / R. Moodie, B. Swinburn, J. Richardson, B. Somaini // *Int. J. Pediatric. Obesity.* – 2006. – Vol. 1. – P. 133-138.
- Rankinen T. Effect of Endothelin 1 Genotype on Blood Pressure Is Dependent on Physical Activity or Fitness Levels / T. Rankinen, T. Church, T. Rice [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1120-1125.
- Sorganvi V. Risk factors for ischemic stroke- a case control study / V. Sorganvi, M. Kulkarni, R. Udgiri [et al.] // *I.J.A.B.R.* – 2014. – Vol. 4 (1). – P. 9-12.
- Weil B. R. Enhanced endothelin-1 system activity with overweight and obesity / B. R. Weil, C. M. Westby, G. P. VanGuilderetal. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301. – P. 689-695.
- Zarubina E.G. Rol' geneticheskoy predispozitsionnosti v razvitiі serdechno-sosudistoy patologii u lic mladogo vozrasta s narushenіem rezhіma truda і otdyha / E.G. Zarubina, E.V. Aseeva // *Fundamental'nye issledovaniya.* – 2013. – № 11. – S. 51-55.
- Kozak X. I. Poshirenist' alimentarnogo ozhirinnja і faktori, shho sprijajut' jogo rozvitku / X. I. Kozak, M. I. Marushhak // *Medsestrinstvo.* – 2013. – № 3. – S. 27-29.
- Matlaj O. I. Vivchennja zv'jazku dejakih antropometrichnih danih z S677T polimorfizmom gena N5,N10-metilentetragidrofolatreduktazi u hvorih z ishemichnim aterotrombotichnim insultom / O. I. Matlaj // *Svit medicini ta biologii.* – 2014. – № 2(44). – S. 57-61.
- Oleshko T. B. Zv'jazok Lys198Asn polimorfizmu gena endotelinu-1 z ishemichnim aterotrombotichnim insultom v osib iz normal'nim ta pidvishhenim arterial'nim tiskom / T. B. Oleshko, V. Ju. Garbuzova, O. V. Ataman // *J. Clin. Exp. Med. Res.* – 2015. – T. 3, № 4. – S. 464-469.
- Pahomja N.S. Rol' polimorfizmov nekotoryh genov v realizacii arterial'noj gipertenzii / N.S. Pahomja, O.M. Urjas'ev, A.V. Shahanov // *Zemskij Vrach.* – 2014. – № 3-4 (24). – S. 21-24.
- Fadeenko G.D. Ozhirenie і risk serdechno-sosudistyh zabojevanij / G.D. Fadeenko, A.E. Gridnev // *Liki Ukraini.* – 2009. – № 7(133). – S. 55-64.
- Feoktistova V. S. Polimorfizm genov jendotelial'noj NO-sintazy, jendotelina-1 і paraoksonazy-1 kak faktor riska kardial'nogo sindroma H u zhenshin / V. S. Feoktistova, A. S. Lipunova, M. G. Kolesnichenko [i dr.] // *Problemy zhenskogo zdorov'ja.* – 2012. – № 3 (7). – S. 24-29.

References

- Adams H. P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H. P. Adams, B. H.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ АССОЦИИАЦИИ Lys198Asn ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА EDN-1 С РАЗВИТИЕМ ИШЕМИЧЕСКОГО АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Олешко Т.Б., Свириденко Д.Ю., Гарбузова В.Ю.

Ключевые слова: эндотелин-1, полиморфизм генов, ишемический инсульт, ИМТ.

Приведены результаты определения частоты аллельных вариантов гена EDN1, кодирующего один из ключевых белков-регуляторов сосудистого тонуса, в 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ) и 124 здоровых лиц (контрольная группа). Установлено, что соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю при анализе Lys198Asn (rs5370) полиморфизма 5 экзона гена EDN-1 у больных ИАТИ с ИМТ < 25 кг/м² составляет 43,9; 43,9 и 12,2%, а у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² – соответственно 49,6; 38,0 и 12,4% (P = 0,784 по χ²-критерию). У лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м², гомозигот по минорному аллелю, риск развития ишемического атеротромботического инсульта больше в 4,6 раза по сравнению с гомозиготами по основному аллелю (P = 0,020; OR = 4,583).

Summary

CHARACTERISTICS OF ASSOCIATION Lys198Asn POLYMORPHISM OF EDN-1 GENE WITH DEVELOPMENT OF ISCHEMIC ATHEROTROMBOTIC STROKE DEPENDING ON BODY MASS INDEX

Oleshko T.B., Svyrydenko D.Yu., Garbuzova V.Yu.

Key words: endothelin-1, gene polymorphism, ischemic stroke, BMI.

This paper describes the results obtained by determining the frequency of allelic variants of EDN-1 gene encoding one of the key protein regulators of vascular tone. The study involved 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke (IAS) and 124 healthy individuals (control group). It has been established that

homozygote correlation by basic allele, heterozygote and homozygotes by minor allele while analysing Lys198Asn (rs5370) polymorphism of the 5th EDN-1 gene exon in IAS patients with a BMI < 25 kg/m² is 43.9; 43.9 and 12.2 %, and in the patients with a BMI ≥ 25 kg/m² is respectively 49.6; 38,0 and 12,4% (P = 0,784 at χ^2 -criterion). Individuals with BMI ≥ 25 kg/m² who are carriers of homozygotes by minor allele, demonstrate higher stroke risk in 4.6 times compared with homozygotes by basic allele (P = 0,020; OR = 4,583).

УДК 004.3/.7:613.65:617.751]-084-057.875

Пац Н.В., Илбуть В. А., Марцинкевич Д. Н.

СТРУКТУРА РИСКОВ СНИЖЕНИЯ ЗРЕНИЯ У СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ БЕЛАРУСИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕКТРОННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

В статье показано, что в структуре рисков нарушения зрения у студентов вузов Беларуси преобладает несоблюдение мер профилактики нарушения зрения при использовании в учебных целях электронной литературы. Сокращение времени зрительных нагрузок, потраченных на учебу, при использовании электронных учебников способствует сохранению зрения у студентов биологических факультетов даже при высоких наследственных рисках.

Ключевые слова: зрение, риски, профилактика, электронный учебник, студенческая молодежь

В настоящее время широко используются электронные средства для получения информации. В учебный процесс включены и активно используются электронные учебно-методические комплексы. Использование информационно-образовательных технологий повысило эффективность обучения, но вместе с тем поставило новые задачи в решении проблем здоровья обучающихся [4]. Статический стресс и нагрузка на зрительный анализатор являются ключевыми звеньями цепи проблем, влияющих на здоровье учащейся и студенческой молодежи [1, 2, 3, 5].

В литературе нет информации о нагрузках на зрительный анализатор при использовании электронных учебников в различных возрастных группах и рисках нарушения зрения.

Целью данной работы было определить структуру рисков снижения зрения у студенческой молодежи медицинских и немедицинских вузов Беларуси при использовании ими электронной литературы, изучив состояние органа зрения, определить в ней место профилактических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Объект исследования: студенты медицинских и немедицинских вузов Беларуси (830 человек в возрасте 19-20 лет: 607 девушек и 223 юноши). Все обследуемые были подразделены на пять групп: первая - 630 человек – студенты Гродненского государственного медицинского университета (ГрГМУ), 50 - студенты Витебского государственного медицинского университета (ВГМУ), 50 – студенты Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ), 50 - студенты биологического факультета Гродненского государственного университета имени Янки Купалы (ГрГУ), 50 - студенты биологического факультета

Белорусского государственного университета (БГУ).

Использован анкетный метод опроса. В анкету внесены вопросы, выявляющие возможные риски нарушения здоровья органа зрения, использование электронных учебников, вопросы о зрительных нагрузках, связанных и не связанных с учебным процессом. Сведения о состоянии органа зрения оценивались согласно данным о заболеваемости, отмеченных в личной медицинской карте студента.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ «Статистика 10.0».

Результаты и обсуждение

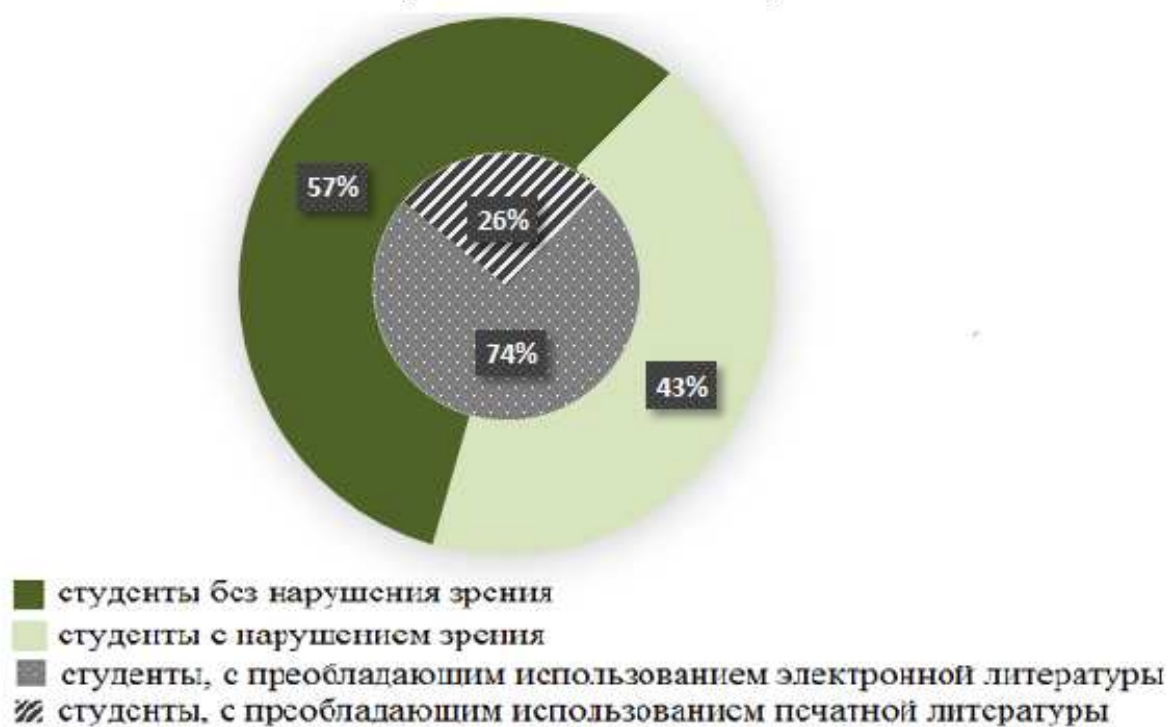
Проанализировав вопрос о соотношении используемых электронных и печатных учебных материалов, получены данные указывающие на то, что студентами немедицинских вузов источником выбора при подготовке домашних заданий для получения информации являются преимущественно электронные средства. Так, в Белорусском государственном университете - 90%, Гродненском государственном университете имени Я.Купалы - 96%, что достоверно отличается от медицинских вузов Гродно и Минска, в которых электронные средства обучения занимают 72% и 74% соответственно. При этом в Витебском медицинском университете 54% приходится на электронные источники (рис.1).

Использование электронных средств оказывает влияние на состояние зрения студентов (рис. 2-3). Как показали исследования с увеличением использования электронных средств - повышается количество человек с ухудшением зрения.

Использование электронных и бумажных учебных пособий среди студентов 3 курсов вузов Беларуси



Взаимосвязь нарушения зрения у студентов вузов Беларуси с использованием электронных и печатных учебных пособий





Проанализированы риски, обуславливающие снижение зрения среди студентов белорусских вузов. Среди них - невыполнение профилактических мероприятий по сохранению зрения, использование электронной литературы, учебная на-

грузка в университете, наследственность, нахождение у монитора с неучебными целями. В полученной пирамиде рисков использование электронной литературы занимает второе место (рис 4).

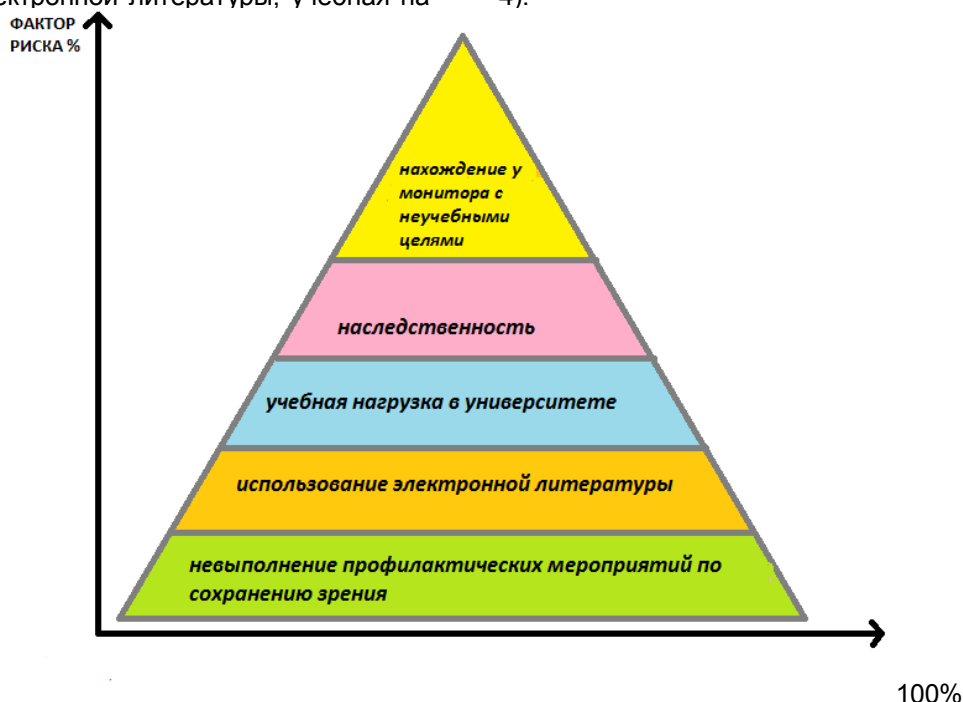


Рисунок 4. Пирамида рисков нарушения зрения у студентов белорусских вузов.

В ходе проведенного исследования выявлено, что студенты биологических факультетов белорусских вузов достоверно чаще используют электронные учебники по сравнению со студентами медицинских вузов. У студентов биологического факультета Гродненского государственного университета выявлен высокий уровень профилактических мероприятий, проводимый студентами

для сохранения зрения, при этом показатели снижения зрения самые низкие. У них при максимальном использовании электронных учебников, но при хорошей профилактике в меньшей степени страдает зрение. Использование на практике профилактических мероприятий, направленных на сохранение зрения, даже при имеющихся высоких наследственных рисках и при использова-

нии электронных учебников, обусловили низкий уровень снижения зрения у студентов. В исследовании найдено этому еще одно объяснение. Эти студенты меньше времени тратят на учебные цели и, следовательно, это и обуславливает меньшую зрительную нагрузку. У студентов же медицинских вузов преобладает время, потраченное на учебу с использованием электронных носителей информации, а, следовательно, и увеличивается возможность реализации рисков, способствующих снижению зрения.

Выводы

1. Студенты биологических факультетов белорусских вузов достоверно чаще используют электронные учебники по сравнению со студентами медицинских вузов.

2. В структуре рисков нарушения зрения у студентов вузов Беларуси преобладает несоблюдение мер профилактики нарушения зрения при использовании в учебных целях электронной литературы.

3. Использование электронных учебников при условии отсутствия или проведения недостаточных мер профилактики приводит к снижению зрения у студентов медицинских вузов.

4. Сокращение времени зрительных нагрузок, потраченных на учебу, при использовании электронных учебников, у студентов биологических факультетов даже при высоких наследственных рисках, способствует сохранению зрения.

Литература

1. Гончаренко М.С. Методичні підходи до оцінки адаптаційних можливостей студентів з порушеннями зору / М.С. Гончаренко, І.Г. Мартиненко, К.В. Носов, В.В. Мартиненко // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: біологія. – 2012. – Вип. 16, №1035. – С. 17-21.
2. Голубев И. П. Методика улучшения зрения у студентов СМГ МГСУ [Электронный ресурс] / И. П. Голубев. – 2012. – Режим доступа: http://allformgsu.ru/publ/fizicheskaja_kultura/metodika_uluchshenija_zrenija_u_studentov_smg_mgsu/27-1-0-186.
3. Лемберанская А.З. Состояние офтальмологической обращаемости школьников и их родителей по поводу близорукости / А.З. Лемберанская // Світ медицини та біології, – 2013. – №3. – С. 68-69.
4. Маулина Л. Ф. Оценка зрения у студентов Ижевской государственной медицинской академии до и после поступления в ВУЗ / Л. Ф. Маулина, Л. И. Хасанова // Вестник науки и образования / Bull Sci Education. – 2015. – №8 (10) – С. 19.
5. Офтальмология: национальное руководство / под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 18 с.

References

1. Goncharenko M.S. Metodichni pidhodi do ocinki adaptacijnih mozhlivostej studentiv z porushennjami zoru / M.S. Goncharenko, I.G. Martinenko, K.V. Nosov, V.V. Martinenko // Visnik Harkivskogo nacional'nogo universitetu imeni V.N. Karazina. Serija: biologija. – 2012. – Vip. 16, №1035. – S. 17-21.
2. Golubev I. P. Metodika uluchshenija zrenija u studentov SMG MGSU [Elektronnij resurs] / I. P. Golubev. – 2012. – Rezhim dostupu do resursu: http://allformgsu.ru/publ/fizicheskaja_kultura/metodika_uluchshenija_zrenija_u_studentov_smg_mgsu/27-1-0-186.
3. Lemberanskaja A.Z. Sostojanie oftal'mologicheskoi obrashhaemosti shkol'nikov i ih roditel'ej po povodu blizorukosti / A.Z. Lemberanskaja // Svit medicini ta biologii, – 2013. – №3. – S. 68-69.
4. Maulina L. F. Ocenka zrenija u studentov Izhevskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii do i posle postuplenija v VUZ / L. F. Maulina, L. I. Hasanova // Vestnik nauki i obrazovanija / Bull Sci Education. – 2015. – №8 (10) – S. 19.
5. Oftal'mologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. S. Je. Avetisova, E. A. Egorova, L. K. Moshetovoj. – M. : GJEOTAR-Media. – 2008. – 18 s.

Реферат

СТРУКТУРА РИЗИКІВ ЗНИЖЕННЯ ЗОРУ У СТУДЕНТСЬКОЇ МОЛОДІ БІЛОРУСІ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ЕЛЕКТРОННОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Пац Н.В., Ілбуть В.А., Марцинкевич Д.Н.

Ключові слова: зір, ризики, профілактика, електронний підручник, студентська молодь

У статті показано, що в структурі ризиків порушення зору у студентів вузів Білорусі переважає недотримання заходів профілактики порушення зору при використанні в навчальних цілях електронної літератури. Скорочення часу зорових навантажень, витрачених на навчання, при використанні електронних підручників сприяє збереженню зору у студентів біологічних факультетів навіть при високих спадкових ризиках.

Summary

STRUCTURE OF VISUAL IMPAIRMENT RISKS ASSOCIATED WITH USING E-BOOKS IN BELARUS STUDENTS

Pats N.V., Ilbut V.A., Marcinkievicz D.N.

Key words: vision, risks, prevention, e-books, students

This article shows that the structure of risks of visual impairment among students of high schools in Belarus prevails due to the failure in preventing visual impairment when using e-books for educational purposes. By reducing the time of visual loads caused by learning and using electronic devices, students of biological faculties can preserve their good sight even at high hereditary risk.

УДК: 616.831-005.1-071

Піддубна О. О.

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ МНОЖИННІЙ МІЕЛОМІ НА ФОНІ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Неврологічні порушення при онкогематологічних захворюваннях відносять до числа вторинних уражень нервової системи. Приєднання неврологічної симптоматики до основних симптомів захворювання значно погіршує тяжкість стану хворих та впливає на результат лікування. На сучасному етапі спостерігається неухильне зростання частоти неврологічних ускладнень хіміотерапії зумовлене інтенсифікацією протипухлинного лікування й широким використанням нейротоксичних цитостатиків. Плазмоклітинна, або множинна, мієлома (ММ) представляє собою злоякісне лімфопроліферативне захворювання, що характеризується інфільтрацією кісткового мозку патологічними плазматичними клітинами, секрецією моноклонального імуноглобуліну, який виявляється у сироватці крові або в сечі (М-протеїн) та літичним ураженням кісток, особливо черепа. В останні роки у клінічну практику стали активно впроваджуватися препарати таргетної дії для лікування множинної мієломи, а саме: талідомід, механізм дії якого пов'язаний з пригніченням ангіогенезу та утворенням фактора некрозу пухлин (TNF-а), бортезоміб, який представляє собою протеасомний інгібітор. Усі ці препарати використовуються у схемах як індукції, так і консолідації підтримуючого лікування. Проте, з появою цих препаратів ятрогенна нейротоксичність стала основною причиною розвитку периферичної нейропатії. Таким чином, питання своєчасного виявлення неврологічного дефіциту, особливо внаслідок хіміотерапевтичного лікування множинної мієломи, має важливе значення для вирішення подальшої тактики ведення пацієнтів. Проведене обстеження показало, що на фоні хіміотерапевтичного лікування множинної мієломи виявлено вторинне ураження нервової системи переважно у вигляді полінейропатичного (77,2%) та енцефалопатичного (63,6%) синдромів. Встановлено залежність проявів полінейропатії від тривалості хіміотерапевтичного лікування ММ, що може вказувати на ятрогенні аспекти вторинного ураження периферичної нервової системи.

Ключові слова: множинна мієлома, хіміотерапевтичне лікування, бортезоміб, талідомід, нервова система, полінейропатія.

НДР № 0111U006303, на тему: Оптимізація та патогенетичне обґрунтування методів діагностики і лікування судинних та нейродегенеративних захворювань нервової системи з урахуванням клініко-гемодинамічних, гормональних, метаболічних генетичних та імунізапальних чинників». Робота виконується за рахунок самофінансування. Наукова праця є фрагментом дисертаційної роботи автора на здобуття звання кандидата медичних наук на тему: «Клініко-параклінічні особливості ураження нервової системи при гемобластозах».

Вступ

Неврологічні порушення при онкогематологічних захворюваннях відносять до числа вторинних уражень нервової системи. Вони об'єднують різні за механізмами розвитку та локалізацією патологічні стани нервової системи, які пов'язані з пухлинними захворюваннями системи крові. Онкогематологічні захворювання складають 3% всіх новоутворень у дорослих та 36,6% у дітей. Приєднання неврологічної симптоматики до основних симптомів захворювання значно погіршує тяжкість стану хворих та впливає на результат лікування. На сучасному етапі спостерігається неухильне зростання частоти неврологічних ускладнень хіміотерапії зумовлене інтенсифікацією протипухлинного лікування й широким використанням нейротоксичних цитостатиків.

Плазмоклітинна, або множинна, мієлома (ММ) представляє собою злоякісне лімфопроліферативне захворювання, що характеризується інфільтрацією кісткового мозку патологічними плазматичними клітинами, секрецією моноклонального імуноглобуліну, який виявляється у сироватці крові або в сечі (М-протеїн) та літичним ураженням кісток, особливо черепа [1-3]. Звертаючи увагу на патогенез множинної мієломи, зрозумілий той факт, що ураження нервової системи є досить частим ускладненням перебігу

ММ. Причинами вторинної патології нервової системи може стати мієломатозна компресія черепно-мозкових нервів у місті їх виходу із порожнини черепа, або стиснення спинного мозку екстрадулярною інфільтрацією плазматичними клітинами хребців, що може спричинити «мієломатозну параплегію» [4].

У кінці 1980-х – на початку 1990-х років ключовою тактикою лікування множинної мієломи виділяли високодозові методи терапії. Протягом наступних 10 років проводились багаточисленні дослідження, які підтвердили, що у більшості випадків інтенсивне лікування (високодозова терапія) з подальшою аутотрансплантацією кісткового мозку сприяє більшій ефективності при ММ [4]. В останні роки у клінічну практику стали активно впроваджувати нові препарати з іншими фармакокінетичними властивостями, а саме: талідомід, механізм дії якого пов'язаний з пригніченням ангіогенезу та утворенням фактора некрозу пухлин (TNF-а), бортезоміб, який представляє собою протеасомний інгібітор. Усі ці препарати використовуються у схемах як індукції, так і консолідації підтримуючого лікування [5]. Проте, з появою цих препаратів ятрогенна нейротоксичність стала основною причиною розвитку периферичної нейропатії [4,5]. Таким чином, питання своєчасного виявлення неврологічного дефіциту, особливо внаслідок хіміотерапевтич-

ного лікування множинної мієломи, має важливе значення для вирішення подальшої тактики ведення пацієнтів.

Мета дослідження

Метою нашого дослідження було проведення комплексного аналізу клінічних особливостей ураження нервової системи при множинній мієломі на фоні хіміотерапевтичного лікування.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 22 хворих на множинну мієлому, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського протягом 2015-2016 рр. Множинну мієлому діагностували за загальноприйнятими класифікаціями та методичними рекомендаціями [6]. У всіх обстежуваних хворих ретроспективно була виключена патологія нервової системи на момент захворювання та лікування множинної мієломи. Пацієнти із множинною мієломою були розподілені на 2 групи: 9 осіб, які приймали бортезоміб 1,3 мг/м² (1 група), 13 пацієнтів, котрі лікувались талідомідом 100 мг в день (2 група). Віковий розподіл у першій групі сягав 55,7±0,5 років, у другій – 58,6± 1,1 років. Середній термін лікування у першій групі тривав 2,9±1,2 років та 3,2±0,9 роки – у другій групі.

У всіх хворих проведено загальноклінічне обстеження, детальне вивчення скарг та анамнестичних даних, комплексне клініко-неврологічне обстеження з дослідженням когнітивних функцій. Серед скарг особливу увагу приділяли наявності загальної слабкості, швидкої втомлюваності, з'ясовували наявність головокружіння, оніміння та відчуття «повзання мурашок по кінцівках». Для характеристики вегетативного тону вивчали показники частоти серцевих скорочень, систолічного та діастолічного артеріального тиску, дихальних рухів, розраховували вегетативні індекси Кердо та Хільденбранта, що дозволило оцінити ступінь дезінтеграції в діяльності вісцеральних систем організму.

Психодіагностичне обстеження проводили за допомогою шкали MMSE (Mini Mental State Examination), таблиць Шульте, тесту Лурія [6,7]. Шкала MMSE дозволяє швидко та ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, сприйняття, концентрацію уваги, функцію мови, праксису. З метою дослідження темпу сенсомоторних реакцій, активної уваги, тренуваності та втомлюваності використовували таблиці Шульте. Оцінку стану довільної вербальної пам'яті проводили методом запам'ятовування 10 слів, не пов'язаних між собою за змістом і емоційно нейтральних (тест О.Р. Лурії).

Результати обробляли статистично з визначенням критерію достовірності Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед загальної когорти хворих найбільш частими скаргами були загальна слабкість (100%), швидка втомлюваність (86,3%) та оніміння кінцівок (81,8%), больові відчуття у кінцівках (63,6%), задуха під час фізичного навантаження (59,1%). Характерною відмінністю для другої групи була наявність скарг на тремтіння та слабкість кінцівок (23,7%). Звертає на себе увагу, що середня тривалість прийому талідоміду у даних пацієнтів в другій групі становила 5,2±1,1 років.

Варто зауважити, що найчастішими серед неврологічних синдромів у пацієнтів з обох груп були полінейропатичний (77,2% - 17 хворих) та енцефалопатичний (63,6% - 14 хворих) синдроми. Ознаки радикулопатичного синдрому виявлені лише у 2 пацієнтів (15,4%) з другої групи. З метою виявлення зв'язку між тривалістю хіміотерапевтичного лікування (ХМЛ) та можливим розвитком неврологічних ускладнень внаслідок нейротоксичного впливу препаратів, пацієнти з першої та другої групи були розділені на 2 підгрупи. Першу підгрупу (А) складали пацієнти із тривалістю ХМЛ менше року, другу (В) – пацієнти із тривалістю ХМЛ більше року.

Основні симптоми і синдроми, виявлені у обстежуваних хворих, в залежності від тривалості хіміотерапевтичного лікування, представлені у таблиці 1.

При аналізі даних, наведених у таблиці 1, можна зробити висновок, що прояви полінейропатичного синдрому у пацієнтів першої групи виявляються вже на першому році лікування бортезомібом і загалом обмежуються сенсорним дефіцитом. На відміну від пацієнтів першої групи, в яких вторинне ураження нервової системи наявне вже на першому році ХМЛ (66,6%), хворі другої групи, мають чіткий зв'язок із збільшенням частоти прояву полінейропатії від тривалості прийому талідоміду (у підгрупі «А»-0%, підгрупі «В» - 77,2%), яка у 33,3% випадків мала сенсорно-моторну форму. При цьому прояви енцефалопатичного синдрому не мали чіткої залежності із тривалістю ХМЛ у групах пацієнтів із множинною мієломою.

Визначення тону надсегментарного відділу вегетативної нервової системи за допомогою розрахунку індексу Хільденбранта не виявив достовірних відхилень від нормальних показників (4,6±0,1 балів у першій групі та 4,2±0,3 балів у другій групі). Проте, при обчисленні індексу Кердо (ІК) у першій групі хворих ейтонія (повна вегетативна рівновага) була виявлена лише у одного пацієнта (11,1%), симпатикотонія – у 4-х хворих (44,4%), парасимпатикотонія – у 4 хворих (44,4%). У пацієнтів другої групи переважання парасимпатичного впливу вегетативної нервової системи виявлено у 9 хворих (69,2%), симпатичного - у 4 хворих (30,7%).

Таблиця 1

Неврологічні симптоми у хворих на множинну мієлому в залежності від тривалості хіміотерапевтичного лікування

Неврологічні симптоми	Групи пацієнтів								Всього	% від загальної когорти % від загальної когорти
	перша група, n=9				друга група, n=13					
	«А» (n=3)	%	«В» (n=6)	%	«А» (n=4)	%	«В» (n=9)	%		
ністагм	1	33,3	4	66,6	3	75,0	6	66,6	14	63,6
рефлекторно-пірамідна недостатність	1	33,3	1	16,6	1	25,0	2	22,2	5	22,7
центральні парези	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
периферичні парези	0	0	0	0	0	0	3	33,3	3	13,6
пластична гіпертонія	1	33,3	2	33,3	1	25,0	3	33,3	7	31,8
спастична гіпертонія	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
гіпотонія у кінцівках	0	0	1	16,6	1	25,0	3	33,3	5	22,7
статична атаксія	0	0	1	16,6	1	25,0	4	44,4	6	27,3
динамічна атаксія	1	33,3	3	50	1	25,0	4	44,4	9	40,9
сенситивна атаксія	0	0	2	33,3	0	0	3	33,3	5	22,7
порушення зі сторони ЧМН	1	33,3	2	33,3	1	25,0	1	11,1	5	22,7
зниження сухожилкових рефлексів	2	66,6	6	100	0	0	7	77,7	15	68,1
больова гіпестезія	2	66,6	6	100	0	0	9	100	17	77,2
температурна гіпестезія	2	66,6	6	100	0	0	7	77,7	15	68,1
тактильна гіпестезія	2	66,6	6	100	0	0	6	66,6	14	63,6
гіпестезія глибокої чутливості	1	33,3	5	83,3	0	0	6	66,6	10	45,4

Психодіагностичне обстеження виявило незначні відмінності у групах пацієнтів із ММ. Результати тесту MMSE показали, що у хворих з першої групи загальний бал оцінювання сягав $28,7 \pm 0,5$ балів, та достовірно переважав показник у другій групі $26,5 \pm 0,7$ балів ($p < 0,05$). Зниження показнику тесту MMSE в основному було спричинене низьким результатом у субтестах на оперативну пам'ять ($1,85 \pm 0,4$ балів у першій групі, $1,5 \pm 0,3$ у другій групі), увагу та підрахунок ($4,7 \pm 0,1$ балів у першій групі, та $4,1 \pm 0,2$ балів – у другій). Тест на дослідження уваги за допомогою таблиць Шульте швидше виконували пацієнти з першої групи ($52,3 \pm 1,1$ с), на відміну від пацієнтів другої групи ($65,4 \pm 1,2$ с, $p < 0,05$). Результати тесту Лурія по запам'ятовуванню 10 слів не дали вірогідних відмінностей в обох групах, а саме - відсоток фіксування слів при дослідженні короткочасної пам'яті становив $62,5 \pm 0,2\%$ у першій групі та $61,2 \pm 0,5\%$ у другій групі. Результати фіксування слів при дослідженні довготривалої пам'яті становили $33,7 \pm 0,3\%$ та $23,7 \pm 0,2\%$ відповідно у першій та другій групах.

Висновки

1. На фоні хіміотерапевтичного лікування множинної мієломи виявлено вторинне ураження нервової системи переважно у вигляді полінейропатичного (77,2%) та енцефалопатичного (63,6%) синдромів.

2. Встановлена залежність проявів полінейропатії від тривалості хіміотерапевтичного лікування ММ, що може вказувати на ятрогенні аспекти вторинного ураження периферичної нервової системи.

Література

1. Андреева Н.Е. Диагностика и лечение генерализованной плазмцитомы (множественной миеломы) / Н.Е. Андреева, Л.Г. Антипова // Гематолог. журн. – 1977. – Т.49, №8. – С. 76–85.
2. McKenna R. Plasma cell neoplasms. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / R. McKenna, R. Kyle, W. Kuehl [et al.] // IARC Press. – 2008. – V.5, №7. – P. 200–213.
3. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group / The International Myeloma Working Group // Br J Haematol. – 2003. – № 121. – P. 749–757.
4. Maurice V. The neuropathy of multiple myeloma / V. Maurice, Q. Betty, S. Banker [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2008. – V. 21, №2. – P. 73–88.
5. Менделеева Л. П. Современное лечение множественной миеломы / Л. П. Менделеева // Клин. онкогемат. Фунд. исслед. и клин. практика. – 2009. – №1, Т. 2. – С. 65–67.
6. Глузман Д.Ф. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей (цитоморфология, иммуноцитохимия, алгоритмы диагностики). / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, В.А. Надгорная - Киев: ДИА, 2008. – 196с.
7. Зиганов М.А. Скорочтение. / М.А. Зиганов — М.: Эксмо, 2008. — 224 с.

References

1. Andreeva N.E. Diagnostika i lechenie generalizovannoj plazmocitomy (mnozhestvennoj mielomy) / N.E. Andreeva, L.G. Antipova // Gematolog. zhurn. – 1977. – T.49, №8. – S. 76–85.
2. McKenna R. Plasma cell neoplasms. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / R. McKenna, R. Kyle, W. Kuehl [et al.] // IARC Press. – 2008. – V.5, №7. – P. 200–213.
3. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group / The International Myeloma Working Group // Br J Haematol. – 2003. – № 121. – R. 749–757.
4. Maurice V. The neuropathy of multiple myeloma / V. Maurice, Q. Betty, S. Banker [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2008. – V. 21, №2. – R. 73–88.
5. Mendeleeva L. P. Sovremennoe lechenie mnozhestvennoj mielomy / L. P. Mendeleeva // Klin. onkogemat. Fund. issled. i klin. praktika. – 2009. – №1, Т. 2. – S. 65–67.
6. Gluzman D.F. Opuholi krovetvornoj i limfoidnoj tkanej (citomorfologija, immunocitohimija, algoritmy diagnostiki). / D.F. Gluzman, L.M. Skljarenko, V.A. Nadgornaja - Kiev: DIA, 2008. – 196s.
7. Ziganov M.A. Skorochtenie. / M.A. Ziganov — M.: Jeksmo, 2008. — 224 s.

Реферат

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Поддубная А.А.

Ключевые слова: множественная миелома, химиотерапевтическое лечение, бортезомиб, талидомид, нервная система, полинейропатия.

Неврологические нарушения при онкогематологических заболеваниях относятся к числу вторичных поражений нервной системы. Присоединение неврологической симптоматики к основным симптомам заболевания значительно ухудшает тяжесть состояния больных и влияет на результат лечения. На современном этапе наблюдается неуклонный рост частоты неврологических осложнений химиотерапии, что обусловлено интенсификацией противоопухолевого лечения и широким использованием нейротоксических цитостатиков. Плазмоклеточная, или множественная, миелома (ММ) представляет собой злокачественное лимфопролиферативное заболевание, которое характеризуется инфильтрацией костного мозга патологическими плазматическими клетками, секрецией моноклонального иммуноглобулина, который определяется в сыворотке крови или в моче (М-протеин) и литическим поражением костей, особенно черепа. В последние годы в клиническую практику стали активно внедряться препараты таргетного направления для лечения множественной миеломы, а именно: талидомид, механизм действия которого связан с угнетением образования фактора некроза опухолей (TNF-α) и ангиогенеза, бортезомиб, представляющий собой протеасомный ингибитор. Все эти препараты используются в схемах как индукции, так и консолидации поддерживающего лечения. Однако с их появлением ятрогенная нейротоксичность стала основной причиной развития периферической нейропатии. Таким образом, вопрос своевременного выявления неврологического дефицита, особенно вследствие химиотерапевтического лечения множественной миеломы, имеет важное значение для решения дальнейшей тактики ведения пациентов. Проведенное нами обследование показало, что на фоне химиотерапевтического лечения множественной миеломы выявлено вторичное поражение нервной системы преимущественно в виде полинейропатического (77,2%) и энцефалопатического (63,6%) синдромов. Установлена зависимость проявлений полинейропатии от продолжительности химиотерапевтического лечения ММ, что может указывать на ятрогенные аспекты вторичного поражения периферической нервной системы.

Summary

CLINICAL PECULIARITIES OF NERVOUS SYSTEM IMPAIRMENT IN MULTIPLE MYELOMA CHEMOTHERAPY

Piddubna A.A.

Key words: multiple myeloma, chemotherapy, bortezomib, thalidomide, nervous system, polyneuropathy.

Neurological disorders in oncohematologic diseases are among the secondary affections of the nervous system. Joining of neurological symptoms with the symptoms of underlying disease significantly aggravates the severity of the patients and influences the result of treatment. At present there is a steady increase in the frequency of neurological complications of chemotherapy due to the intensification of anti-tumour treatment, and the extensive use of neurotoxic cytostatics. Plasma cell or multiple myeloma (MM) is a malignant lymphoproliferative disease characterized by bone marrow infiltration of abnormal plasma cells, the secretion of monoclonal immunoglobulin, which is detected in serum or urine (M-protein), and lytic lesion of bones, especially of the skull. In recent years the targeted drugs for the therapy of multiple myeloma, and namely thalidomide whose mechanism of action associated with inhibition of the formation of tumour necrosis factor (TNF-α) and angiogenesis, bortezomib, a proteasome inhibitor represents have been actively introduced into clinical practice. All these drugs may be used for induction, consolidation or maintenance of the therapy. However, their use is associated with the emergence of iatrogenic neurotoxicity that has become a major cause of peripheral neuropathy. Thus, the question of the timely detection of neurological deficiency, particularly due to chemotherapy of multiple myeloma, is essential to address the further management of patients. Our study showed that during chemotherapy of multiple myeloma secondary nerve damage mainly in the form of polyneuropathic (77.2%) and encephalopathic (63.6%) syndromes might develop. We described the dependence of the manifestations of polyneuropathy on the duration of chemotherapy of MM, which may indicate some aspects of iatrogenic secondary disorders of the peripheral nervous system.

УДК 616.36-008-056.5-053.5

Пода О.А., Рум'янцева М.О., Остапенко В.П., Вовк Ю.О., Луканін А.В.

ОЦІНКА РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Мета дослідження: вивчення характеру порушень вуглеводного і ліпідного обміну та частоти основних компонентів метаболічного синдрому у дітей та підлітків з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Матеріали та методи:* обстежено 81 дитину віком від 7 до 17 років. Основну групу (n=38) склали діти, в яких було діагностовано неалкогольну жирову хворобу печінки, до групи порівняння (n=43) увійшли пацієнти з ожирінням без порушень функцій печінки, контрольну групу склали здорові діти (n=10). *Результати:* діти з неалкогольною жировою хворобою печінки мають виражені зміни вуглеводного та ліпідного обміну в організмі, які проявляються схильністю до гіперінсулінемії з формуванням стану інсулінорезистентності, а також розвитком атерогенної дисліпідемії з підвищенням концентрації тригліцеридів та зниженням фракції ліпопротеїдів високої щільності. До найбільш частих проявів метаболічного синдрому у дітей з жировою хворобою печінки відносяться інсулінорезистентність (у 84% хворих), зниження фракції ліпопротеїдів високої щільності (42%), гіпертригліцеридемія (34,2%) та артеріальна гіпертензія (36,8%).

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

Публікація є фрагментом НДР «Імунно-генетичні та клінічні критерії прогнозування розвитку та особливостей перебігу стеатогепатиту в дітей з метаболічним синдромом» (ДРН 0111 У 005141).

На сьогоднішній день неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стає однією з провідних нозологічних форм в структурі хронічних дифузних захворювань печінки у населення промислово розвинутих країн світу. Поширеність НАЖХП значно варіює в різних регіонах та становить 20%-30% у загальній світовій популяції [9]. Сучасне поняття НАЖХП охоплює спектр уражень печінки, що включає в себе три її основні форми: жировий гепатоз, неалкогольний (метаболічний) стеатогепатит та цироз печінки з можливим переходом в гепатоцелюлярну карциному [20]. Особливе занепокоєння викликає той факт, що, згідно даних останніх літературних досліджень, неалкогольна жирова хвороба печінки є однією з найбільш частих неінфекційних патологій печінки в дитячому та підлітковому віці [4,10]. Так, в країнах Євросоюзу дана патологія відзначається у 2,6% дітей, тоді як у дітей з надмірною масою тіла – у 22,5%-52,8% [14,17]. Згідно даних Л. І. Буторової (2012 р.), захворюваність НАЖХП складає 3% в загальній дитячій популяції, а у дітей, що хворіють на ожиріння, сягає 53% [1]. Суттєвим підвищенням ризику виникнення НАЖХП у дітей є стійке зростання частоти захворюваності на ожиріння, яке на сучасному етапі розцінюється експертами ВООЗ як нова пандемія XXI століття, що охоплює індустріально-розвинені країни. Подібна негативна динаміка спостерігається і в Україні, де за останні 10 років практично вдвічі збільшилася кількість дітей та підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням [2,6]. Варто зазначити, що майже в 50% випадків ожиріння у дітей та підлітків не компенсується, а продовжує прогресувати, що призводить до розвитку серйозних ускладнень, які об'єднуються на сьогоднішній день в поняття «метаболічний синдром» (МС) – патологічний симптомокомплекс, який включає в себе абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, порушення толерантності до глюкози та артеріальну гіпертен-

зію [3]. Тісні взаємозв'язки різних компонентів метаболічного синдрому та їх невпорядкований взаємовплив ускладнюють розуміння того, що є причиною, а що наслідком даного симптомокомплексу, тому виділити питому вагу і пріоритет певного захворювання або порушення, що входить у структуру МС та призводить до фатального наслідку, доволі проблематично.

Важливою патогенетичною ланкою розвитку МС є порушення метаболізму глюкози та ліпідів в надмірно розвиненій жировій тканині, яка втрачає чутливість до дії інсуліну, що сприяє розвитку стану інсулінорезистентності в організмі. Даний процес супроводжується посиленням ліполізу та надмірним вивільненням вільних жирних кислот (ВЖК), які через порталну циркуляцію потрапляють до печінки. Отже, центральною ланкою інсулінорезистентності стає печінка, де підвищена утилізація ВЖК, з одного боку, призводить до розвитку компенсаторної гіперінсулінемії, з іншого – до каскаду реакцій по інтенсифікації синтезу атерогенних фракцій ліпопротеїдів. В свою чергу, гіперінсулінемія, через порушення ауторегуляції інсулінових рецепторів, підвищує периферичну інсулінорезистентність. Таким чином, виникає замкнене коло, в якому печінка, внаслідок різноманітності виконуваних нею функцій, визначає тяжкість патологічного процесу та сама виступає в ролі органа-мішені [7,11].

Не дивлячись на стрімке поширення НАЖХП в дитячій популяції, дискусійними та складними на сучасному етапі залишаються питання визначення основних патогенетичних механізмів формування даної патології в дитячому віці; практично відсутні на сьогоднішній день літературні дані вітчизняних дослідників щодо зв'язку між наявністю метаболічного симптомокомплексу та розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей та підлітків з ожирінням.

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення характеру порушень вуглеводного та

ліпідного обмінів, а також визначення частоти окремих компонентів метаболічного синдрому у дітей та підлітків з діагностованою неалкогольною жировою хворобою печінки.

Матеріали та методи

Всього під нашим спостереженням перебував 81 пацієнт віком від 7 до 17 років, в яких було діагностовано ожиріння згідно міжнародних рекомендацій та діючого протоколу діагностики та лікування ендокринних захворювань у дітей [8]. Діагноз НАЖХП формували згідно класифікації МКХ-10 (K.76.0 – жирова дегенерація печінки). Верифікацію метаболічного синдрому у дітей та підлітків здійснювали на підставі Узгоджених критеріїв, запропонованих Міжнародною діабетичною федерацією (IDF) у 2007 році [21]. Всі пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи (n=38) ввійшли пацієнти, в яких на фоні вираженого ожиріння було діагностовано НАЖХП, другу групу (n=43) склали хворі з екзогенно-конституційним ожирінням (ЕКО) без порушень функцій печінки. Групу контролю становили 10 практично здорових дітей аналогічних за статевим та віком складом. Діагноз НАЖХП верифікували за допомогою даних УЗ обстеження печінки та змін в біохімічному аналізі крові. Всім дітям було проведено комплексне обстеження, яке включало в себе антропометрію та загальноклінічні аналізи. Для виявлення порушень вуглеводного обміну всім пацієнтам визначали концентрацію глюкози крові натщесерце (G_0) та концентрацію імунореактивного інсуліну (IP_{I_0}) імунохімічним методом з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Інсулінорезистентність діагностували за розрахунком індексу HOMA-IR (за нормативні значення приймали показник HOMA-IR <3,5). Показники ліпідного спектру крові – загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали ферментативно-колометричним методом за допомогою тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Математичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США) та електронних таблиць MS Excel. Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх значень вибірок (M) та помилки середніх (m) у групах обстежених осіб. Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп обстежених дітей визначали за допомогою t-критерію надійності Стюдента. Для порівняння частот досліджуваних ознак між групами спостереження використовували критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса на безперервність. Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$, при

$0,05 \leq p \leq 0,1$ відмічали тенденцію до відмінності.

Результати та обговорення

Аналіз статевого складу обстежуваних дітей показав, що більшість пацієнтів з діагностованою неалкогольною жировою хворобою печінки становили дівчатка (56,5%), в той час, як статевий склад групи дітей з екзогенно-конституційним ожирінням мав практично рівномірний розподіл. Середній вік всіх пацієнтів не мав достовірної різниці і становив $12 \pm 0,26$ років, причому, серед хворих обох груп питома вага дітей віком 11-14 років виявилася найбільшою і склала 62% у пацієнтів з НАЖХП та 60,6% у дітей з ЕКО, відповідно.

Відомо, що при наявності у дитини надлишкової маси тіла чи ожиріння відбувається порушення утилізації глюкози в організмі внаслідок зниження чутливості вісцерального жиру до дії інсуліну, тому першим етапом нашого дослідження стало визначення показників вуглеводного обміну в обстежених пацієнтів. При оцінці стану вуглеводного обміну, який вивчався за допомогою гомеостатичної моделі HOMA-IR, особливу увагу звертали на показники метаболізму глюкози в організмі та ступінь її засвоєння тканинами. Згідно результатів нашого дослідження, дані яких представлені в таблиці 1, встановлено, що рівні глікемії натщесерце знаходилися в межах вікової норми у всіх обстежених дітей, проте середні показники були достовірно вищими у пацієнтів з НАЖХП порівняно з групою хворих на ЕКО ($4,6 \pm 0,12$ та $4,23 \pm 0,1$ – відповідно, $p < 0,05$). Варто зазначити, що серед пацієнтів з НАЖХП глікемія натщесерце $\geq 5,6$ ммоль/л була зафіксована у 4 (7,9%) пацієнтів та одна дитина страждала на ЦД 2 типу, а 97% дітей з ЕКО мали показники базального рівня глюкози в межах фізіологічної норми. Середній рівень базального імунореактивного інсуліну (IP_{I_0}) дітей обох груп знаходився в межах вікової норми, проте показники пацієнтів з НАЖХП майже вдвічі перевищували аналогічні показники IP_{I_0} хворих на ЕКО ($22,1 \pm 1,43$ та $12,4 \pm 0,75$ – відповідно, $p < 0,01$). Проводячи оцінку поширеності гіперінсулінемії серед обстежених дітей згідно рекомендацій Американської кардіологічної асоціації [13], встановлено, що граничний рівень інсуліну ($15-20$ мкЕд/мл) майже з однаковою частотою спостерігався у 7 ($18,4 \pm 0,93$)% пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та у 9 ($20,9 \pm 1,08$)% хворих на ЕКО, проте, високий рівень IP_{I_0} , за який прийнято значення більше 20 мкЕд/мл, достовірно частіше відмічався у дітей з НАЖХП порівняно з пацієнтами, що хворіли на екзогенно-конституційне ожиріння: 17 ($44,7 \pm 8,06$)% та 4 ($9,3 \pm 4,4$)% – відповідно, $p < 0,01$. Показники індексу інсулінорезистентності HOMA-IR також виявилися статистично достовірно вищими у дітей з НАЖХП порівняно з аналогічними параметрами хворих на ЕКО ($4,38 \pm 0,25$ та $3,23 \pm 0,13$ – відповідно, $p < 0,01$).

Розвиток жирової дегенерації печінки у дітей та підлітків, зазвичай, відбувається на фоні виражених змін ліпідного обміну в організмі, тому вивчення ліпідного спектру крові у дітей та підлітків з неалкогольною жировою хворобою печінки та екзогенно-конституційним ожирінням стало наступним етапом нашого дослідження. Результати

проведеного дослідження показали, що середній рівень загального холестерину (ЗХ) знаходився в межах фізіологічної норми в усіх обстежених дітей, хоча у пацієнтів з НАЖХП рівень ЗХ був достовірно вищим за аналогічний показник хворих на ЕКО ($p < 0,01$).

Таблиця 1
Показники вуглеводного та ліпідного обмінів у всіх обстежених дітей, ($M \pm m$)

Показник	Пацієнти з НАЖХП (n=38)	Пацієнти з ЕКО (n=43)	Здорові діти (n=10)
Глю, ммоль/л	$4,6 \pm 0,12^{* \#}$	$4,23 \pm 0,1$	$4,06 \pm 0,15$
ІРІ ₀ , мкОд/мл	$22,1 \pm 1,43^{* \#}$	$12,4 \pm 0,75$	$10,3 \pm 0,81$
НОМА-ІR, Од	$4,38 \pm 0,25^{* \#}$	$3,23 \pm 0,13$	$1,83 \pm 0,1$
ЗХ, ммоль/л	$4,7 \pm 0,1^{* \#}$	$4,08 \pm 0,07$	$3,97 \pm 0,08$
ТГ, ммоль/л	$1,69 \pm 0,08^{* \#}$	$0,99 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,04$
ЛПНЩ, ммоль/л	$3,0 \pm 0,09^{* \#}$	$2,4 \pm 0,07$	$1,98 \pm 0,09$
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,54 \pm 0,04^{* \#}$	$0,36 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,002$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,03 \pm 0,04^{* \#}$	$1,34 \pm 0,04$	$1,43 \pm 0,03$
КА, Од	$3,8 \pm 0,2^{* \#}$	$2,2 \pm 0,1$	$1,86 \pm 0,1$

Примітка. * – вірогідна різниця порівняно з показниками дітей з ЕКО ($p < 0,05$)

** – вірогідна різниця порівняно з показниками дітей з ЕКО ($p < 0,01$)

– вірогідна різниця порівняно з показниками здорових дітей ($p < 0,01$)

Відомо, що загальний холестерин крові на 60%-70% представлений ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ), підвищення їх рівня, навіть за нормальних значень загального холестерину, є незалежним та вагомим предиктором розвитку атеросклеротичних змін. Згідно результатів нашого дослідження, вміст ЛПНЩ та найбільш атерогенної фракції ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у пацієнтів з НАЖХП був достовірно вищим за аналогічні показники дітей з ожирінням ($p < 0,01$). Відповідно, у групі дітей з діагностованою жировою дегенерацією печінки зафіксовано найнижчий середній показник анти-атерогенної фракції ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) порівняно з пацієнтами з ожирінням та групою здорових дітей ($1,03 \pm 0,04$ проти $1,34 \pm 0,04$ та $1,43 \pm 0,03$ – відповідно, $p < 0,01$).

В ліпідогамі пацієнтів з НАЖХП порівняно з хворими на ЕКО та групою здорових дітей відмічалася також найвища концентрація тригліцеридів (ТГ) сироватки крові, причому, показники ТГ у пацієнтів з жировою дегенерацією печінки практично вдвічі перевищували їх значення у здорових однолітків з нормальною масою тіла ($1,69 \pm 0,08$ проти $0,99 \pm 0,04$ та $0,78 \pm 0,04$ – відповідно, $p < 0,01$). Отримані результати не суперечать даним інших дослідників, які відмічають гіпертригліцеридемію, як один з критеріїв метаболічного синдрому, досить частою клінічною ознакою у хворих на НАЖХП в дорослій популяції [15].

Згідно класифікації дисліпідемій за Фрідеріксоном, серед дітей та підлітків з верифікованою НАЖХП найбільш часто зустрічалися II б та IV тип дисліпідемії з найвищим вмістом тригліцеридів. Відомо, що поєднання IV фенотипу з низьким вмістом ЛПВЩ, що нерідко спостерігалось у пацієнтів з НАЖХП, становить досить високий ризик розвитку атерогенних змін крові. Саме то-

му, на думку багатьох дослідників, неалкогольна жирова хвороба печінки є одним із найбільших вагомих предикторів формування коморбідної патології серцево-судинної системи у осіб з метаболічним синдромом [5,12].

Проводячи порівняльний аналіз показників ліпідного та вуглеводного обмінів в обстежених дітей обох груп в залежності від такого фактору, як стаж захворювання на ожиріння, ми виявили статистично достовірні відмінності між підвищенням рівня ЛПДНЩ, які є однією з найбільш атерогенних фракцій ліпідного спектру крові, та зниженням вмісту ЛПВЩ у пацієнтів зі стажем ожиріння більше 5 років ($p < 0,05$). Подібна негативна динаміка спостерігалася і у відношенні вуглеводного обміну: зі збільшенням тривалості захворювання, особливо на фоні відсутності дієтотерапії та медикаментозної корекції, у дітей відмічалася схильність до компенсаторного гіперінсулінізму зі збільшенням індексу інсулінорезистентності.

На сучасному етапі багатьма науковцями висувується гіпотеза, що неалкогольна жирова хвороба печінки є печінковою маніфестацією метаболічного синдрому, особливо, в дорослій популяції [16,18,19]. Саме тому, наступним етапом нашої роботи став порівняльний аналіз частоти основних критеріїв метаболічного синдрому у дітей з НАЖХП та екзогенно-конституційним ожирінням. Відомо, що основою верифікації МС є наявність ожиріння саме за абдомінально-вісцеральним типом. Згідно отриманих даних, які представлені в таблиці 2, із 38 обстежених пацієнтів з НАЖХП у 35 (92,1%) дітей показники ОТ були вищими за 90 центиль згідно центильного розподілу окружності талії для хлопчиків та дівчаток, на відміну від групи дітей з ЕКО, серед яких абдомінальний тип жиророзподілу відмічався лише у третини обстежених (32,4%).

Таблиця 2
Порівняльна характеристика частоти основних критеріїв МС серед дітей з НАЖХП та ЕКО, %

Компоненти МС	Групи спостереження		χ^2 , df=1	p
	Основна група діти з НАЖХП (n=38)	Група порівняння діти з ЕКО (n=43)		
	абс. (%)	абс. (%)		
ОТ >90 центилі	35 (92,1)	14 (32,4)	30,4	<0,001
Артеріальна гіпертензія (АТ ≥95 центилі)	14 (36,8)	9 (21)	1,79	0,181
Гіперглікемія (≥5,6 ммоль/л)	5 (13)	1 (2,3)	2,05	0,152
Гіпертригліцеридемія (ТГ ≥1,7 ммоль/л)	13 (34,2)	2 (4,7)	9,8	0,002
Зниження рівня ЛПВЩ (≤0,9 ммоль/л)	16 (42,1)	3 (6,9)	11,9	0,001

Моніторинг вуглеводного обміну показав, що порушення толерантності до вуглеводів не було зафіксовано в жодній дитині, глікемія натщесерце зустрічалася лише у 5 (6,2%) пацієнтів обох груп, а одна дитина з НАЖХП хворіла на ЦД 2 типу. Таким чином, можна стверджувати, що зміни вуглеводного обміну у вигляді глікемії натщесерце та порушеної толерантності до глюкози, як один з компонентів МС доволі рідко зустрічаються у дітей та підлітків з ожирінням. Проте, значно частіше у обстежених дітей ми реєстрували гіперінсулінемію, яка, вірогідно, мала компенсаторний характер та зустрічалася практично у половині (44,7%) пацієнтів з НАЖХП та у 9,3% хворих з ЕКО. А найбільш розповсюдженою клінічною ознакою порушення вуглеводного обміну у обстежених пацієнтів виявилася інсулінорезистентність, яка не входить до переліку основних критеріїв МС, але, на думку деяких дослідників, є патогенетичною основою даного симптомокомплексу у дітей. Згідно результатів проведеного дослідження, підвищення індексу НОМА-IR відмічалася у 84% обстежених дітей з НАЖХП та практично у чверті пацієнтів з ЕКО (27,9%).

До основних критеріїв МС, які характеризують порушення ліпідного обміну у дітей, відносяться підвищення рівня ТГ та зниження антиатерогенної фракції ЛПВЩ. Згідно отриманих даних, гіпертригліцеридемія була досить частим проявом дисліпідемії серед пацієнтів з НАЖХП та зустрічалася майже в сім разів частіше порівняно з хворими на ЕКО (p=0,002). Підвищення рівня ТГ ≥1,7 ммоль/л дещо частіше спостерігалася у хлопчиків (42,8%), ніж у дівчаток (29,5%) з верифікованою жировою хворобою печінки. Тенденція до зниження ЛПВЩ відмічалася практично у всіх обстежених дітей з надмірною масою тіла та ожирінням, проте рівень ЛПВЩ ≤0,9 ммоль/л, як один з критеріїв МС у дітей, достовірно частіше спостерігався у 42,1% пацієнтів з НАЖХП проти 6,9 % хворих з ЕКО (p= 0,001).

Одним із основних критеріїв МС в педіатричній практиці є також наявність артеріальної гіпертензії, яка діагностується за умови, коли у дитини АТ перевищує середні величини на два стандартних відхилення, або є вищим за 95 центиль вікової норми. За результатами моніторингу АТ було встановлено, що рівень АТ вищий за 95 центиль, який відповідає АГ, реєструвався

практично у більш ніж третини (39,1±7,2) % дітей з НАЖХП та у 9 (21%) хворих з ЕКО, але достовірних відмінностей в даній вибірці пацієнтів виявлено не було (p>0,05). Проте, варто зазначити, що лише у 5 підлітків (4 хлопчиків та 1 дівчинки) відмічалася стійке підвищення АТ, всі інші пацієнти мали ознаки лабільної первинної АГ з нестійким та періодичним підвищенням артеріального тиску в денний час.

Висновки

Проведене дослідження дало змогу з'ясувати, що розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей відбувається на фоні виражених порушень вуглеводного та ліпідного обміну, як основних компонентів метаболічного синдрому. Найбільш частим проявом МС у дітей та підлітків з НАЖХП виявилася інсулінорезистентність, яка відмічалася у 84% хворих, друге місце посіли порушення ліпідного спектру крові у вигляді зниження антиатерогенної фракції ЛПВЩ (42%), а більш ніж третина обстежених пацієнтів мали ознаки гіпертригліцеридемії та артеріальної гіпертензії. Дані обмінні порушення в подальшому є загрозою розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу та інших станів, асоційованих з формуванням метаболічного симптомокомплексу у дітей.

З метою попередження розвитку НАЖХП всім дітям з надмірною масою тіла та ожирінням з метою скринінгу рекомендується регулярно перевіряти структурно-функціональний стан печінки, проводити контроль за рівнем глікемії, з обов'язковим розрахунком індексу інсулінорезистентності та досліджувати всі показники ліпідного спектру крові.

Література

1. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: [пособие для врачей] / Л.И. Буторова. – М.: Форте принт, 2012. – 56 с.
2. Зелінська Н.Б. Метаболічний синдром у дітей / Н.Б. Зелінська // Здоров'я України. – 2013. – № 3. – С.48-51.
3. Кайдашев И.П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение / И.П. Кайдашев // Украинский медицинский часопис. Актуальні питання клінічної практики. – 2012. – №2 (88) III-IV. – С.28-35.
4. Крючко Т.О. Клініко-генетичні аспекти розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей з метаболічним синдромом / Т.О. Крючко, О.А. Пилипенко, І.М. Несіна, О.А. Шликова, О.В. Ізмайлова // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Том 5, №1. – С.37-43.

5. Лавренко А.В. Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, с учетом полиморфизма гена PPARγ2 / А.В. Лавренко, О.А. Шлыкова [и др.] // Терапевтический архив. Кардиология. – 2012. – № 84 (9). – С. 35-40.
6. Майданник В.Г. Распространенность избыточной массы тела и повышенного артериального давления среди школьников разных регионов Украины / В.Г. Майданник, Н.В. Хайтович, Г.А. Павлишин [и др.] // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Том 3. (1). – С. 33-39.
7. Пилипенко О.А. Характеристика порушень вуглеводного обміну в дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки / О.А. Пилипенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том.13, №2(42). – С.141-144.
8. Протокол надання медичної допомоги дітям хворим на ожиріння, Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р.
9. Скрипник І.М. Оцінка терапевтичних підходів до лікування неалкогольних стеатогепатитів в Україні та його взаємозв'язок з чинниками ризику / І.М. Скрипник // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 2(70). – С. 64-70.
10. Степанов Ю.М. Неалкогольна жировая хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливість діагностики та лікування / Ю.М. Степанов, О.Є. Абатуров, І.Ю. Завгородня, І.Ю. Скірда // Гастроентерологія. – 2015. – № 2(56). – С. 99-107.
11. Chen S.H. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / S.H. Chen, F. He [et al.] // J. Dig. Dis. – 2011. – V. 12(2). – P. 125-130.
12. Hurjui D.M. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome / D.M. Hurjui, O. Nita, L.I. Graur [et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi. – 2012. – №116(3). – P. 692-699.
13. Mc. Crindle B.W. Drug therapy of highrisk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing / B.W. Mc. Crindle [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol.115. – P. 1948-1967.
14. Mencin A.A. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / A.A. Mencin, J.E. Lavine // Pediatr. Clin. North Am. – 2011. – № 58(6). – P. 1375-1392.
15. Min H.K. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease / H.K. Min, A. Kapoor, M. Fuchs [et al.] // Cell Metab. – 2012. – №15(5). – P. 665-674.
16. Serfaty L. Definition and natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH and cirrhosis / L. Serfaty, M. Lemoine // J. Diabetes and Metabolism. – 2008. – № 34. – P. 634-637.
17. Sinatra F.R. Nonalcoholic fatty liver disease in pediatric patients/ F.R. Sinatra // JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. – 2012. – № 36(1). – P. 43-48.
18. Smolka V. Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents / V. Smolka, J. Jr. Ehrmann, O. Tkachyk [et al.] // Cas Lek Cesk. – 2014. – Vol.153, №2. – P.91-97.
19. Vanni E. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? / E. Vanni, E. Bugianesi, A. Kotronen [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2010. – Vol. 42, №5. – P. 320-330.
20. Yoshitaka T. Nonalcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review / T. Yoshitaka, N. Kazuhiro // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol.16, №12. – P. 1436-1441.
21. Zimmet P. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. Zimmet, K.G. Alberti [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2007. – Vol. 5. – P. 299-306.
3. Kajdashev I.P. Jevoľucija ponjatja «metabolicheskiy sindrom» i ego sovremennoe znachenie / I.P. Kajdashev // Ukrainskij medicinskiy chasopis. Aktualni pitannya klinichnoï praktiki. – 2012. – №2 (88) III-IV. – S.28-35.
4. Krjuchko T.O. Kliniko-genetichni aspekti rozvitku nealkogol'noï zhirovoi hvorobi pečinki u ditej z metabolichnim sindromom / T.O. Krjuchko, O.A. Pilipenko, I.M. Nesina, O.A. Shlikova, O.V. Izmailova // Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii. – 2014. – Tom 5, №1. – S.37-43.
5. Lavrenko A.V. Farmakogeneticheskie osobennosti dejstva metformina u pacientov, stradajushih ishemicheskoj boleznju serdca na fone metabolicheskogo sindroma i saharnogo diabeta 2-go tipa, s ucheto polimorfizma gena PPARγ2 / A.V. Lavrenko, O.A. Shlykova [i dr.] // Terapevticheskij arhiv. Kardiologija. – 2012. – № 84 (9). – S. 35-40.
6. Majdannik V.G. Rasprostranennost' izbytochnoj massy tela i povyshennogo arterial'nogo davlenija sredi shkol'nikov raznyh regionov Ukrainy / V.G. Majdannik, N.V. Hajtovich, G.A. Pavlishin [i dr.] // Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii. – 2013. – Tom 3. (1). – S. 33-39.
7. Pilipenko O.A. Harakteristika porushen' vuglevodnogo obminu v ditej z nealkogol'noju zhirovoju hvoroboju pečinki / O.A. Pilipenko // Aktual'ni problemi suchasnoï medicini: VISNIK Ukrain'skoï medicinoï stomatologichnoï akademii. – 2013. – Tom.13, №2(42). – S.141-144.
8. Protokol nadannja medicinoï dopomogi ditjam hvorim na ozhirinnja, Nakaz MOZ Ukraini № 254 vid 27.04.2006 r.
9. Skripnik I.M. Ocinka terapevtichnih pidhodiv do likuvannja nealkogol'nih steatogepatitiv v Ukraini ta jogo vzaemov'jazok z chinnikami riziku / I.M. Skripnik // Suchasna gastroenterologija. – 2013. – № 2(70). – S. 64-70.
10. Stepanov Ju.M. Nealkogol'na zhirova hvoroba pečinki v ditej: suchasnij pogljad na mozhlivosti diagnostiki ta likuvannja / Ju.M. Stepanov, O.Є. Abatur, I.Ju. Zavorodnja, I.Ju. Skirda // Gastroenterologija. – 2015. – № 2(56). – S. 99-107.
11. Chen S.H. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / S.H. Chen, F. He [et al.] // J. Dig. Dis. – 2011. – V. 12(2). – P. 125-130.
12. Hurjui D.M. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome / D.M. Hurjui, O. Nita, L.I. Graur [et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi. – 2012. – №116(3). – P. 692-699.
13. Mc. Crindle B.W. Drug therapy of highrisk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing / B.W. Mc. Crindle [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol.115. – P. 1948-1967.
14. Mencin A.A. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / A.A. Mencin, J.E. Lavine // Pediatr. Clin. North Am. – 2011. – № 58(6). – P. 1375-1392.
15. Min H.K. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease / H.K. Min, A. Kapoor, M. Fuchs [et al.] // Cell Metab. – 2012. – №15(5). – P. 665-674.
16. Serfaty L. Definition and natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH and cirrhosis / L. Serfaty, M. Lemoine // J. Diabetes and Metabolism. – 2008. – № 34. – P. 634-637.
17. Sinatra F.R. Nonalcoholic fatty liver disease in pediatric patients/ F.R. Sinatra // JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. – 2012. – № 36(1). – P. 43-48.
18. Smolka V. Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents / V. Smolka, J. Jr. Ehrmann, O. Tkachyk [et al.] // Cas Lek Cesk. – 2014. – Vol.153, №2. – P.91-97.
19. Vanni E. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? / E. Vanni, E. Bugianesi, A. Kotronen [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2010. – Vol. 42, №5. – P. 320-330.
20. Yoshitaka T. Nonalcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review / T. Yoshitaka, N. Kazuhiro // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol.16, №12. – P. 1436-1441.
21. Zimmet P. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. Zimmet, K.G. Alberti [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2007. – Vol. 5. – P. 299-306.

References

1. Butorova L.I. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni pečeni kak projavlenie metabolicheskogo sindroma: jepidemiologija, patogenez, osobennosti klinicheskogo projavlenija, principy diagnostiki, sovremennye vozmozhnosti lechenija: [posobie dlja vrachej] / L.I. Butorova. – M.: Forte print, 2012. – 56 s.
2. Zelins'ka N.B. Metabolichnij sindrom u ditej / N.B. Zelins'ka // Zdorov'ja Ukraini. – 2013. – № 3. – С.48-51.

Реферат

ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Пода О.А., Румянцева М.А., Остапенко В.П., Вовк Ю.А., Луканин А.В.

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

Цель исследования: изучение характера нарушений углеводного и липидного обменов и частоты основных компонентов метаболического синдрома у детей и подростков с неалкогольной жировой болезнью печени. Материалы и методы: обследован 81 ребенок возрастом от 7 до 17 лет. Основную группу (n=38) составили дети, у которых была диагностирована неалкогольная жировая болезнь пе-

чени, в групу сравнення (n=43) вошли пациенти с ожирением без нарушений функций печени, контрольную группу составили здоровые дети (n=10). Результаты: дети с неалкогольной жировой болезнью печени имеют выраженные изменения углеводного и липидного обменов в организме, которые проявляются склонностью к гиперинсулинемии с формированием состояния инсулинорезистентности, а также развитием атерогенной дислипидемии с повышением концентрации триглицеридов и снижением фракции липопротеидов высокой плотности. К наиболее частым проявлениям метаболического синдрома у детей с жировой болезнью печени относятся инсулинорезистентность (у 84% больных), снижение фракции липопротеидов высокой плотности (42%), гипертриглицеридемия (34,2%) и артериальная гипертензия (36,8%).

Summary

EVALUATION OF METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Poda O.A., Rumyantseva M.A., Ostapenko V.P., Vovk Yu.A., Lukanin A.V.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, children.

The aim of the research was to study the peculiarities of carbohydrate and lipid metabolism and the frequency of the individual components of the metabolic syndrome in children and adolescents who were diagnosed to have non-alcoholic fatty liver disease. Materials and methods: the study involved 81 children aged from 7 to 17. The test group (n=38) involved children who had non-alcoholic fatty liver disease; the group of comparison (n=43) consisted of patients with diagnosed obesity without functional disorders of liver; the control group included healthy children (n=10). Results: the patients with non-alcoholic fatty liver disease demonstrated marked changes in carbohydrate and lipid metabolism, which are manifested by the predisposition to hyperinsulinemia with insulin resistance as well as by the development of atherogenic dyslipidemia with increased concentrations of triglycerides and decreased high-density lipoprotein fraction at early childhood. The most common manifestations of metabolic syndrome in children with non-alcoholic fatty liver disease are insulin resistance (in 84% of patients), decreased high-density lipoprotein fraction (42%), hypertriglyceridemia (34.2%) and hypertension (36.8%).

УДК 616.124.2.-053.31/32-073.432.19-08-039.74-085.816.2:612.173.4

Piga O.O.

ДІАСТОЛІЧНА ФУНКЦІЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ НА РЕСПІРАТОРНІЙ ПІДТРИМЦІ В РАКУРСІ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЦІЛЬОВОЇ НЕОНАТАЛЬНОЇ ЕХОКАРДІОГРАФІЇ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Харківський національний медичний університет

З урахуванням рекомендацій Американського Товариства Ехокардіографії сумісно з Європейською асоціацією Ехокардіографії та Європейською Асоціацією дитячих кардіологів «Цільова неонатальна ехокардіографія у відділенні інтенсивної терапії новонароджених: практика, принципи та рекомендації щодо навчання» проведено вивчення діастолічної функції лівого шлуночка у 131 передчасно народжених немовлят гестаційним віком 23-37 тижнів з різними типами респіраторної підтримки. Визначено, що у недоношених на самостійному диханні після народження при переході від фетального типу кровообігу до дорослого показники швидкості плинку крові раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка не переважають над показниками швидкості плинку крові пізнього діастолічного наповнення як у дітей старшого віку. У недоношених дітей з респіраторними порушеннями відношення E/A понад 1 в ранній неонатальний період не реєструється, а становлення легеневої гемодинаміки за показниками діастолічної функції лівого шлуночка спостерігається у дітей, які перебувають на самостійному диханні під позитивним тиском на третій день життя, у дітей, які перебувають на штучній вентиляції легень - на четвертий.

Ключові слова: передчасно народжені діти, респіраторні розлади, діастолічна функція, лівий шлуночок.

Дана робота є фрагментом НДР «Медико - біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах», № державної реєстрації 0111U001400.

Вступ

В 2011 році Американським товариством Ехокардіографії (ASE) сумісно з Європейською асоціацією Ехокардіографії (EAE) та Європейською Асоціацією дитячих кардіологів (AEPС) опубліковано рекомендації «Цільова неонатальна ехокардіографія (ЦНЕхоКГ) у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН): практика,

принципи та рекомендації щодо навчання» [1, 2, 3, 12]. Як зазначено цим документом, використання ехокардіографії неонатологами в багатьох країнах проводиться для доповнення клінічного стану дитини, оскільки дитина, яка перебуває в ВІТН, має високий ризик гемодинамічної нестабільності [15, 11]. Лікар, який виконує ЦНЕхоКГ має вирішити: проводити стандартне чи «зосе-

реджене» дослідження. При наявності у новонародженого ВВС та/або порушення ритму серця, немовля підлягає консультуванню дитячого кардіолога. Документом виділені показання до проведення всебічної ініціальної ЦНЕхоКГ: відкрита артеріальна протока у дітей з дуже малою масою тіла (ДММТ) в перші 24-72 години життя; оцінювання дітей з перинатальною асфіксією; порушення неонатальної адаптації (гіпотензія, метаболічний ацидоз, олігурія); персистуюча легенева гіпертензія новонароджених; вроджені вади серця. Показаннями до сфокусованого або «зосередженого» дослідження є: плевральний або перикардіальний випіт; центральні лінії; екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО).

Основні параметри та показники, які слід визначати під час стандартного обстеження представлені в табл. 1.

Отже, ЦНЕхоКГ повинна включати в себе оцінювання: 1) систолічної функції ЛШ; 2) діастолічної функції ЛШ; 3) функції ПШ; 4) стану шунтування крові в передсердях; 5) артеріальної протоки; 6) систолічного тиску в ПШ та тиску в легеневій артерії; 7) системного кровообігу; 8) перикардіальної рідини.

За кожним з критеріїв надано наступні рекомендації: 1) кількісна оцінка систолічної функції ЛШ є важливим компонентом ЦНЕхоКГ. Це вимагає оцінки розмірів ЛШ на основі М-режиму або 2D-вимірювання: кінцевих систолічного та діастолічного розмірів ЛШ, товщин задньої стінки ЛШ та МШП. Якщо їх рух порушений, рекомендується вимірювання фракцій скорочення та викиду ЛШ, середньої швидкості скорочення волокон; 2) хоча оцінка діастолічної функції ЛШ і тиску наповнення в ідеалі повинні бути частиною ЦНЕхоКГ, даних недостатньо, щоб вирішити застосовувати будь-яку рекомендацію стосовно її визначення. Для оцінювання обох – систолічної і діастолічної функції - використовується доплерографічний індекс (MPI = $[(\text{час ізovolюмічного скорочення} + \text{час ізovolюмічного розслаблення}) / \text{час викиду (ET)}]$), який може використовуватися для кожного шлуночка окремо. Нормальні значення для здорових новонароджених коливаються в межах 0,25-0,38. Обмежує використання індексу MPI те, що він не є специфічним по відношенню до порушень систолічної функції порівняно з діастолічною, оскільки залежить від перед- та після навантаження на шлуночки. Крокми є: 1) оцінювання розміру і функції ПШ має бути частиною ЦНЕхоКГ. Але подальшого дослідження у новонароджених вимагають визначення ролі систолічного руху трикуспідального клапану та фракційне вимірювання площі правого шлуночка; 2) ЦНЕхоКГ має метою визначити наявність стану шунтування та направлення руху крові в передсердях; 3) ЦНЕхоКГ має метою

визначити наявність стану шунтування крові у відкритій артеріальній протоці, направлення руху крові, та ступінь навантаження об'ємом за даними розміру ЛШ в подальшому; 4) оцінювання систолічного тиску в ПШ та тиску в легеневій артерії є необхідним компонентом ЦНЕхоКГ, який базується на використанні Допплер КГ, оцінюванні трикуспідальної регургітації та регургітації на клапанах легеневої артерії. При вимірюванні тиску в легеневій артерії необхідним є вимірювання градієнту тиску в артеріальній протоці; 5) важливим доповненням до клінічної оцінки новонароджених з гемодинамічною нестабільністю є визначення серцевого індексу (CI), нормальні значення якого знаходяться в діапазоні від 1,7 до 3,5 л/хв/м². Визначення серцевого індексу має бути за допомогою вимірювання серцевого викиду (СВ). Вимірювання плинку крові в верхній порожній вени за допомогою доплерометричного дослідження є додатковим критерієм визначення стану системного кровообігу. А критичне значення швидкості плинку крові в верхній порожній вени менше 40 мл/кг/хв. в першу добу життя є незалежним фактором ризику затримки нейропсихічного розвитку передчасно народжених немовлят [10]. Варто зазначити, що при наявності відкритої артеріальної протоки серцевий викид не віддзеркалює істинний стан системного кровообігу. Додатковим критерієм стану системного кровообігу може бути визначення показника швидкості току крові у верхній порожній вени, але інтерпретація результатів має бути обережною при наявності відкритої артеріальної протоки. Зазвичай, перикардіальний випіт вимірюється від епікардіальної ділянки серця до його максимального розміру під час діастоли за допомогою двомірної ЕхоКГ. Стандартів розмірів перикардіального випоту не існує. Потрібне динамічне вимірювання та моніторування розмірів перикардіального випоту.

Крім основних стандартних критеріїв оцінювання стану гемодинаміки у новонародженої дитини, що перебуває в критичному стані та в умовах ВІН, передбачені деякі особливості проведення ЦНЕхоКГ при окремих станах перинатального періоду: персистуючої артеріальної протоці, перинатальній асфіксії, неонатальній гіпотензії, персистуючій легеневій гіпертензії новонароджених, вродженій діафрагмальній килі, випоту в перикарді, центральних венозних лініях та ЕКМО.

Мета дослідження

Визначити стан діастолічної функції лівого шлуночка серця у передчасно народжених дітей з різними типами респіраторної підтримки.

Таблиця 1
Основні параметри Цільової неонатальної ехокардіографії

Компонент ЦНХокГ	Техніка	Доступ/вісь	Обов'язкові	Не обов'язкові	Референтні значення
Систолічна функція лівого шлуночка (ЛШ)					
Кінцевий діастолічний діаметр ЛШ Кінцевий систолічний діаметр ЛШ Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу Товщина МШП в діастолу	2D або М-режим	Парастернальна коротка вісь Підмечоподібна коротка вісь	Так	Ні	Nagasawa (2010) [14] Zecca et al. (2001) [20] Skelton et al. (1998) [18] Kampmann et al. (2000) [7]
Фракція скорочення ЛШ	2D або М-режим	Парастернальна коротка вісь Підмечоподібна коротка вісь	Якщо нормальні форма ЛШ та рух МШП	Ні	
Фракція викиду ЛШ	біплан Сімпсон 3D режим	Апікальний	Якщо не нормальні форма ЛШ та рух МШП	Ні	Colanetal. (1992) [4]
Середня швидкість скорочення волокон	2DабоМ-режим	Парастернальна коротка вісь	Так	Ні	Rowland and Gutgesell (1995) [17]
Діастолічна функція ЛШ					
Діаметр лівого передсердя	2DабоМ-режим	Парастернальна довга вісь	Ні	Так	Kampmann et al. (2000) [7]
Поздовжній та поперечний розміри лівого передсердя	2D-режим	Верхівкова довга вісь	Ні	Так	Kampmann et al. (2000) [7]
Через мітральний клапан: Е-швидкість потоку раннього діастолічного наповнення, А-швидкість пізнього діастолічного наповнення та співвідношення швидкостей Е/А	Імпульсивно-хвильовий доплер	Апікальна чотирьохкамерна позиція	Так	Так	Riggs et al. (1989) [16] Schmitz et al. (1998) [19] Harada et al. (1994) [9]
Венозний легеневи́й плин	Імпульсивно-хвильовий доплер	Апікальна чотирьохкамерна позиція	Ні	Так	Ito et al. (2002) [6]
Пікові швидкості через кільце мітрального клапану Е-швидкість потоку раннього діастолічного наповнення, А-швидкість пізнього діастолічного наповнення	Тканевий доплер	Апікальна чотирьохкамерна позиція	Ні	Так	Mori et al. (2004) [13]
Оцінювання легеневої гіпертензії					
Трикуспідальна регургітація	Постійно-хвильовий доплер	Апікальна чотирьохкамерна позиція Парастернальний доступ	Так	Ні	
Легенева регургітація рання діастолічна швидкість	Імпульсивно-/постійнохвильовий доплер	Парастернальна коротка та дога осі Викидний тракт ПШ	Так	Ні	
Легенева регургітація пізня діастолічна швидкість	Імпульсивно-/постійнохвильовий доплер	Апікальна чотирьохкамерна позиція	Ні	Так	
Оцінювання функції правого шлуночка (ПШ)					
Площа трикуспідального кільця у систолу	М-режим	Апікальна чотирьохкамерна позиція	Ні	Так	Koestenberger et al. (2009) [8]
Фракційне вимірювання площі	2D-режим	Апікальна чотирьохкамерна позиція	Ні	Так	
Оцінювання відкритої аортальної протоки (ВАП)					
Найменший діаметр ВАП	2D або кольоровий доплер	Дуктальний/ супрастернальний	Так	Ні	
Напря́м шунтування Пік і середній градієнт плинку крові у ВАП	Кольоровий/ постійнохвильовий доплер	Дуктальний/ супрастернальний	Так	Ні	
Оцінювання потоку через овальне вікно					
Напря́м шунтування	Кольоровий доплер	Підмечоподібна коротка та довга осі	Так	Ні	
Піковий і середній градієнт внутрішньопередсердні	Імпульсивно-хвильовий/ постійнохвильовий доплер	Підмечоподібна коротка та довга осі	Ні	Так	
Оцінювання серцевого індексу					
Діаметр вихідного тракту ЛШ	2D-режим	Парастернальна довга вісь	Ні	Так	
Швидкість через вихідний тракт ЛШ	Імпульсивно-хвильовий доплер	Апікальна чотирьохкамерна позиція	Ні	Так	
Оцінювання перикардальної рідини					
Вимір перикардальної рідини в діастолу	2D-режим	Різні осі	Ні	Так	
Дослідження плинку крові через трикуспідальний клапан при респіраторних розладах	Імпульсивно-хвильовий доплер	Апікальна чотирьохкамерна позиція	Ні		

Об'єкт і методи дослідження

Ультразвукове та доплерометричне дослідження за допомогою апарату "LOGIQ Book XP" («GeneralElectricCo.», Німеччина) проведено у 131 передчасно народженого немовляти з гестаційним віком 23-37 тижнів і масою тіла \min - 680г. і \max - 2450г. в перші п'ять днів життя. Тридцять дві дитини перебували на спонтанному диханні під позитивним тиском (пСРАР – 1-а група); 32 дитини перебували на інвазивній штучній вентиляції легень (ШВЛ - 2-а група) і 33 дитини дихали самостійно (контроль – 3-тя група). Вивчалися: Е - швидкість потоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (ЛШ), см/с; А - швидкість пізнього наповнення ЛШ, см/с. Використовували медіанні (Me) і інтерквартильні значення (U_q - верхній квартиль; L_q - нижній квартиль), факторний аналіз Kruskal-Wallis, попарне порівняння за допомогою критерію Manna-Whitney (MW). Порівняння вибірових часткою проводилося за методом кутового перетворення Фішера (F), різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Показник швидкості раннього наповнення Е ЛШ у недоношених дітей 3-ї групи в залежності від доби постнатального життя розподілявся наступним чином: 1-й день - 34,0 [29,8; 45,0] см/с; 2-й день - 31,9 [29,1; 35,5] см/с; 3-й день - 47,1 [28,6; 55,4] см/с; 4-5-й день - 32,2 [27,5; 36,6] см/с (KW, $p = 0,30$). У дітей 1-ої групи: 1-й день - 40,4 [37,2; 43,2] см/с; 2-й день - 37 [31,9; 41,8] см/с; 3-й день - 24,7 [24,5; 25,7] см/с; 4-5-й день - 23,9 [21,2; 26,6] см/с (KW, $p = 0,04$). У дітей 2-ої групи: 1-й день - 29,8 [27,8; 34,5] см/с; 2-й день - 23 [25; 32,5] см/с; 3-й день - 32,2 [28,4; 34,1] см/с; 4-5-й день - 31,4 [28,1; 32,6] см/с (KW, $p = 0,85$). Статистично значуща відмінність була у дітей з самостійним диханням і пСРАР на 3-й день життя (KW, $p=0,03$) і на 4-й день життя у дітей з ШВЛ і пСРАР в порівнянні з дітьми, які перебували на самостійному диханні. Показник швидкості пізнього наповнення А ЛШ у недоношених дітей контрольної групи в залежності від доби постнатального життя розподілявся наступним чином: 1-й день - 35,1 [31,3; 37,5] см/с; 2-й день - 43,8 [40,3; 45,5] см/с; 3-й день - 40,3 [39,9; 44,8] см/с; 4-5-й день - 37,6 [32,9; 40,3] см/с (KW, $p = 0,05$). У дітей 1-ої групи: 1-й день - 41 [35,5; 49,1] см/с; 2-й день - 40 [35,3; 45,4] см/с; 3-й день - 31,8 [30,6; 31,5] см/с; 4-5-й день - 31 [28,9; 33,0] см/с (KW, $p = 0,22$). У дітей 2-ої групи: 1-й день - 45,4 [39,6; 50,6] см/с; 2-й день - 37,4 [32,8; 41,3] см/с; 3-й день - 39,5 [36,9; 42,1] см/с; 4-5-й день - 35,9 [27,9; 40,1] см/с (KW, $p = 0,11$). Статистично значуща відмінність була на 3-й і 4-й день життя у дітей з самостійним диханням і пСРАР (KW, $p=0,03$ і $p=0,04$ відповідно), на 4-й день життя у дітей з ШВЛ у порівнянні з дітьми, які дихали самостійно (KW, $p=0,01$).

Вивчено відношення Е/А (од) у недоношених новонароджених з самостійним диханням і респіраторними порушеннями в ранній неонатальний період. У немовлят з дихальною недостатністю відношення Е/А не перевищувало більше одиниці і розподілялося таким чином у дітей 1-ої групи: 1-й день - 0,9 [0,8; 0,9]; 2-й день - 0,75 [0,73; 0,93]; 3-й день - 0,79 [0,78; 0,83]; 4-5-й день - 0,76 [0,72; 0,79] (KW, $p = 0,30$). У дітей 2-ої групи: 1-й день - 0,77 [0,61; 0,82]; 2-й день - 0,61 [0,72; 0,9]; 3-й день - 0,82 [0,75; 0,86]; 4-5-й день - 0,81 [0,73; 0,9] (KW, $p = 0,43$). Парне порівняння показника Е/А довело статистичне значущо його зниження у недоношених новонароджених 2-ої групи у порівнянні з немовлятами 1-ої групи в першу добу життя (MW, $p=0,03$). У недоношених новонароджених контрольної групи відношення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ до швидкості пізнього наповнення Е/А мало такі значення: 1-й день - 1,1 [0,8; 1,2]; 2-й день - 0,7 [0,7; 0,9]; 3-й день - 1,3 [0,7; 1,3]; 4-5-й день - 0,8 [0,6; 1,0] (KW, $p = 0,53$). У недоношених новонароджених 3-ої групи в першу добу після народження і початком респірації відношення Е/А було значущо вищим у порівнянні з дітьми 2-ої групи (MW, $p=0,03$). У недоношених новонароджених контрольної групи спостерігалось відношення Е/А > 1 , яке в нормі характерно для дорослої популяції. Однак частка таких дітей мала великі варіації без статистично значущих відмінностей в залежності від дня життя дитини з тенденцією до підвищення в першу добу після народження, коли спостерігається перебудова гемодинаміки і починає функціонувати мале коло кровообігу: 1-й день - 55%; 2-й день - 11,1%; 3-й день - 42,8%; 4-5-й день - 25%. Отримані результати показали, що у недоношених новонароджених дітей в періоді перебудови фетального типу кровообігу на дорослий тип, незалежно від характеру дихання і стану легеневої недостатності, показники швидкості раннього діастолічного наповнення не переважають над показниками швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ упродовж усього раннього неонатального періоду. Найменші значення Е і А зареєстровані у дітей 1-ої групи на третю-четверту добу життя. Аналогічні дані отримані у дітей з 2-ої групи на 4-у добу життя, проте значення швидкостей Е і А у них вищі. Даний феномен, що виникає у дітей з різними типами респіраторної терапії, відображає зниження потоку крові в легенях і як наслідок - зниження тиску в лівому передсерді з подальшим зниженням швидкісних показників наповнення ЛШ в ранню та пізню діастолу - Е і А. Таким чином, нормалізація показників діастолічної функції ЛШ спостерігається вже до третьої доби життя, якщо недоношений новонароджений отримує пСРАР, та до четвертої доби життя, якщо недоношений новонароджений отримує ШВЛ.

Висновки

1. У недоношених новонароджених з самостійним диханням після народження показниками швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка по дням життя є: 1-й день - 34,0 [29,8; 45,0] см/с; 2-й день - 31,9 [29,1; 35,5] см/с; 3-й день - 47,1 [28,6; 55,4] см/с; 4-5-й день - 32,2 [27,5; 36,6] см/с.

2. У недоношених новонароджених з самостійним диханням після народження показниками швидкості пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка по дням життя є: 34,0 [29,8; 45,0] см/с; 2-й день - 31,9 [29,1; 35,5] см/с; 3-й день - 47,1 [28,6; 55,4] см/с; 4-5-й день - 32,2 [27,5; 36,6] см/с.

3. У недоношених новонароджених з самостійним диханням після народження при переході від фетального типу кровообігу до дорослого типу показники швидкості плинку крові раннього діастолічного наповнення ЛШ не переважають показниками швидкості плинку крові пізнього діастолічного наповнення ЛШ, як у дітей старшого віку.

4. Показники діастолічної функції ЛШ у недоношених дітей з легеневою некомпетентністю статистично відрізняються від аналогічних показників «умовно здорових» недоношених дітей і побічно відображають стан легеневої циркуляції.

5. У недоношених дітей з респіраторними порушеннями відношення Е / А понад 1 в ранній неонатальний період не реєструється.

6. У передчасно народжених дітей, які перебувають на самостійному диханні під позитивним тиском становлення легеневої гемодинаміки за показниками діастолічної функції лівого шлуночка спостерігається на третій день життя, у дітей, які перебувають на штучній вентиляції легень - до четвертого.

Перспективами подальших досліджень передбачається вивчення діастолічної функції лівого шлуночка в поєднанні з діастолічної функцією правого шлуночка серця і станом екстра- та інтракардіальних фетальних комунікацій у недоношених дітей в ранній неонатальний період.

Література

1. Бойченко А.Д. Критерії діагностики гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених / А.Д. Бойченко, М.О. Гончар, І.Ю. Кондратова, А.В. Сенаторова // Неонатологія, хірургія та перинатальна педіатрія. – 2015. – Т. V, № 1 (15). – С. 24-27.
2. Волосовець О.П. Діагностика та моніторинг вроджених вад серця у новонароджених / О.П. Волосовець, Г.С. Сенаторова, М.О. Гончар, А.Д. Бойченко // Навчальний посібник. Рекомендовано Міністерством освіти і науки України як навчальний посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації. – Харків, 2013. – 108 с.
3. Сенаторова А.С. Спосіб діагностики гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених, які знаходяться на штучній вентиляції легень з FIO₂ 40% і більше / А.В. Сенаторова, А.Д. Бойченко, М.О. Гончар, І.Ю. Кондратова // Патент на корисну модель № 97127. Дата публікації відомостей про видачу патенту 25.02.2015. – Бюл. № 4.
4. Colan S.D. Developmental modulation of myocardial mechanics: age- and growth-related alterations in after load and contractility / S.D. Colan, I.A. Parness, P.J. Spevak, S.P. Sanders // J. Am. Coll. Cardiol. –1992. - № 19. – P. 619-629.

5. Ito T. Changes in pulmonary venous flow patterns in patients with ventricular septal defect / T. Ito, K. Harada, G. Takada // *Pediatr. Cardiol.* –2002. - № 23. – P. 491-495.
6. Kampmann C. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe / C. Kampmann, C.M. Wiethoff, A. Wenzel, G. Stolz [et al.] // *Heart (Br. Card. Soc.)*. – 2000. - № 83. - P. 667-672.
7. Koestenberger M. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values / M. Koestenberger, W. Ravekes, A.D. Everett [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2009. - № 22. –P.715-719.
8. Harada K. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular output and left ventricular diastolic filling changes in the first day of life / K. Harada, T. Shiota, Y. Takahashi [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1994. - № 35. – P. 506-509.
9. Hawkins J. Effects of increasing afterload on left ventricular output in fetal lambs / J. Hawkins, G.F. Van Hare, K.G. Schmidt, A.M. Rudolph // *Circ. Res.* - 1989. - № 65. - P. 127-134.
10. Lai W.W. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography [Text] / W.W. Lai, T. Geva, G.S. Shirali [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2006. - № 19. – P. 1413-1430.
11. Mertens Luc. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit / L. Mertens, I. Seri, J. Marek // *Journal of the American Society of Echocardiography*. - 2011. - № 10, Vol 24. – P. 1057-1078.
12. Mori K. Pulsed wave Doppler tissue echocardiography assessment of the long axis function of the right and left ventricles during the early neonatal period / K. Mori, R. Nakagawa, M. Nii [et al.] // *Heart (Br. Card. Soc.)*. – 2004. - № 90. – P. 175-180.
13. Nagasawa H. Novel regression equations of left ventricular dimensions in infants less than 1 year of age and premature neonates obtained from echocardiographic examination / H. Nagasawa // *Cardiol. Young.* – 2010. - № 20. – P. 526-531.
14. Rajakumar P.S. Electrocardiographic and echocardiographic changes in perinatal asphyxia [Text] / P.S. Rajakumar, B. Vishnu Bhat, M.G. Sridhar [et al.] // *Indian J. Pediatr.* – 2009. - № 76. – P. 261-264.
15. Riggs T.W. Doppler echocardiographic evaluation of right and left ventricular diastolic function in normal neonates / T.W. Riggs, R. Rodriguez, A.R. Snider, D. Batton // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1989. - № 13. – P. 700-705.
16. Rowland D.G. Noninvasive assessment of myocardial contractility, preload, and after load in healthy newborn infants / D.G. Rowland, H.P. Gutgesell // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - № 75. – P. 818-821.
17. Skelton R. Reference ranges for cardiac dimensions and blood flow velocity in preterm infants / R. Skelton, A.B. Gill, J.M. Parsons // *Heart (Br. Card. Soc.)*. – 1998. - № 80. – P. 281-285.
18. Schmitz L. Left ventricular diastolic function in infants, children, and adolescents. Reference values and analysis of morphologic and physiologic determinants of echocardiographic Doppler flow signals during growth and maturation / L. Schmitz, H. Koch, G. Bein, K. Brockmeier // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. - № 32. – P. 1441-1448.
19. Zecca E. Left ventricle dimensions in preterm infants during the first month of life / E. Zecca, C. Romagnoli, G. Vento [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2001. - № 160. – P. 227-230.

References

1. Bojchenko A.D. Kriterii diagnostiki gemodinamichno znachushhoi vidkритої артеріальної протоки у nedonoshenih novonarodzhenih / A.D. Bojchenko, M.O. Gonchar, I.Ju. Kondratova, A.V. Senatorova // *Neonatologija, hirurgija ta perinataľna pediatrija*. – 2015. – T. V, № 1 (15). – S. 24-27.
2. Volosovec' O.P. Diagnostika ta monitoring vrodzhenih vad serca u novonarodzhenih / O.P. Volosovec', G.S. Senatorova, M.O. Gonchar, A.D. Bojchenko // *Navchal'nij posibnik. Rekomendovano Ministerstvom osviti i nauki Ukraini jak navchal'nij posibnik dlja studentiv vishhjih medichnih navchal'nih zakladiv III-IV rinviv akreditacii*. – Harkiv, 2013. – 108 s.
3. Senatorova A.S. Sposib diagnostiki gemodinamichno znachushhoi vidkритої артеріальної протоки у nedonoshenih novonarodzhenih, jaki znahodjat'sja na shtuchnij ventiljacii legenv z FIO₂ 40% i bil'she / A.V. Senatorova, A.D. Bojchenko, M.O. Gonchar, I.Ju. Kondratova // *Patent na korisnu model' № 97127. Data publikacii vidomostej pro vidachu patentu 25.02.2015.* – Bjul. № 4.
4. Colan S.D. Developmental modulation of myocardial mechanics: age- and growth-related alterations in after load and contractility / S.D. Colan, I.A. Parness, P.J. Spevak, S.P. Sanders // *J. Am. Coll. Cardiol.* –1992. - № 19. – P. 619-629.
5. Ito T. Changes in pulmonary venous flow patterns in patients with ventricular septal defect / T. Ito, K. Harada, G. Takada // *Pediatr. Cardiol.* –2002. - № 23. – P. 491-495.
6. Kampmann C. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe / C. Kampmann, C.M. Wiethoff, A. Wenzel, G.

- Stolz [et al.] // Heart (Br. Card. Soc.). – 2000. – № 83. – P. 667-672.
7. Koestenberger M. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values / M. Koestenberger, W. Ravekes, A.D. Everett [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – № 22. – P.715-719.
8. Harada K. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular output and left ventricular diastolic filling changes in the first day of life / K. Harada, T. Shiota, Y. Takahashi [et al.] // Pediatr. Res. – 1994. – № 35. – P. 506-509.
9. Hawkins J. Effects of increasing afterload on left ventricular output in fetal lambs / J. Hawkins, G.F. Van Hare, K.G. Schmidt, A.M. Rudolph // Circ. Res. – 1989. – № 65. – P. 127-134.
10. Lai W.W. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography [Text] / W.W. Lai, T. Geva, G.S. Shirali [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2006. – № 19. – P. 1413-1430.
11. Mertens Luc. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit / L. Mertens, I. Seri, J. Marek //Journal of the American Society of Echocardiography. – 2011. – № 10, Vol 24. – P. 1057-1078.
12. Mori K. Pulsed wave Doppler tissue echocardiography assessment of the long axis function of the right and left ventricles during the early neonatal period / K. Mori, R. Nakagawa, M. Nii [et al.] // Heart (Br. Card. Soc.). – 2004. – № 90. – P. 175-180.
13. Nagasawa H. Novel regression equations of left ventricular dimensions in infants less than 1 year of age and premature neonates obtained from echocardiographic examination / H. Nagasawa // Cardiol. Young. – 2010. – № 20. – P. 526-531.
14. Rajakumar P.S. Electrocardiographic and echocardiographic changes in perinatal asphyxia [Text] / P.S. Rajakumar, B. Vishnu Bhat, M.G. Sridhar [et al.] // Indian J. Pediatr. – 2009. – № 76. – P. 261-264.
15. Riggs T.W. Doppler echocardiographic evaluation of right and left ventricular diastolic function in normal neonates / T.W. Riggs, R. Rodriguez, A.R. Snider, D. Batton // J. Am. Coll. Cardiol. – 1989. – № 13. – P. 700-705.
16. Rowland D.G. Noninvasive assessment of myocardial contractility, preload, and after load in healthy newborn infants / D.G. Rowland, H.P. Gutgesell // Am. J. Cardiol. – 1995. – № 75. – P. 818-821.
17. Skelton R. Reference ranges for cardiac dimensions and blood flow velocity in preterm infants / R. Skelton, A.B. Gill, J.M. Parsons // Heart (Br. Card. Soc.). – 1998. – № 80. – P. 281-285.
18. Schmitz L. Left ventricular diastolic function in infants, children, and adolescents. Reference values and analysis of morphologic and physiologic determinants of echocardiographic Doppler flow signals during growth and maturation / L. Schmitz, H. Koch, G. Bein, K. Brockmeier // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – № 32. – P. 1441-1448.
19. Zecca E. Left ventricle dimensions in preterm infants during the first month of life / E. Zecca, C. Romagnoli, G. Vento [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2001. – № 160. – P. 227-230.

Реферат

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НА РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКЕ В РАКУРСЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЦЕЛЕВОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Рига Е.А.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети, респираторные расстройства, диастолическая функция, левый желудочек.

С учетом рекомендаций Американского общества эхокардиографии совместно с Европейской ассоциацией эхокардиографии и Европейской Ассоциацией детских кардиологов «Целевая неонатальная эхокардиография в отделении интенсивной терапии новорожденных: практика, принципы и рекомендации по обучению» проведено изучение диастолической функции левого желудочка у 131 недоношенных детей гестационным возрастом 23-37 недель с различными типами респираторной поддержки. У недоношенных на самостоятельном дыхании после рождения при переходе от фетального типа кровообращения к взрослому показателю скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка не преобладают над показателями скорости позднего диастолического наполнения, как у детей старшего возраста. У недоношенных детей с респираторными нарушениями отношение E/A свыше 1 в ранний неонатальный период не регистрируется, а становление легочной гемодинамики по показателям диастолической функции левого желудочка наблюдается у детей, находящихся на самостоятельном дыхании под положительным давлением на третий день жизни, у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких - на четвертый.

Summary

LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY SUPPORT FROM PERSPECTIVE OF RECOMMENDATIONS OF TARGETED NEONATAL ECHOCARDIOGRAPHY IN INTENSIVE CARE UNIT

Riga O.O.

Key words: premature infants, respiratory disorders, diastolic function, left ventricle.

According the recommendations of the American Society of Echocardiography conjointly with the European Association of Echocardiography and the European Association of Pediatric Cardiologists entitled 'Target Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: Practice, Guidelines and Recommendations for Training' we conducted the study of left ventricular diastolic function in 131 preterm infants of 23-37 week gestational age with different types of respiratory support. We established that in premature neonates on independent breathing after birth during the transition from foetal to adult circulation the blood flow velocity parameters of early diastolic filling of the left ventricle did not dominate over the blood flow velocity of late diastolic filling as in older children. Premature infants with respiratory disorders were not registered to demonstrate the ratio E/A over 1 in the early neonatal period, and the formation of pulmonary hemodynamics in terms of diastolic left ventricular function was observed in the children who can breath by themselves under positive pressure on the third day of their life, while in the children supported by mechanical ventilation – in the fourth day.

УДК: 616.36-002.2-06:616.36--018.2

Сизова Л.М.

МОЛЕКУЛЯРНО–ГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІКО–ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ЗАЛЕЖНО ВІД ШВИДКОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження було визначення молекулярно-генетичних та клініко-лабораторних особливостей перебігу хронічного гепатиту С (ХГС) залежно від швидкості прогресування фіброзу печінки (ФП). Для досягнення мети обстежено 125 хворих на ХГС. Проведені дослідження показали, що у хворих на ХГС з нормальним генотипом Gln11Gln гену TLR7 швидкість прогресування ФП вище, ніж у носіїв поліморфнозмінених Gln11Leu+Leu11Leu (0,333 (0,065-1,000) од/рік проти 0,100 (0,000-0,200) од/рік відповідно, $p=0,025$). Виявлена в 3,5 рази частіша реєстрація «мутантних» генотипів Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 у хворих на ХГС з повільно прогресуючим ФП ($p=0,005$; $r=-0,265$, $p=0,003$). Встановлена наявність більш глибоких змін морфо-функціонального стану печінки у хворих зі швидко прогресуючим ФП: достовірно вищі середні значення АЛТ ($p=0,002$), АСТ ($p=0,000$), ГГТП ($p=0,000$), прямого білірубину ($p=0,007$), ЛФ ($p=0,042$) та частіша реєстрація підвищення рівнів АЛТ ($p=0,006$; $r=0,258$, $p=0,004$), зокрема від 3 до 10 верхніх меж норми ($\chi^2=4,76$, $p=0,029$; $r=0,195$, $p=0,029$), АСТ ($p=0,008$; $r=0,249$, $p=0,005$), ГГТП ($\chi^2=12,17$, $p=0,000$; $r=0,312$, $p=0,000$), ЛФ ($p=0,017$; $r=0,219$, $p=0,014$) та гіпербілірубінемії ($p=0,004$; $r=0,261$, $p=0,003$), порівняно з хворими, які мають повільно прогресуючий ФП.

Ключові слова: хронічний гепатит С, швидкість прогресування фіброзу печінки, поліморфізм, генотип, ген TLR4, ген TLR7.

Вступ

На сьогоднішній день вірус гепатиту С (ВГС) є однією з основних причин хронічних захворювань печінки (EASL, 2015). В світі налічується 130-150 млн. хворих на хронічний гепатит С (ХГС), щорічно від ВГС-асоційованих хвороб, таких як цироз печінки та гепато-целюлярна карцинома, помирає близько 500 тис. осіб (WHO, 2015).

Прогноз ХГС ґрунтується на уявленні про швидкість прогресування фіброзу (ШПФ) печінки, яка для лікуючого лікаря є однією з ключових характеристик пацієнта, оскільки саме хворі з швидким темпом прогресування фіброзу печінки (ФП) є першочерговими кандидатами для проведення протівірусної терапії (ПВТ) ХГС. Вплив на ШПФ мають багато факторів – чинники вірусу, господаря і зовнішнього середовища [2,4,7]. Останнім часом увагу дослідників привертає пошук генетичних детермінант, які впливають на ШПФ при ХГС. Зокрема, вивчається генетичний поліморфізм TLR4 і TLR7. Дані гени представляють особливий інтерес з точки зору вивчення ХГС: ген TLR4 взаємодіє з протеїновою оболонкою і розпізнає неструктурні білки ВГС, а лігандом гену TLR7 є одноланцюгова вірусна РНК, тобто саме ці гени при взаємодії з ВГС запускають ефекторні механізми вродженого імунітету і в подальшому спрямовують розвиток адаптивної імунної відповіді [1,3,8,11]. У науковій літературі зустрічаються повідомлення щодо впливу поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 і Gln11Leu гену TLR7 на розвиток фібротичних змін печінки у хворих на ХГС, однак вони малочисельні та суперечливі [5,6,9,10,12,14], що обумовлює доцільність проведення дослідження в цьому напрямку.

Мета дослідження

Визначити молекулярно-генетичні та клініко-лабораторні особливості перебігу ХГС залежно від швидкості прогресування фіброзу печінки.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети обстежено 125 хворих на ХГС, які знаходились на лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні. Серед них жінок – 48 (38,4%), чоловіків – 77 (61,6%) віком від 20 до 63 років (середній – $41\pm0,86$). Діагноз ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду і міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994) та верифікували виявленням специфічних серологічних маркерів ВГС (анти-ВГС (сумарні), анти-ВГС IgM і IgG, анти-ВГС core та анти-NS₃, анти-NS₄, анти-NS₅) методом імуноферментного аналізу (ІФА) з обов'язковим виявленням РНК ВГС у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для виключення інфікування іншими гепатотропними вірусами у сироватці крові всіх хворих досліджували HBsAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBe, анти-HBcor (сумарні), анти-HDV, анти-HIV методом ІФА.

Орієнтовну тривалість інфікування ВГС встановлювали за результатами аналізу анамнестичних даних (вказівки на перенесену жовтяничну форму гострого гепатиту С, трансфузія крові та її компонентів до 1994 року, системне споживання ін'єкційних наркотиків), при відсутності в анамнезі цих фактів – на основі клінічних та лабораторних даних (перше виявлення антитіл до ВГС, підвищення рівня печінкових ферментів).

Поліморфну ділянку Asp299Gly гену TLR4 генотипували методом ПЛР з використанням олігонуклеотидних праймерів, ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «НПО

ДНК-Технология», Росія), поліморфну ділянку Gln11Leu гену TLR7 – методом ПЛР в режимі реального часу з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів, ампліфікатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Росія).

Програма обстеження пацієнтів включала: оцінку скарг і анамнестичних даних, які отримували при опитуванні та детальному аналізі медичної документації, фізикальний огляд, загальноклінічне дослідження периферичної крові, дослідження біохімічних показників крові, які характеризують функціональний стан печінки. Згідно з сучасною клініко-лабораторною класифікацією проводили оцінку основних біохімічних синдромів – цитолізу, холестази, печінково-клітинної недостатності. Синдром цитолізу оцінювали визначенням активності аспартат- та аланіламінотрансфераз (АЛТ, АСТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), синдром холестази – визначенням вмісту білірубину, його фракцій, лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), синдром печінково-клітинної недостатності – за вмістом загального білку та альбуміну. Біохімічні дослідження, які включали, окрім вищенаведених показників, визначення холестерину і тригліцеридів, виконані на автоматичному біохімічному аналізаторі GBG STAT FAX-1904 (Японія) реактивами компанії Human (Німеччина).

Стадію фіброзу печінки за шкалою METAVIR встановлювали за допомогою методу FibroTest, який проводився тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) медичної лабораторії «Супево» та методом еластометрії печінки – на УЗД-сканері «Ultima RA-Expert» (Україна). В усіх хворих стадія ФП була оцінена до початку ПБТ.

ШПФ обчислювали за формулою Т. Roynard, шляхом ділення стадії ФП за METAVIR на час, за який вона сформувалася та вимірювали в одиницях на рік (од/рік) [13]:

ШПФ [од/рік] = F/T , де

F – стадія ФП за шкалою METAVIR (од. фіброзу);

T – тривалість інфікування (роки).

Обчислена медіана розрахованої у 125 хворих ШПФ склала 0,200 (0,043-1,000) од/рік, залежно від чого були сформовані наступні групи хворих:

– А – хворі на ХГС з швидко прогресуючим ФП (ШПФ > 0,200 од/рік) – 62 (чоловіків – 47, жінок – 15) віком від 20 до 63 років (середній – $42,9 \pm 1,28$);

– В – хворі на ХГС з повільно прогресуючим ФП (ШПФ $\leq 0,200$ од/рік) – 63 (чоловіків – 30, жінок – 33) віком від 24 до 59 років (середній – $38,6 \pm 1,09$).

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою програми «SPSS 17.0». Для перевірки розподілу на нормальність використовували тест Колмогорова-Смірнова, залежно від чого кількісні перемінні були пред-

ставлені у вигляді середніх значень (M) і похибки середнього значення (m) або медіани (Me), верхніх і нижніх квантилів (інтерквартильний розмах, Q_1-Q_3). У разі нормального розподілу вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених пацієнтів визначали за допомогою t-критерію Стюдента, при розподілі, який відрізнявся від нормального – U-критерію Манна-Уїтні, якісних – з використанням точного тесту Фішера та критерію χ^2 залежно від передумов. Для виявлення й оцінки взаємозв'язку між двома рядами співставних ознак використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності вважали вірогідними для всіх видів аналізу при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$, при p в інтервалі від 0,05 до $\leq 0,1$ відзначали тенденцію до відмінності.

Результати досліджень та їх обговорення

В ході дослідження встановлено, що на момент обстеження у хворих визначались різні стадії ФП без переважання будь-якої з них. Так, хворих без фіброзу (F_0) за METAVIR було 29 (23,2%), з F_1 – 28 (22,4%), з F_2 та F_3 по 19 (15,2%), з F_4 – 30 хворих (24,0%). При поглибленому аналізі амбулаторних карт і анамнезу встановлено, що в переважній більшості (72,0%) тривалість інфікування ВГС не перевищувала 10 років і коливалась в межах від 1 до 46 (Me = 4,0 (1,0-13,5) роки).

Проведені молекулярно-генетичні дослідження показали, що у хворих на ХГС виявляються як «дикі», так і «мутантні» генотипи генів TLR4 та TLR7. Загалом, поліморфнозмінений гетерозиготний генотип Asp299Gly гену TLR4 спостерігався у 19 (15,2%), «мутантні» генотипи Gln11Leu і Leu11Leu гену TLR7 – у 23 (18,4%): гетерозиготні – у 21 (16,8%), гомозиготні – у 2 (1,6%) з 125 обстежених. Враховуючи низьку частоту гомозигот за «мутантним» алелем гену TLR7, при співставленні ознак частоту генотипу Gln11Leu поєднували з Leu11Leu і порівнювали з Gln11Gln.

При порівнянні середніх (медіанних) показників ШПФ розрахованої у хворих з поліморфнозміненими та нормальними генотипами генів TLR4 і TLR7 встановлена відсутність відмінностей за даним показником при наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та статистично достовірні розбіжності – у носіїв генотипів Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7. Так, Me ШПФ у хворих з генотипом Asp299Gly склала 0,500 (0,100-1,000) од/рік, Asp299Asp – 0,200 (0,190-1,000) од/рік ($p = 0,413$). У хворих з генотипами Gln11Leu+Leu11Leu – Me = 0,100 (0,000-0,200) од/рік, тоді як при наявності Gln11Gln – 0,333 (0,065-1,000) од/рік ($p = 0,025$), тобто у хворих з «мутантними» генотипами гену TLR7 ШПФ виявилася нижчою, порівняно з носіями «дикого» (рис. 1).

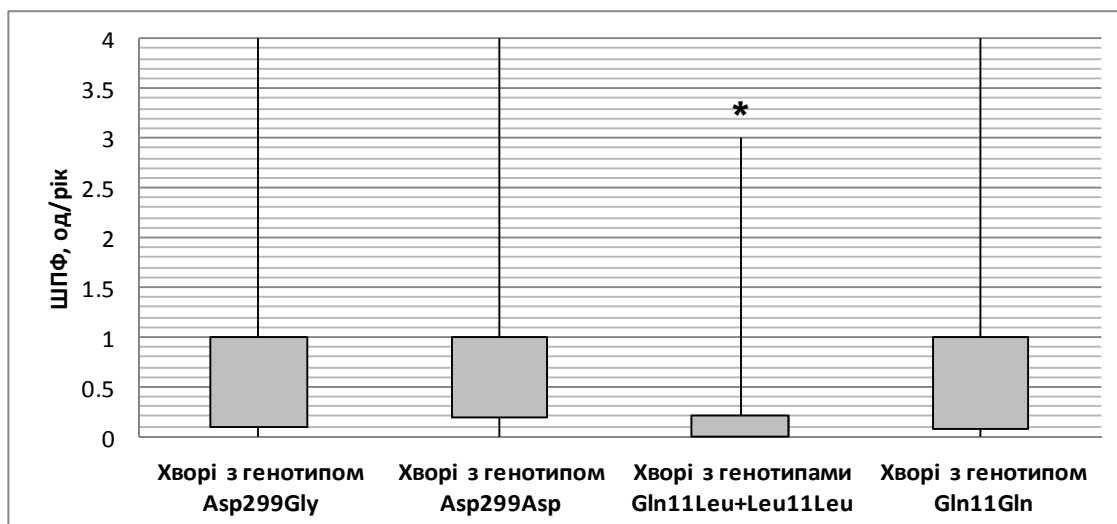


Рисунок 1. Швидкість прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму генів TLR4 і TLR7
Примітка: * – $p < 0,05$ (рівень значимості отриманий з використанням критерію Манна-Уїтні).

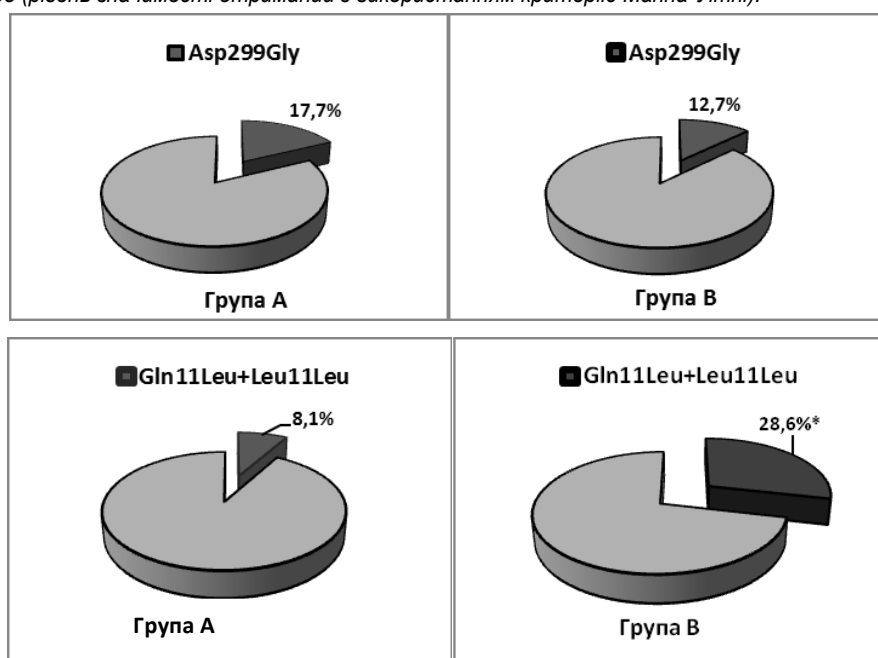


Рисунок 2. Частота «мутантних» генотипів генів TLR4 та TLR7 у хворих на ХГС зі швидко (група А) та повільно прогресуючим (група В) фіброзом печінки

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера).

Отримані дані підтвердились при аналізі частоти виявлення «мутантних» генотипів генів TLR4 та TLR7 у хворих на ХГС зі швидко (група А) та повільно прогресуючим (група В) ФП (рис. 2).

Як видно на рис.2, нормальний генотип Asp299Asp гену TLR4 в групі А зустрічався у 51 (82,3%) хворого, поліморфнозмінений Asp299Gly – у 11 (17,7%), в групі В – у 55 (87,3%) та 8 (12,7%) відповідно, без статистично значимої різниці ($p=0,465$). «Дикий» генотип Gln11Gln гену TLR7 в групі А виявлено у 57 (91,9%), а «мутантні» Gln11Leu+Leu11Leu – у 5 (8,1%), що виявилось в 3,5 разу рідше, ніж в групі порівняння – 71,4% та 28,6% відповідно ($p=0,005$). Перева-

жання генотипів Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 у хворих з повільно прогресуючим ФП підтверджувалось кореляційним аналізом, за даними якого існував достовірний зворотній зв'язок між наявністю поліморфізму гену TLR7 та рівнем ШПФ ($r = -0,265$, $p=0,003$). Тобто хворі з нормальним генотипом гену TLR7 мають схильність до швидкого прогресування ФП.

Порівняльний аналіз клінічної картини ХГС у хворих зі швидко та повільно прогресуючим ФП показав, що захворювання в обох групах має типовий перебіг без статистично значимих відмінностей (табл.1).

Таблиця 1.

Основні клінічні симптоми та синдроми у хворих на ХГС в залежності від швидкості прогресування фіброзу печінки, абс (%)

Клінічні ознаки	Хворі на ХГС		p
	Швидко прогресуючий ФП (група А), n=62	Повільно прогресуючий ФП (група В), n=63	
Астено-невротичний синдром:	58 (93,5)	53 (84,1)	0,155
- слабкість	56 (90,3)	50 (79,4)	0,134
- втомлюваність	49 (79,0)	42 (66,7)	0,120
- роздратованість	19 (30,6)	18 (28,6)	0,800
Депресія	4 (6,5)	10 (15,9)	0,155
Синдром вегетативної дисфункції:	24 (38,7)	27 (42,9)	0,637
- головний біль	13 (21,0)	19 (30,2)	0,239
- запаморочення	5 (8,1)	10 (15,9)	0,271
- пітливість	9 (14,5)	6 (9,5)	0,423
- порушення сну	8 (12,9)	9 (14,3)	1,000
Абдоминально-больовий синдром:	45 (72,6)	43 (68,3)	0,596
- праве підребер'я	45 (72,6)	40 (63,5)	0,276
- ліве підребер'я	2 (3,2)	-	0,244
- кишківник	1 (1,6)	-	0,496
- гастродуоденальна зона	7 (11,3)	10 (15,9)	0,603
Диспепсичний синдром:	31 (50,0)	39 (61,9)	0,180
- гіркота в роті	15 (24,2)	13 (20,6)	0,633
- зниження апетиту	9 (14,5)	10 (15,9)	1,000
- проноси	5 (8,1)	6 (9,5)	1,000
- метеоризм	11 (17,7)	14 (22,2)	0,531
- закріп	1 (1,6)	6 (9,5)	0,115
- нудота	12 (19,4)	18 (28,6)	0,228
Іктеричність шкіри	4 (6,5)	2 (3,2)	0,440
Субіктеричність склер	21 (33,9)	14 (22,2)	0,147
Висип	10 (16,1)	8 (12,7)	0,619
Свербіж шкіри	6 (9,7)	7 (11,1)	1,000
Гепатомегалія	56 (90,3)	58 (92,1)	0,763
Спленомегалія	9 (14,5)	5 (7,9)	0,271
Схуднення	7 (11,3)	6 (9,5)	0,778
Асцит	1 (1,6)	-	0,496
Артралгічний синдром	9 (14,5)	10 (15,9)	1,000
Міалгія	3 (4,8)	5 (7,9)	0,717
Лихоманка	5 (8,1)	6 (9,5)	1,000
Випадіння волосся	4 (6,5)	3 (4,8)	0,717

Примітка. p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера та критерію χ^2 залежно від передумов.

Так, перебіг ХГС як в групі А, так і в групі В характеризувався наявністю астено-невротичного (58 (93,5%) і 53 (84,1%) відповідно), абдоминально-больового (45 (72,6%) і 43 (68,3%) відповідно), диспепсичного синдромів (31 (50,0%) і 39 (61,9%) відповідно). Дещо рідше спостерігався синдром вегетативної дисфункції – у 24 (38,7%) у групі А та 27 (42,9%) – у В, артралгічний синдром – у 9 (14,5%) та 10 (15,9%) відповідно. При об'єктивному огляді переважна

більшість обох груп мали гепатомегалію: 56 (90,3%) у хворих із швидко прогресуючим ФП і 58 (92,1%) – із повільно. Інші клінічні ознаки зустрічались значно рідше та їхня частота в групах статистично не відрізнялась.

Порівняння середніх показників загального аналізу крові також не виявило статистично значимих розбіжностей між досліджуваними групами (табл.2).

Таблиця 2.

Показники гемограми у хворих на ХГС в залежності від швидкості прогресування фіброзу

Показники	Хворі на ХГС		p
	Швидко прогресуючий ФП (група А), n=62	Повільно прогресуючий ФП (група В), n=63	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$, Ме (Q ₁ -Q ₃)	4,4 (4,2-4,5)	4,3 (4,3-4,5)	0,206
Гемоглобін, г/л, М \pm m	138,69 \pm 1,66	135,60 \pm 1,70	0,197
Лейкоцити, $\times 10^9/л$, М \pm m	4,97 \pm 0,18	5,48 \pm 0,19	0,058°
Паличкоядерні, %, Ме (Q ₁ -Q ₃)	3,0 (1,7-5,0)	3,0 (1,0-5,0)	0,796
Лімфоцити, %, М \pm m	32,56 \pm 1,02	32,60 \pm 1,14	0,979
Моноцити, %, М \pm m	6,56 \pm 0,42	5,89 \pm 0,39	0,253
Тромбоцити, $\times 10^9/л$, М \pm m	162,92 \pm 5,39	167,49 \pm 5,37	0,549
ШЗЕ, мм/год, Ме (Q ₁ -Q ₃)	7,0 (3,0-11,0)	5,0 (3,0-9,0)	0,160

Примітка. p – рівень значимості отриманий з використанням критеріїв Стьюдента та Манна-Уїтні залежно від передумов, ° – p<0,1.

Як представлено в табл. 2., тенденція до достовірності різниці спостерігалась лише по середньому показнику рівня лейкоцитів – у групі А він склав $4,97 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$, у В – $5,48 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,058$). В обох групах всі показники гемограми, крім рівня тромбоцитів, який був нижче

нормального ($162,92 \pm 5,39 \times 10^9/\text{л}$ і $167,49 \pm 5,37 \times 10^9/\text{л}$ відповідно), не перевищували верхню межу норми (ВМН).

В ході аналізу частоти реєстрації гематологічних змін різниці між групами А та В виявлено також не було (табл. 3.).

Таблиця 3.

Частота реєстрації гематологічних змін у хворих на ХГС в залежності від швидкості прогресування фіброзу, абс (%)

Гематологічні зміни	Хворі на ХГС		p
	Швидко прогресуючий ФП (група А), n=62	Повільно прогресуючий ФП (група В), n=63	
Еритропенія	2 (3,2)	3 (4,8)	1,000
Зниження гемоглобіну	7 (11,3)	11 (17,5)	0,446
Лейкоцитоз	1 (1,6)	2 (3,2)	1,000
Лейкопенія	13 (21,0)	7 (11,1)	0,150
Збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів	8 (12,9)	9 (14,3)	1,000
Прискорення ШОЕ	1 (1,6)	5 (7,9)	0,207
Лімфоцитоз	16 (25,8)	15 (23,8)	0,796
Лімфопенія	1 (1,6)	3 (4,8)	0,619
Моноцитоз	5 (8,1)	3 (4,8)	0,491
Тромбоцитопенія	40 (64,5)	39 (61,9)	0,762

Примітка. p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера та критерію χ^2 залежно від передумов.

Найчастіше в обох групах реєструвались тромбоцитопенія: група А – 40 (64,5%) хворих, група В – 39 (61,9%), лімфоцитоз: 16 (25,8%) та 15 (23,8%) відповідно, рідше спостерігались зниження гемоглобіну – 7 (11,3%) та 11 (17,5%), відповідно, збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів – 8 (12,9%) та 9 (14,3%) відповідно. Привернула увагу майже в 1,9 рази частіша наяв-

ність лейкопенії у хворих із швидко прогресуючим ФП – 13 (21,0%) проти 7 (11,1%), але статистичної різниці за даною ознакою виявлено не було. Для оцінки функціонального стану печінки залежно від швидкості прогресування ФП були проаналізовані середні біохімічні показники хворих у сформованих групах (табл. 4).

Таблиця 4.

Основні біохімічні показники сироватки крові у хворих на ХГС в залежності від швидкості прогресування фіброзу

Біохімічні показники	Хворі на ХГС		p
	Швидко прогресуючий ФП (група А), n=62	Повільно прогресуючий ФП (група В), n=63	
АЛТ, од/л, $M \pm m$	$133,70 \pm 11,80$	$87,28 \pm 8,40$	0,002*
АСТ, од/л, Ме (Q_1-Q_3)	74,5 (46,0-112,0)	44,0 (34,0-68,6)	0,000*
ГГТП, од/л, Ме (Q_1-Q_3)	61,5 (37,5-128,0)	33,0 (21,0-63,0)	0,000*
ЛДГ, од/л, Ме (Q_1-Q_3)	294,0 (200,0-384,0)	280,0 (200,0-338,0)	0,276
Білірубін загальний, мкмоль/л, Ме (Q_1-Q_3)	17,0 (12,9-25,1)	16,3 (12,0-20,0)	0,136
Білірубін прямий, мкмоль/л, Ме (Q_1-Q_3)	5,0 (4,0-8,0)	4,1 (3,4-5,8)	0,007*
Білірубін непрямої, мкмоль/л, Ме (Q_1-Q_3)	11,0 (8,1-17,2)	11,3 (9,0-15,0)	0,740
Лужна фосфатаза, од/л, $M \pm m$	$149,08 \pm 10,22$	$123,76 \pm 6,90$	0,042*
Тригліцериди, г/л, Ме (Q_1-Q_3)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,2)	0,212
Холестерин, ммоль/л, $M \pm m$	$4,61 \pm 0,11$	$4,59 \pm 0,13$	0,915
Загальний білок, г/л, $M \pm m$	$75,6 \pm 0,71$	$76,14 \pm 0,71$	0,593
Альбумін, г/л, $M \pm m$	$41,41 \pm 0,67$	$41,96 \pm 0,80$	0,599

Примітка. p – рівень значимості отриманий з використанням критерію Стьюдента та Манна-Уїтні залежно від передумов, * – $p < 0,05$.

Згідно представлених в табл. 4. даних, зміни біохімічних показників були типовими для перебігу ХГС в обох групах. Однак у хворих групи А значення показників, які характеризують вираженість цитолітичного і холестатичного синдромів, виявилися достовірно вищими. Так, в даній групі спостерігали більш високий середній рівень АЛТ – $132,08 \pm 11,77$ од/л, тоді як в групі В – $87,28 \pm 8,40$ од/л ($p=0,002$), АСТ – 74,5 (46,0-112,8) од/л проти 43,0 (35,0-68,6) од/л ($p=0,000$), ГГТП – 61,5 (37,5-128,0) од/л проти 33,0 (21,0-

63,0) од/л ($p=0,000$), прямої фракції білірубину – 5,0 (4,0-8,0) мкмоль/л проти 4,1 (3,4-5,8) мкмоль/л ($p=0,008$) та ЛФ – $149,08 \pm 10,22$ од/л і $123,76 \pm 6,90$ од/л відповідно ($p=0,042$). За іншими показниками групи А та В не відрізнялись, ВМН перевищена не була.

При порівнянні частоти реєстрації біохімічних змін, які спостерігались у хворих на ХГС залежно від ШПФ, нами виявлено статистично достовірні відмінності між групами А та В (табл.5).

Таблиця 5.
Частота реєстрації змін біохімічних показників у хворих на ХГС
в залежності від швидкості прогресування фіброзу, абс (%)

Біохімічні зміни	Хворі на ХГС		p
	Швидко прогресуючий ФП (група А), n=62	Повільно прогресуючий ФП (група В), n=63	
Підвищення рівня АЛТ	58 (93,5)	47 (74,6)	0,006*
до 3 ВМН	32 (51,6)	33 (52,4)	0,932
3-10 ВМН	25 (40,3)	14 (22,2)	0,029*
>10 ВМН	1 (1,6)	-	0,496
Підвищення рівня АСТ	55 (88,7)	43 (68,3)	0,008*
Підвищення рівня ГГТП	41 (66,1)	22 (34,9)	0,000*
Гіпербілірубінемія	23 (37,1)	9 (14,3)	0,004*
Підвищення рівня ЛДГ	7 (11,3)	4 (6,3)	0,363
Підвищення рівня ЛФ	8 (12,9)	1 (1,6)	0,017*
Гіперхолестеринемія	2 (3,2)	3 (4,8)	1,000
Підвищення рівня тригліцеридів	5 (8,1)	5 (7,9)	1,000

Примітка. p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту
Фішера та критерію χ^2 залежно від передумов, * – $p < 0,05$.

Як видно в табл. 5., у хворих групи А частіше реєструвався підвищений рівень АЛТ – 58 (93,5%), тоді як у групі В – у 47 (74,6%), $p=0,006$, що підтверджувалось проведенням кореляційного аналізу, за даними якого між підвищеним рівнем цього печінкового ферменту та швидким прогресуванням ФП при ХГС існує прямий достовірний зв'язок – $r=0,258$, $p=0,004$. Зокрема в даній групі зафіксоване переважання хворих з рівнем АЛТ у межах від 3 до 10 ВМН у 1,8 разу: 25 (40,3%) проти 14 (22,2%), $\chi^2=4,76$, $p=0,029$, коефіцієнт кореляції – $r=0,195$, $p=0,029$. Різниця в частоті визначення мінімальної та високої активності (АЛТ до 3 ВМН і >10 ВМН) не виявлено. Підвищений рівень АСТ виявлено в 55 (88,7%) хворих групи А та 43 (68,3%) – В ($p=0,008$; $r=0,249$, $p=0,005$), ГГТП – у 41 (66,1%) та 22 (34,9%) відповідно ($\chi^2=12,17$, $p=0,000$; $r=0,312$, $p=0,000$). Гіпербілірубінемія фіксувалась у 23 (37,1%) хворих групи А, тоді як у В – лише у 9 (14,3%), що виявилось в 2,6 разу рідше ($p=0,004$), з прямим кореляційним зв'язком – $r=0,261$, $p=0,003$. Перевищення нормального показнику ЛФ мали 8 (12,9%) обстежених в А та 1 (1,6%) у В-групі ($p=0,017$; $r=0,219$, $p=0,014$). Отже, аналіз біохімічних показників виявив наявність більш глибоких змін морфо-функціонального стану печінки у хворих зі швидко прогресуючим ФП.

Висновки

1. У хворих на ХГС з нормальним генотипом Gln11Gln гену TLR7 ШПФ вище, ніж у носіїв поліморфнозмінених Gln11Leu+Leu11Leu (0,333 (0,065-1,000) од/рік проти 0,100 (0,000-0,200) од/рік відповідно, $p=0,025$).

2. «Мутантні» генотипи Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 в 3,5 разу частіше реєструються у хворих на ХГС з повільно прогресуючим ФП ($p=0,005$; $r=-0,265$, $p=0,003$).

3. У хворих на ХГС зі швидко прогресуючим ФП встановлена наявність більш глибоких змін морфо-функціонального стану печінки: достовірно вищі середні значення АЛТ ($p=0,002$), АСТ ($p=0,000$), ГГТП ($p=0,000$), прямого білірубину ($p=0,007$), ЛФ ($p=0,042$) та частіша реєстрація під-

вищення рівнів АЛТ ($p=0,006$; $r=0,258$, $p=0,004$), зокрема від 3 до 10 ВМН ($\chi^2=4,76$, $p=0,029$; $r=0,195$, $p=0,029$), АСТ ($p=0,008$; $r=0,249$, $p=0,005$), ГГТП ($\chi^2=12,17$, $p=0,000$; $r=0,312$, $p=0,000$), ЛФ ($p=0,017$; $r=0,219$, $p=0,014$) та гіпербілірубінемії ($p=0,004$; $r=0,261$, $p=0,003$), порівняно з хворими, які мають повільно прогресуючий ФП.

Література

1. Друцкая М. С. Врожденное распознавание вирусов / М. С. Друцкая, П. В. Белоусов, С. А. Недоспасов // Молекулярная биология. - 2011. - Т.45, № 1. - С. 7-19.
2. Дудина К. Р. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С [Электронный ресурс] / К. Р. Дудина // Лечащий врач. - 2013. - №10. - Режим доступа: <http://www.lvrach.ru>
3. Ковальчук Л. В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека / Л. В. Ковальчук, О. А. Свитич, Л. В. Ганковская [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». - 2012. - №2. - С.147-152.
4. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция: монография / С. В. Федорченко – К.: Медицина, 2010. – 272 с.
5. Ascar E. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection / E. Ascar, G. Ramadori, S. Mihm // J Med Virol. - 2010. - Vol. 82(11). - P. 1859-1868
6. de Souza Pires-Neto O. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C viruses [Electronic resource] / O. de Souza Pires-Neto, K.S.G. de Sá, B.B. Santana [et al.] // Mediators of Inflammation. - 2015. - Article ID150673, 7 pages. - Access mode: <http://www.hindawi.com>
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection [Electronic resource] // J. Hepatol. - 2013. - Access mode: <http://www.journal-of-hepatology.eu>
8. Howell J. Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis and treatment // J. Howell, P. Angus, P. Gow, K. Visvanathan // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2013. - Vol.28(5). - P. 766-776.
9. Guarner-Argente C. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients / C. Guarner-Argente, E. Sanchez, S. Vidal [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2010. - Vol.31. - P.1192-1199.
10. Guo J. Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor 4 to hepatic stellate cell response / J. Guo, J. Loke, F. Zheng [et al.] // Hepatology. - 2009. - Vol. 49(3). - P. 960-968.
11. Kawai T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors / T. Kawai, S. Akira // Nat. Immunol. - 2010. - Vol.11(5). - P.373-384.
12. Li Y. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection [Electronic resource] / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // J. Hepatol. - 2009. - Vol. 51 (4). - P.750-757. - Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
13. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOS-VIRC groups // Lancet. - 1997 - Vol.349 - P.825-832.
14. Schott E. A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection / E. Schott, H. Witt, K. Neumann [et al.] // J. Hepatol. - 2007. - Vol.47. - P. 203-211.

References

1. Druckaya M. S. Vrozhdennoe raspoznavanie virusov / M. S. Druckaya, P. V. Belousov, S. A. Nedospasov // *Molekulyarnaya biologiya*. – 2011. – Т.45, № 1. – С. 7–19.
2. Dudina K. R. Faktory progressiruyushchego techeniya hronicheskogo gepatita S [Elektronnyi resurs] / K. R. Dudina // *Lechashchii vrach*. – 2013. – №10. – Rezhim dostupa: <http://www.lvrach.ru>
3. Rol' Toll-podobnykh receptorov v patogeneze infektsionnykh zabolevaniy cheloveka / L. V. Koval'chuk, O. A. Svitich, L. V. Gankovskaya [i dr.] // *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i zdorov'e»*. – 2012. – №2. – С.147–152.
4. Fedorchenko S. V. Hronicheskaya HCV-infekciya: monografiya / S. V. Fedorchenko – K. : Medicina. – 2010. – 272 s.
5. Ascar E. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection / E. Ascar, G. Ramadori, S. Mihm // *J Med Virol*. – 2010. – Vol. 82(11). – P. 1859–1868.
6. de Souza Pires-Neto O. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C viruses [Electronic resource] / O. de Souza Pires-Neto, K.S.G. de Sá, B.B. Santana [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2015. – Article ID150673, 7 pages. – Access mode: <http://www.hindawi.com>
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection [Electronic resource] // *J. Hepatol*. – 2013. – Access mode: <http://www.journal-of-hepatology.eu>
8. Howell J. Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis and treatment // J. Howell, P. Angus, P. Gow, K. Visvanathan // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol.28(5). – P. 766–776.
9. Guarner-Argente C. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and their incidence of infections in cirrhotic patients / C. Guarner-Argente, E. Sanchez, S. Vidal [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol.31. – P.1192–1199.
10. Guo J. Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll – like receptor 4 to hepatic stellate cell response / J. Guo, J. Loke, F. Zheng [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49(3). – P. 960–968.
11. Kawai T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors / T. Kawai, S. Akira // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol.11(5). – P.373–384.
12. Li Y. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection [Electronic resource] / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // *J. Hepatol*. – 2009. – Vol. 51 (4). – P.750–757. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
13. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOS-VIRC groups // Lancet*. – 1997. – Vol.349 – P. 825–832
14. Schott E. A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection / E. Schott, H. Witt, K. Neumann [et al.] // *J. Hepatol*. – 2007. – Vol.47. – P. 203–211

Реферат

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СКОРОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Сизова Л.М.

Ключевые слова: хронический гепатит С, скорость прогрессирования фиброза печени, полиморфизм, генотип, ген TLR4, ген TLR7.

Целью исследования было определение молекулярно-генетических и клинико-лабораторных особенностей течения хронического гепатита С (ХГС) в зависимости от скорости прогрессирования фиброза печени (ФП). Для достижения цели обследовано 125 больных ХГС. Проведенные исследования показали, что у больных ХГС с нормальным генотипом Gln11Gln гена TLR7 скорость прогрессирования ФП выше, чем у носителей полиморфноизмененных Gln11Leu+Leu11Leu (0,333 (0,065-1,000) ед/год против 0,100 (0,000-0,200) ед/год соответственно, $p=0,025$). Выявлена в 3,5 раза более частая регистрация «мутантных» генотипов Gln11Leu+Leu11Leu гена TLR7 у больных ХГС с медленно прогрессирующим ФП ($p=0,005$; $r=-0,265$, $p=0,003$). Установлено наличие более глубоких изменений морфо-функционального состояния печени у больных с быстро прогрессирующим ФП: достоверно более высокие средние значения АЛТ ($p=0,002$), АСТ ($p=0,000$), ГГТП ($p=0,000$), прямого билирубина ($p=0,007$), ЩФ ($p=0,042$) и более частая регистрация повышения уровней АЛТ ($p=0,006$; $r=0,258$, $p=0,004$), в том числе от 3 до 10 верхних границ нормы ($\chi^2=4,76$, $p=0,029$; $r=0,195$, $p=0,029$), АСТ ($p=0,008$; $r=0,249$, $p=0,005$), ГГТП ($\chi^2=12,17$, $p=0,000$; $r=0,312$, $p=0,000$), ЩФ ($p=0,017$; $r=0,219$, $p=0,014$) и гипербилирубинемии ($p=0,004$; $r=0,261$, $p=0,003$), в сравнении с больными с медленно прогрессирующим ФП.

Summary

MOLECULAR, GENETIC, CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE RATE OF LIVER FIBROSIS PROGRESSION

Sizova L. M.

Key words: chronic hepatitis C, rate of liver fibrosis progression, polymorphism, genotype, gene TLR4, gene TLR7.

The aim of the study was to determine of molecular, genetic, clinical, and laboratory characteristics of chronic hepatitis C (CHC) depending on the rate of liver fibrosis progression. To achieve this goal we examined 125 patients with CHC. Our study has shown the patients with CHC who had normal genotype Gln11Gln TLR7 gene the rate of liver fibrosis progression was higher than in carriers of polymorphic Gln11Leu+Leu11Leu (0.333 (0.065-1.000) unit/year against 0.100 (0.000-0.200) units/year respectively, $p=0.025$). Registration of "mutant" genotypes Gln11Leu+Leu11Leu TLR7 gene was identified in 3.5 times more frequent in the patients with slowly progressive hepatic fibrosis ($p=0.005$; $r=-0.265$, $p=0.003$). The presence of more significant changes of morpho-functional state of the liver was found in the patients with rapidly progressive liver fibrosis: they had significantly higher mean values of alanine aminotransferase ($p=0.002$), aspartate aminotransferase ($p=0.000$), γ -glutamyltranspeptidase ($p=0.000$), direct bilirubin ($p=0.007$), alkaline phosphatase ($p=0.042$) and more frequent registration increase levels of alanine aminotransferase ($p=0.006$; $r=0.258$, $p=0.004$), including from 3 to 10 upper limit of normal ($\chi^2=4.76$, $p=0.029$; $r=0.195$, $p=0.029$), aspartate aminotransferase ($p=0.008$; $r=0.249$, $p=0.005$), γ -glutamyltranspeptidase ($\chi^2=12.17$, $p=0.000$; $r=0.312$, $p=0.000$), alkaline phosphatase ($p=0.017$; $r=0.219$, $p=0.014$) and hyperbilirubinemia ($p=0.004$; $r=0.261$, $p=0.003$), than the patients with slow progression of the liver fibrosis.

УДК 612.172+572.51

Скиба О. О.

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ У ДІТЕЙ ІЗ РІЗНИМ СОМАТОТИПОМ І ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка

Кардіоінтервалографія є стандартизованим, високо інформативним, неінвазивним методом оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму, що дозволяє кількісно оцінити активність симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС, визначити вегетативний баланс і виявити фактори ризику розвитку вегетативних порушень. Метою дослідження було визначити особливості фонових показників кардіоінтервалографії здорових осіб 10 – 16 років з різним соматотипом та типом вегетативної регуляції. Було визначено, що в структурі вихідного вегетативного тону підлітків переважала симпатикотонія ($42,11 \pm 4,84\%$), причому серед дівчат перевага тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи була виражена в більшій мірі. У віковому періоді другого дитинства більшість дітей мала збалансований тип вегетативної регуляції ($38,47 \pm 5,73\%$). Було встановлено, що як серед підлітків, так і дітей вікового періоду другого дитинства крайніх соматотипів (дигестивний та астеноїдний типи) спостерігався вегетативний дисбаланс, що проявлявся симпатикотонією та активацією центрального контуру регуляції. Серед підлітків із симпатикотонічним вегетативним тонусом спостерігався вегетативний дисбаланс, що проявлявся активацією адренергічних механізмів. Отримані дані свідчать про напруження механізмів вегетативної регуляції серцевого ритму, що може бути пов'язано із нерівномірністю дозрівання регуляторних механізмів на даному етапі онтогенезу.

Ключові слова: кардіоінтервалографія, вихідний вегетативний тонус, вегетативна регуляція, вегетативний дисбаланс, соматотипи.

Дослідження виконано згідно плану науково-дослідної роботи кафедри спортивної медицини та валеології Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка за темою «Фізіолого-гігієнічний супровід здоров'язбережувальної діяльності закладів освіти», № державної реєстрації 0113U004662.

Вступ

Кожен період онтогенезу характеризується певними нейроендокринними взаємовідносинами, що забезпечують надійність регуляції життєвих функцій в різних умовах існування [3]. Проте, гетерохронність розвитку функціональних систем та індивідуальні типи біологічного дозрівання організму дітей і підлітків на фоні сучасних соціальних, екологічних та економічних умов можуть призводити до напруження та зриву адаптаційних механізмів, що різко знижує рівень здоров'я, інтелектуальний і фізичний потенціал підростаючого покоління [2, 5].

Регулюючою ланкою в розвитку адаптаційних реакцій організму у відповідь на дію факторів навколишнього середовища є вегетативна нервова система (ВНС), яка оптимізує роботу функціональних систем організму і бере участь в компенсаторних механізмах порушених функцій [9, 10].

Варіабельність серцевого ритму (BCP) є універсальною фізіологічною властивістю, яка не тільки відображає стан ВНС, а й є показником регуляторних процесів на рівні цілісного організму, відображає стан його адаптаційних резервів і резервів здоров'я в цілому. Вивчення механізмів нейроендокринної регуляції та індивідуального типу вегетативної регуляції на різних стадіях статевих дозрівання має прогностичне значення характеру адаптаційних реакцій організму, оскільки зміни показників BCP значно випереджають метаболічні та структурні порушення у виконавчих органах і системах [2, 4, 5, 11, 13].

Аналіз сучасних наукових публікацій свідчить про те, що важливими чинниками BCP є консти-

туційні особливості, оскільки кожному із конституційних типів притаманні характерні особливості не тільки в антропометричних показниках, але і в діяльності нервової, гуморальної, серцево-судинної та імунної систем, структури та функцій внутрішніх органів [6, 8, 9, 10].

У зв'язку з цим, дослідження індивідуальнотипологічних особливостей кардіоінтервалографії осіб однієї віково-статевої та етнотериторіальної групи із урахуванням їх конституційних варіантів дозволить виявляти донозологічні стани та своєчасно запроваджувати заходи профілактики соматичних захворювань, що і обумовлює актуальність дослідження.

Мета дослідження

Визначити особливості показників кардіоінтервалографії здорових осіб 10 – 16 років з різним соматотипом та типом вегетативної регуляції.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні приймали участь 176 осіб двох вікових періодів розвитку: другого дитинства ($n=72$), (хлопчики 10 – 12 років, $n=44$; дівчатка 10 – 11 років, $n=28$) та підліткового ($n=104$), (хлопці 13 – 16 років, $n=54$; дівчата 12 – 15 років, $n=50$). Розподіл дітей здійснювався відповідно до вікової періодизації, що рекомендована Інститутом вікової фізіології РАО, 1965 р. [1].

До плану дослідження було включено: 1) визначення соматотипу за методикою Штефко-Островського з виділенням чотирьох конституційних варіантів: астеноїдний, торакальний, м'язовий і дигестивний; 2) дослідження варіабельності серцевого ритму (BCP) з використанням апаратно-програмного комплексу "КардіоСпектр"

АТ Солвейг відповідно до вимог Міжнародного стандарту (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) для коротких записів. Реєстрація кардіоінтервалів здійснювалась у положенні лежачи, у стані відносного спокою у першій половині дня протягом п'яти хвилин [12].

Проводили аналіз двох категорій BCP: часовий аналіз (Time – Domain Results) та частотний аналіз (Frequency – Domain Results). У часовому аспекті здійснювали оцінку показників NN – ряд нормальних R-R інтервалів з виключенням екстрасистол; SDNN – стандартне відхилення NN інтервалів; RMSSD – квадратний корінь із середнього значення квадратів різниць величин послідовних інтервалів R-R; pNN50 – відсоток кардіоінтервалів, що відрізнялися від сусідніх більш ніж на 50 мс від загальної кількості кардіоінтервалів; SI – індекс напруження.

У частотній ділянці визначали абсолютні значення показників TF (Total Frequency) – загальної потужності спектру; HF – (High Frequency) – потужності високочастотних коливальних спектру, яка характеризує дихальний компонент BCP, пов'язаний із парасимпатичним регулюванням; LF (Low Frequency) – потужності низькочастотних коливальних спектру, який відображає активність підкіркового вазомоторного центру і пов'язаний із симпатичною ланкою регуляції; VLF (Very Low Frequency) – потужності наднизькочастотних коливальних спектру, який відображає активність надсегментарних відділів автономної нервової системи та нейрогуморальний компонент регулювання, LF/HF – коефіцієнт, який відображає баланс вегетативних впливів.

Комп'ютерний аналіз включав визначення вихідного вегетативного тону: перевага тону парасимпатичного чи симпатичного відділу ВНС, баланс.

Математична та статистична обробка отриманих даних здійснювалась за допомогою прикладної програми «STATISTICA 8.0».

Результати досліджень та їх обговорення

Конституційний тип є інтегральним показником, що характеризує фізичні та функціональні можливості організму людини. Морфологічним проявом конституції людини та морфогенетичним маркером, який регламентує особливості розвитку організму на різних етапах онтогенезу є соматотип [7].

Результати дослідження соматотипологічних особливостей свідчать про перевагу торакального соматотипу як серед дітей вікового періоду другого дитинства (43,24±5,84%) так і підліткового віку (43,45±4,86%). Частка осіб м'язового соматотипу є вірогідно вищою серед підлітків (26,79±4,34%), порівняно із дітьми вікового періоду другого дитинства (12,61±3,91%, $p<0,05$).

Аналіз гендерних особливостей конституційних типів дозволив визначити, що у підлітковому

віці переважаючими в структурі соматотипів у групі як хлопців, так і дівчат є торакальний (41,67±4,83% та 45,24±4,88%) і м'язовий (26,19±4,31% та 27,38±4,37%) типи відповідно. Визначені соматотипи забезпечують оптимальну адаптацію організму до факторів навколишнього середовища. Серед дітей вікового періоду другого дитинства визначена висока частка осіб астеноїдного соматотипу (27,63±5,27% хлопчиків і 37,14±5,69% дівчаток), який (як і дигестивний) характеризується високим напруженням фізіологічних функцій.

Аналіз структури вихідного вегетативного тону підлітків вказує на перевагу серед обстежених осіб симпатикотонії (42,11±4,84%), що свідчить про напруження механізмів вегетативної регуляції серцевого ритму. Ваготонія була притаманна 31,58±4,56% підлітків, причому частка хлопців із перевагою парасимпатичної ланки вегетативної регуляції була вірогідно вищою (38,03±4,76%), порівняно із дівчатами, (19,67±3,90%, $p<0,05$). Виявлений дисбаланс у стані регуляторних систем пов'язаний із нерівномірністю дозрівання регуляторних механізмів на даному етапі онтогенезу.

У 26,32±4,32% осіб вплив вегетативної нервової системи на ритм серця здійснювався як симпатичним так і парасимпатичним відділом (фонова ейтонія), що є фізіологічною реакцією, яка забезпечує адаптацію організму до середовищних впливів. Необхідно зазначити, що найбільша кількість дітей з ейтонією спостерігалася у віці 14 років та не мала статевих відмінностей. Отримані дані співпадають із попередніми науковими дослідженнями та вказують на відсутність напруження регуляторних механізмів у більшості осіб даного віку [3].

Діагностика вихідного вегетативного тону підлітків залежно від їх соматотипологічних особливостей дозволила визначити у переважній більшості представників торакального і м'язового соматотипів фонову ейтонію (47,22±4,89% та 50,0±4,90% відповідно), тоді як у підлітків крайніх конституційних варіантів (дигестивний та астеноїдний типи) спостерігався вегетативний дисбаланс, що проявлявся симпатикотонією та активацією центрального контуру регуляції (40,0±4,80% та 39,13±4,79% відповідно).

У віковому періоді другого дитинства кількість дітей із фонову ейтонією та ваготонією становила 38,47±5,73% та 34,04±5,58% відповідно. Симпатикотонічний вихідний вегетативний тонус був визначений серед 27,49±5,26% дітей і ця частка осіб була вірогідно нижчою, порівняно із дітьми підліткового віку (42,11±4,84%, $p<0,05$). Зокрема, у 60,0±5,77% та 66,67±5,56% представників астеноїдного та дигестивного соматотипів відповідно, спостерігалася симпатикотонія, що свідчить про напруження адаптаційних механізмів.

Для більшості представників торакального (52,14±5,89%) та м'язового соматотипів (50,0±5,89%) характерна перевага парасимпати-

чної ланки вегетативної регуляції поряд із помірною активністю симпатичного відділу, що вказує на високі адаптаційні та функціональні можливості організму.

За результатами аналізу показників варіабельності серцевого ритму груп дітей вікового періоду другого дитинства із ваготонічним вегетативним тонусом встановлено вірогідні їх відмінності серед осіб астеноїдного та м'язового соматотипів. Серед представників м'язового типу було виявлено вищі значення показника RMSSD ($p < 0,05$), що вказує на перевагу парасимпатичної регуляції. Крім того, у визначеного контингенту осіб велику потужність мали хвилі в діапазоні HF (високочастотна складова спектру), що характеризує парасимпатичні впливи, порівняно із дітьми астеноїдного соматотипу, ($p < 0,05$) (табл. 1). У представників дигестивного типу спостерігалися нижчі значення потужності високочастотної складової спектру (HF), що свідчить про активацію надсегментарних механізмів регуляції серцевого ритму та відповідно є ознакою зниження функціональних та адаптаційних можливостей організму дітей, порівняно із дітьми м'язового соматотипу, ($p < 0,05$).

Вегетативний баланс дітей дигестивного соматотипу із симпатикотонічним вихідним вегетативним тонусом ВНС характеризувався зниженням частки HF-складової спектру серцевого ритму на фоні високої активності надсегментарних центрів регуляції серцевої діяльності (VLF), порівняно із представниками м'язового соматотипу, ($p < 0,05$). Крім того, перевагу активності центрального контуру регуляції над автономним у дітей дигестивного соматотипу підтверджує вірогідно вищий індекс вагосимпатичної взаємодії (HF/LF), порівняно із представниками м'язового соматотипу, ($p < 0,05$). Подібна реакція вказує на зниження функціонального стану регуляторних систем організму дітей даного соматотипу.

Вірогідні відмінності параметрів ВСР підлітків із ваготонічним вихідним вегетативним тонусом ВНС виявлені серед представників дигестивного та м'язового і дигестивного та торакального соматотипів на рівні спектрального показника VLF, високі значення якого були властиві підліткам дигестивного соматотипу, що вказує на вегетативний дисбаланс та нижчі адаптаційні можливості організму, порівняно із представниками м'язового і торакального соматотипів, ($p < 0,05$) (табл. 2).

У підлітків м'язового соматотипу із вихідною ейтонією спостерігався більш сприятливий вегетативний баланс і як наслідок – більш високий регуляторно-вегетативний статус, порівняно із представниками астеноїдного соматотипу. Визначений факт підтверджує перевага високочастотної складової спектру (HF) над низькочастотною на фоні відносно невеликої частки VLF-коливань в осіб м'язового соматотипу, тоді як представникам астеноїдного соматотипу була властива перевага симпатичних впливів, на що

вказує зменшення частки HF і збільшення VLF-складової спектру серцевого ритму.

У результаті аналізу параметрів ВСР підлітків із симпатикотонічним вегетативним тонусом не можливо виділити конституційний тип із найбільш сприятливим вегетативним балансом, оскільки у представників усіх соматотипів спостерігається порушення вегетативної рівноваги в бік підвищення активності симпатичного відділу ВНС, що свідчить про порушення адаптаційно-компенсаторних механізмів регуляції серцево-судинної системи. Показник SI (індекс напруження Р. М. Баєвського), що відображає ступінь напруження регуляторних механізмів, мав вірогідно нижчі значення у представників крайніх соматотипів (астеноїдний та дигестивний типи) ($p < 0,05$), що підтверджує складність фізіологічної інтерпретації параметрів ВСР в осіб із вихідним вегетативним дисбалансом. Виявлені особливості вказують на необхідність дослідження вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності, що дозволить у повній мірі характеризувати гомеостатичні та адаптаційні можливості організму та визначати роль дисфункції ВНС у генезі соматичної патології у дітей.

Висновки

В структурі соматотипів як серед дітей вікового періоду другого дитинства ($43,24 \pm 5,84\%$), так і підліткового віку ($43,45 \pm 4,86\%$) переважав торакальний соматотип.

Частка осіб із симпатикотонічним вегетативним тонусом була вірогідно вищою серед підлітків ($42,11 \pm 4,84\%$), порівняно із дітьми вікового періоду другого дитинства ($27,49 \pm 5,26\%$, ($p < 0,05$)). Вегетативний дисбаланс, що проявлявся симпатикотонією, був виявлений у більшості представників дигестивного та астеноїдного соматотипів незалежно від вікового періоду розвитку, що вказує на підвищення напруження функціонування серцево-судинної системи, зниження ступеня адаптації, функціональних резервів у дітей та підлітків крайніх конституційних варіантів.

Результати аналізу показників варіабельності серцевого ритму у дітей вікового періоду другого дитинства залежно від типу вегетативної регуляції свідчать про більш високий регуляторно-вегетативний статус у представників м'язового соматотипу із ваготонічним вегетативним тонусом, а серед групи підлітків – в осіб м'язового соматотипу із вихідною ейтонією та ваготонією.

Серед підлітків із симпатикотонічним вегетативним тонусом спостерігається порушення вегетативної рівноваги в бік підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що вказує на високий ризик розвитку перенапруження та виснаження регуляторних механізмів.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні порівняльного аналізу показників вегетативної регуляції дітей різних соматотипів з різним рівнем організованої рухової активності.

Таблиця 1.
Показники ВСР дітей 10 – 12 років різних соматотипів залежно від вихідного вегетативного тону, (М±m)

Показники	ваготонія				ейтонія				симпатикотонія			
	А-тип	Т-тип	М-тип	Д-тип	А-тип	Т-тип	М-тип	Д-тип	А-тип	Т-тип	М-тип	Д-тип
SDNN, мс	69,0±23,0	75,0±11,1	87,0±17,0	71,0±14,3	-	88,0±17,0	-	-	38,8±4,7	-	46,5±12,4	51,6±6,9
RMSSD, мс	67,5±16,5*	73,0±19,6	112,0±25,0	59,1±12,7*	-	110,0±25	-	-	44,0±5,5	-	51,0±23,7	43,0±8,1
SI, ум.од.	41,0±19,0	56,0±10,1	28,0±1,0	77,0±18,6	-	52,0±1,0	-	-	178,7±47,1	-	110,3±35,5	97,5±24,5
TP, мс ²	5272,0±3173	5622,7±1717,1	5217,0±3053,0	2483,0±961,2	-	7226,5±3053,5	-	-	1327,3±376,5	-	2099,7±654,2	2483,4±702,4
VLF, мс ²	1149,0±918	1604,3±382,3	823,0±473,5	907,0±383,5	-	1074,5±473,5	-	-	324,7±70,2	-	231,3±58,6	907,2±187,5*
LF, мс ²	2392,5±1801,5	1576,7±217,1	912,0±181,8	1007,0±306,4	-	2255,5±1348,5	-	-	316,7±81,3*	-	591,9±98,1	1007,6±309,5
HF, мс ²	1730,0±453,3*	2475,0±1422,1	3492,0±2178,1	569,0±96,1*	-	3897,0±2178,0	-	-	684,7±161,9*	-	1277,8±199,2	569,3±76,8*
LF/HF	1,2±0,7	1,1±0,4	0,26±0,03	1,7±0,3*	-	0,6±0,03	-	-	0,5±0,1	-	0,5±0,1	1,8±0,3*

Примітка: * – вірогідні відмінності показників ВСР дітей м'язового та астеноїдного соматотипів, (p<0,05);

• - вірогідні відмінності показників ВСР дітей м'язового та диастивного соматотипів, (p<0,05);

А-тип – астеноїдний, Т-тип – торакальний, М-тип – м'язовий, Д-тип – диастивний соматотипи.

Таблиця 2.
Показники ВСР дітей 13 – 16 років різних соматотипів залежно від вихідного вегетативного тону, (М±m)

Показники	ваготонія				ейтонія				симпатикотонія			
	А-тип	Т-тип	М-тип	Д-тип	А-тип	Т-тип	М-тип	Д-тип	А-тип	Т-тип	М-тип	Д-тип
SDNN, мс	168,9±22,2	196,3±27,4	196,5±27,0	188,3±47,7	67,4±3,2	69,3±3,05	79,3±6,9	67,7±3,3	41,3±2,5	40,0±3,0	40,6±2,4	48,3±4,7
RMSSD, мс	212,7±33,5	264,6±37,9	265,8±42,2	221,0±84,4	68,6±2,9	71,2±4,4	85,3±10,0	78,3±9,5	42,3±2,9	37,3±5,5	43,6±6,0	39,8±4,2
SI, ум.од.	16,3±2,8	14,9±1,9	13,3±2,5	16,7±5,8	58,7±6,0	52,5±3,8	54,0±4,6	50,0±4,7	145,1±17,6	185,9±27,4**	156,6±16,4	106,3±10,1*
TP, мс ²	27650,8±6543,4	37934,2±9445,5	36337,8±9134,3	31115,3±11402,4	4305,3±558,9	4627,8±412,9	6429,3±1204,7	4165,3±536,3	1599,6±171,4	1559,1±219,0	1475,0±128,1	2373,5±350,7*
VLF, мс ²	3867,8±1115,3	3927,1±1114,9**	3379,6±719,6	8978,7±4560,1*	1231,8±141,4*	926,3±429,7	758,3±95,2	1227,8±200,7	407,1±87,5	475,1±68,0	327,85,1	882,3±235,1*
LF, мс ²	8370,1±2333,4	10312,6±3355,9	10189,4±2224,6	7680,7±3107,7	1956,7±460,4	1587,8±154,1	1991,8±511,0	1428,3±314,4	542,4±78,3	477,3±59,0**	599,6±160,4	762,8±100,9
HF, мс ²	15413,0±3983,4	23694,6±5820,7	22769,3±6390,2	14455,7±7225,3	1533,1±228,1*	1818,1±274,1	3205,6±712,3	1810,7±704,3	650,0±94,0	606,7±136,8	548,6±79,1	765,5±138,7
LF/HF	0,55±0,08°	0,38±0,06**	0,52±0,06	0,62±0,09	1,4±0,4	1,1±0,2	0,9±0,2	1,0±0,4	1,0±0,2	1,0±0,2	1,3±0,5	1,1±0,4

Примітка: * – вірогідні відмінності показників ВСР підлітків м'язового та астеноїдного соматотипів, (p<0,05);

° - вірогідні відмінності показників ВСР підлітків торакального та астеноїдного соматотипів, (p<0,05);

• - вірогідні відмінності показників ВСР підлітків м'язового та диастивного соматотипів, (p<0,05);

** - вірогідні відмінності показників ВСР підлітків торакального та диастивного соматотипів, (p<0,05).

Література

1. Безруких М. М. Возрастная физиология: (Физиология развития ребенка) : Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / М. М. Безруких, В. Д. Сонькин, Д. А. Фарбер. – М. : Издательский центр «Академия», 2002. – С. 23.
2. Кушнir С. М. Вариабельность ритма сердца у здоровых детей / С. М. Кушнir, Л. К. Антонова, Н. И. Кулакова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 5. – С. 37 – 39.
3. Галеев А. Р. Вариабельность сердечного ритма у здоровых детей в возрасте 6 – 16 лет / А. Р. Галеев, Л. Н. Игешева, Э. М. Казин // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». – 2002. – № 3 (545). – С. 35 – 40.
4. Денефiль О. В. Показники кардіоінтервалографії у студентів з різним вихідним типом вегетативної регуляції / О. В. Денефiль // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Вип. 1, том 2 (99). – С. 324 – 328.
5. Коцан І. Особливості варіабельності серцевого ритму дівчат підліткового періоду з різним рівнем вегетативної регуляції / І. Коцан, Т. Качинська, С. Берляч // Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. – 2015. – № 2. – С. 127 – 132.
6. Лопатина Л. А. Вариабельность сердечного ритма у юношей разных соматотипов при проведении ортостатической пробы / Л. А. Лопатина, С. Н. Семенов, Н. П. Серженко // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 170 – 172.
7. Лукина С. Ф. Соматотипы и морфофункциональный статус детей дошкольного возраста г. Архангельска / С. Ф. Лукина, Л. В. Бец, Т. С. Копосова // Экология человека. – 2006. – № 2. – С. 24 – 27.
8. Йолтуховский М. В. Моделирование нормативных индивидуальных показателей кардиоинтервалографии в зависимости от особенностей строения и размеров тела практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 26 до 35 лет / М. В. Йолтуховский, И. В. Гунас, Г. А. Ищенко [и др.] // Вісник морфології. – 2014. – № 1, Т. 20. – С. 64 – 67.
9. Пилипонова В. В. Популяційні, вікові, статеві та конституціональні особливості показників кардіоінтервалографії в нормі та при патологічних станах / В. В. Пилипонова // Вісник вінницького національного медичного університету. – 2013. – № 1, Т. 17. – С. 258 – 263.
10. Казакова Т. В. Сравнительный анализ показателей деятельности вегетативной нервной системы в зависимости от пола и типа телосложения / Т. В. Казакова, В. В. Фелелова, В. Г. Николаев [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2019. – № 6 (140). – С. 54 – 60.
11. Яблuchанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу / Н. И. Яблuchанский, А. В. Мартыненко. – Харьков. – 2010. – С. 8 – 36.
12. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043–1065.
13. Kraus U. Individual daytime noise exposure during routine activities and heart rate variability in adults: a repeated measures

study / U. Kraus, A. Schneider, S. Breithner // Environ Health Perspect. – 2013. – Vol. 121, № 2. – P. 607 – 612.

References

1. Bezrukih M. M. Vozrastnaja fiziologija: (Fiziologija razvitiya rebenka) : Ucheb. posobie dlja stud. vyssh. ucheb. zavedenij / M. M. Bezrukih, V. D. Son'kin, D. A. Farber. – M. : Izdatel'skij centr «Akademija», 2002. – S. 23.
2. Kushnir S. M. Variabel'nost' ritma serdca u zdorovyh detej / S. M. Kushnir, L. K. Antonova, N. I. Kulakova [i dr.] // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2010. – T. 55, № 5. – S. 37 – 39.
3. Galeev A. R. Variabel'nost' serdechnogo ritma u zdorovyh detej v vozraste 6 – 16 let / A. R. Galeev, L. N. Igisheva, Je. M. Kazin // Visnik Harkivs'kogo nacional'nogo universitetu imeni V. N. Karazina. Serija "Medicina". – 2002. – № 3 (545). – S. 35 – 40.
4. Denefil' O. V. Pokazniki kardiointervalografii u studentiv z riznim vihidnim tipom vegetativnoi reguljacii / O. V. Denefil' // Visnik problem biologii ta medicini. – 2013. – Vip. 1, tom 2 (99). – S. 324 – 328.
5. Kocan I. Osoblivosti variabel'nosti sercevoogo ritmu divchat pidlitkovogo periodu z riznim rivnem vegetativnoi reguljacii / I. Kocan, T. Kachins'ka, S. Berlach // Naukovij visnik Shidnoevropejs'kogo nacional'nogo universitetu imeni Lesi Ukrainki. – 2015. – № 2. – S. 127 – 132.
6. Lopatina L. A. Variabel'nost' serdechnogo ritma u junoshej raznyh somatotipov pri provedenii ortostatscheskoj proby / L. A. Lopatina, S. N. Semenov, N. P. Serezhenko // Vestnik novykh medicinskih tehnologij. – 2012. – T. XIX, № 2. – S. 170 – 172.
7. Lukina S. F. Somatotipy i morfofunkcional'nyj status detej doskol'nogo vozrasta g. Arhangel'ska / S. F. Lukina, L. V. Bec, T. S. Kopusova // Jekologija cheloveka. – 2006. – № 2. – S. 24 – 27.
8. Joltuhovskij M. V. Modelirovanie normativnyh individual'nyh pokazatelej kardiointervalografii v zavisimosti ot osobennostej stroenija i razmerov tela prakticheski zdorovyh muzhchin i zhenshin v vozraste ot 26 do 35 let / M. V. Joltuhovskij, I. V. Gunas, G. A. Ishhenko [i dr.] // Visnik morfologii. – 2014. – № 1, T. 20. – S. 64 – 67.
9. Piliponova V. V. Populacijni, vikovi, statevi ta konstitucional'ni osoblivosti pokaznikov kardiointervalografii v normi ta pri patologichnih stanah / V. V. Piliponova // Visnik vinnic'kogo nacional'nogo medicnogo universitetu. – 2013. – № 1, T. 17. – S. 258 – 263.
10. Kazakova T. V. Sravnitel'nyj analiz pokazatelej dejatel'nosti vegetativnoj nervnoj sistemy v zavisimosti ot pola i tipa teloslozhenija / T. V. Kazakova, V. V. Fefelova, V. G. Nikolaev [i dr.] // Bjulleten' SO RAMN. – 2019. – № 6 (140). – S. 54 – 60.
11. Jabluchanskij N. I. Variabel'nost' serdechnogo ritma v pomoshh' prakticheskomu vrachu / N. I. Jabluchanskij, A. V. Martynenko. – Har'kov. – 2010. – S. 8 – 36.
12. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043–1065.
13. Kraus U. Individual daytime noise exposure during routine activities and heart rate variability in adults: a repeated measures

study / U. Kraus, A. Schneider, S. Breithner // Environ Health Perspect. – 2013. – Vol. 121, № 2. – P. 607 – 612.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМ СОМАТОТИПОМ И ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Скиба О. А.

Ключевые слова: кардиоинтервалография, исходный вегетативный тонус, вегетативная регуляция, вегетативный дисбаланс, соматотип.

Кардиоинтервалография является стандартизированным, высокоинформативным, неинвазивным методом оценки вегетативной регуляции сердечного ритма, что позволяет количественно оценить активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС, позволяет оценить вегетативный баланс и выявить факторы риска развития вегетативных нарушений. Было определено, что в структуре исходного вегетативного тонуса подростков преобладала симпатикотония ($42,11 \pm 4,84\%$), причем среди девушек преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы было выражено в большей степени. В возрастном периоде второго детства большинство детей имели сбалансированный тип вегетативной регуляции ($38,47 \pm 5,73\%$). Было установлено, что как среди подростков, так и детей возрастного периода второго детства крайних соматотипов (дигестивный и астеноидный типы) наблюдался вегетативный дисбаланс, который проявлялся симпатикотонией и активацией центрального контура регуляции. Среди подростков с симпатикотоническим вегетативным тонусом наблюдался вегетативный дисбаланс, проявляющийся активацией адренергических механизмов. Полученные данные свидетельствуют о напряжении механизмов вегетативной регуляции сердечного ритма, что может быть связано с неравномерностью созревания регуляторных механизмов на данном этапе онтогенеза.

Summary

PECULIARITIES OF CARDIOINTERVALOGRAPHY PARAMETERS IN CHILDREN OF DIFFERENT SOMATOTYPE AND TYPE OF VEGETATIVE REGULATION

Skyba O. A.

Key words: cardiointervalography, initial vegetative tonus, vegetative regulation, autonomic imbalance, somatotype.

Cardiointervalography is a standardized, highly precise, non-invasive method of assessing the autonomic regulation of the heart rhythm, which allows us to quantify the activity of the sympathetic and parasympathetic divisions of the ANS as well as to evaluate vegetative balance and to identify risk factors of autonomic disorders. The aim of the research was to evaluate the features of cardiointervalography parameters in healthy persons aged from 10 to 16 years of various somatotype and type of autonomic regulation. Materials and methods: anthropometric, cardiointervalography, mathematical and statistical methods. Results. It was determined, that in the structure the initial autonomic tonus of adolescents' sympathicotony ($42.11 \pm 4.84\%$) prevailed, and girls demonstrated the prevalence of tonus of the sympathetic division of the autonomic nervous system that was much more expressed. At the age of second childhood the majority of children had a balanced type of vegetative regulation ($38.47 \pm 5.73\%$). It was found that teenagers and children of the second childhood of extreme somatotypes were observed to have vegetative imbalance, which was manifested by sympathicotony and activation of the central contour of regulation. Teenagers with sympathicotonic of vegetative tonus had vegetative misbalance manifested by the activation of adrenergic mechanisms. The findings point out the tension of mechanisms of autonomic regulation of heart rate, which may be related to the uneven maturation of regulatory mechanisms at this stage of ontogenesis.

УДК 616.72 – 002.77 – 071

Ткаченко М. В., Бабаніна М.Ю., Хайменова Г. С.**ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИТІЛ ДО ANTI-CCP, РЕВМАТОЇДНОГО ФАКТОРУ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження було порівняти діагностичну цінність лабораторних показників активності ревматоїдного артриту: матричної металопротеїнази-3 (ММР-3), антитіл до анти-циклічного цитрулінованого пептиду (anti-CCP), ревматоїдного фактору (RF), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білку (СРБ) у хворих з ерозивною і неерозивною формами ревматоїдного артриту. В обстеження була залучена група хворих, що складається з 60 пацієнтів з РА, діагноз яких відповідає переглянутим критеріям Американського Коледжу з ревматології. Імуноферментний аналіз (ELISA) використовували для визначення anti-CCP та ММР-3. RF визначали за допомогою посиленого латексного імунофелометричного аналізу. СРБ вимірювали за допомогою латексного імуноаналізу. Рівні титрів антитіл до anti-CCP і ШОЕ були значно вище у пацієнтів з ерозивним РА, ніж у пацієнтів з неерозивним РА ($p < 0,001$ та $0,0341$), відповідно. Крім того, більш висока частота підвищених титрів антитіл до anti-CCP була виявлена у пацієнтів з ерозивним РА в порівнянні з пацієнтами з неерозивним РА (78,3% проти 43,2%, відповідно). Крива ROC для anti-CCP проходить ближче до верхнього лівого кута, ніж інші маркери і площа під кривою anti-CCP була значно більше, ніж площа під кривою інших маркерів (0,755 для anti-CCP, 0,660 для ШОЕ, 0,611 для CRP, 0,577 для RF і 0,484 для ММР-3 жінок). Позитивна прогностична цінність була вище для антитіл до anti-CCP в порівнянні з іншими маркерами. Ми не знайшли значної статистичної кореляції між титрами антитіл до anti-CCP і запальними маркерами, такими як ШОЕ або СРБ. Проте, ми підтвердили кореляцію підвищених титрів антитіл до anti-CCP і RF в обох групах пацієнтів, тоді як ступінь кореляції була більш значущою у пацієнтів з неерозивним РА. Результати нашого дослідження свідчать про те, що наявність підвищених титрів антитіл до anti-CCP має краще діагностичне значення в порівнянні з ММР-3, RF, СРБ і ШОЕ у хворих на ерозивний РА.

Ключові слова: ревматоїдний фактор, антитіла до anti-CCP, С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів, ревматоїдний артрит.

Стаття є частиною фундаментальної НДР: «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системного запалення», 0114U000784 2014 – 2016 рр. Професор І. П. Кайдашев НДІ ГОРПФ.

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) - це системне аутоімунне захворювання невідомої етіології, яке характеризується хронічним запаленням суглобів, що призводять до деградації тканин та деформації суглобів. Перебіг РА різноманітний,

починаючи від легкої форми до можливої агресивної форми. Рання діагностика і лікування зменшують руйнування суглобів, дозволяють зберегти функцію і поліпшити виживання [1].

Зв'язок між хронічним запаленням і пошкодженням суглобів було встановлено та широко висвітлено, зокрема, актуальність таких запаль-

них маркерів, як швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і С-реактивного білка (СРБ). Проте, пошкодження може прогресувати, незважаючи на зменшення активності запального процесу і можуть розвиватися ерозії у пацієнтів без клінічних проявів значного запалення. Таким чином, визначення надійних предикторів і маркерів пошкодження суглобів є безумовно необхідним і важливим [2].

У цьому дослідженні ми вибрали кілька лабораторних показників і випробували їх прогностичне значення у чітко визначеної когорти хворих з ерозивною і неерозивною формами РА. Цими показниками були ШОЕ і СРБ, які відображають запалення; матрична металопротеїназа-3 (ММР-3), фермент який бере участь в деградації матриці і обміні хрящової тканини і набір аутоантитіл (маркерів РА): ревматоїдний фактор (RF) і антитіла до анти-циклічного цитрулінованого пептиду (anti-CCP) [3].

ММР-3 відіграє важливу роль в патогенезі деградації матриці при РА, включаючи протеоглікани, желатин, ламінін, фибронектин і колаген. Надлишкова експресія ММР-3 в синовіальній рідині, ревматоїдній синовіальній оболонці і хрящі, а також в сироватці, одержаній у хворих з РА, чітко відображає внесок ММР-3 в хронічне запалення і деструкцію суглобів. Крім того, сироватковий рівень ММР-3 корелює з клінічною активністю РА. Дані щодо зв'язку сироваткового рівня ММР-3і наявності суглобових ерозій залишаються суперечливими [4].

РА пов'язаний з підвищеними титрами антитіл, таких як РФ, anti-CCP, а також антитіл, спрямованих проти RA-33, кальпастатину, кератину і антифілагрину; більшість з них не змогли продемонструвати адекватного діагностичного і прогностичного значення [5].

РФ-аутоантитіло, спрямоване проти постійної ділянки IgG, підвищений у 75% пацієнтів з РА і широко використовується в клінічній практиці. На додаток до РФ, anti-CCP антитіла часто зустрічаються у пацієнтів з РА, особливо в ранніх стадіях захворювання.

Повідомлялося, що підвищені титри anti-CCP є більш специфічним для РА, ніж РФ, а специфічність до захворювання наближається до 100%. Обидва з цих серологічних маркерів пов'язані з більш важким ураженням суглобів. Порівняння діагностичної цінності anti-CCP, РФ і ММР-3 у пацієнтів з РА і іншими аутоімунними захворюваннями вказують, що anti-CCP перевершує і РФ і ММР-3. Висока специфічність anti-CCP до захворювання в поєднанні з високою чутливістю і прогностичним значенням щодо прогресування РА і радіологічного ураження суглобів дозволяють припустити, що anti-CCP може відігравати важливу роль в патогенезі РА [6].

Мета дослідження

Метою даного дослідження було порівняти діагностичну корисність наступних лабораторних

показників ММР-3, антитіл до anti-CCP, РФ, ШОЕ і СРБ у хворих з ерозивною і неерозивною формами РА.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження були включені 60 пацієнтів з діагнозом РА, який відповідає переглянутим критеріям Американського коледжу ревматології. Пацієнти були розділені на дві групи: з ерозивним та неерозивним варіантом перебігу РА відповідно до наявності ерозій на рентгенограмі. Середня тривалість захворювання складала 5-10 років. 23 пацієнта (15 жінок і 8 чоловіків) мали ерозивний варіант хвороби і 37 (29 жінок і 8 чоловіків) були з неерозивною формою хвороби. Середній вік пацієнтів склав 62 і 60 років в першій та другій групах, відповідно. У всіх пацієнтів були взяті зразки сироватки для визначення anti-CCP, РФ, ММР-3, СРБ і ШОЕ.

Титри антитіл до anti-CCP були виявлені за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) «ELISA». Оптимальне значення показника для anti-CCP ELISA МО/мл. РФ вимірювали за допомогою ІФА, оптимальний рівень для РФ становив 15 МО/мл. ММР-3 вимірювали за допомогою ELISA, оптимальний рівень становив 45,3 нг/мл для чоловіків і 21,0 нг/мл для жінок. СРБ вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу. ШОЕ була визначена методом Вестергрена.

Статистичний аналіз. Порівняння розподілів рівня anti-CCP, РФ, ММР-3, ШОЕ та СРБ у хворих з ерозивною і неерозивною формами РА було зроблене з використанням тесту Манна-Уїтні. Відмінності між групами пацієнтів вважалися достовірними, коли значення Р були <0,05. Порівняння чутливості і специфічності були визначені з використанням тесту McNemar.

Для побудови кривих ROC, використовували співвідношення між чутливістю (ордината) і специфічністю (по осі абсцис) для різних відрізків. Взагалі, більш близьке розташування ділянки кривої ROC до верхнього лівого кута вказує на більш високу діагностичну ефективність аналізу. Площа під кривою (AUC) забезпечує індекс загальної дискримінативної спроможності тесту. Порівняння AUC було виконано з використанням статистичного пакета SPSS. Коефіцієнт кореляції Пірсона дозволив оцінити важливість різних змінних. Різниця була значущою, якщо $p < 0,05$. Визначення прогностичної цінності зроблено за допомогою MedCalcSoftware.

Результати досліджень

Сироваткові рівні антитіл до anti-CCP, ММР-3, РФ, СРБ і ШОЕ у хворих на РА з наявністю ерозій і без ерозій.

Ми досліджували рівні anti-CCP, ММР-3, РФ, СРБ і рівень ШОЕ у хворих на РА з ерозіями і без ерозій (таблиця I). Рівні титрів антитіл до anti-CCP і ШОЕ були значно вище у хворих на РА з ерозіями, ніж у пацієнтів з РА без наявності ерозій ($p < 0,001$ та $0,0341$ відповідно).

Демографічна та лабораторна характеристика пацієнтів з ерозивною та неерозивною формою РА

Таблиця I

	Ерозивна форма РА (n=21)	Неерозивна форма РА (n=34)
Вік	64,17	61
Жінки	14	28
Чоловіки	7	6
ММР-3 чол. (нг/мл)	22.36 (15.3)	41.03 (41.2)
ММР-3 жін. (нг/мл)	19.55 (23)	16.15 (29.78)
ШОЕ (мм/г)	34.35 (24.68)	22.14 (14.17)
РФ (МО/мл)	1.07 (0.91)	0.98 (0.87)
Anti-CCP (МО/мл)	108.78 (60.07)	51.85 (61.36)
СРБ (мг/л)	1.79 (2.91)	1.61 (2.14)

До того ж, частота виявлення підвищених титрів антитіл до anti-CCP була вища у пацієнтів з РА з наявністю ерозій у порівнянні зі значенням у пацієнтів з РА без ерозій (78,3% проти 43,2%).

Клінічна чутливість і специфічність anti-CCP, ММР-3, РФ, СРБ та ШОЕ.

Підвищені титри антитіл до anti-CCP мали специфічність 70,3% і 73,9%, відповідно для РА з ерозіями в порівнянні з РА без ерозій (таблиця III). Клінічна специфічність антитіл до anti-CCP була вищою ніж РФ, ШОЕ, СРБ і ММР-3 (таблиця II). Для подальшого порівняння діагностичної цінності кожного із тестів, ми побудували криву ROC та вираховували площу під кри-

вою (AUC). Крива ROC показника anti-CCP прямує ближче до верхнього лівого кута, ніж криві інших маркерів, що вказує на те, що чутливість в порівнянні з показниками однакової специфічності, була вище, для титру антитіл до anti-CCP. Перевага anti-CCP над іншими маркерами була підтверджена шляхом порівняння AUC, так AUC показника anti-CCP була значно більше, ніж AUC інших маркерів (площа під кривою для anti-CCP 0,755, для ШОЕ 0,660, для СРБ 0,611, 0,577 для РФ, і 0,484 для ММР-3 у жінок). Таким чином, виявилось, що anti-CCP має більш високе діагностичне значення для перебігу РА з ерозіями.

Визначення чутливості і специфічності ММР-3, ШОЕ, РФ, Anti-CCP та СРБ у хворих з ерозивною та неерозивною формою РА

Таблиця II

Показник	Критерії	Чутливість (95% C.I.)	Специфічність (95% C.I.)
ММР-3 жін. (нг/мл)	23.320	32.6 (11.1-60.8)	85.8 (67.9-95.4)
ММР-3 чол. (нг/мл)	49.110	98.5 (94.0-91.4)	38.1 (9.6-75.9)
ШОЕ (мм/г)	20.090	70.2 (47.7-87.3)	56.1 (38.8-72.2)
РФ (МО/мл)	0.130	64.7 (42.2-83.1)	52.1 (35.1-68.8)
Anti-CCP (МО/мл)	87.140	74.6 (52.3-90.4)	69.4 (52.1-83.2)
СРБ (мг/л)	1.020	90.2 (70.2-97.6)	36.5 (21.3-54.6)

Прогностична цінність anti-CCP, ММР-3, РФ, СРБ і ШОЕ.

Позитивне прогностичне значення було вище для anti-CCP (59,6%) та ММР3 у чоловіків (60,7%). Негативне прогностичне значення було вище для ММР-3 у чоловіків (98,9%), СРБ (86,8%) і титру антитіл до anti-CCP (82%). Відзначимо, що найвища позитивна і негативна прогностична цінність для показника ММР-3 була відзначена у дуже невеликої групи (8 пацієнтів) та не може бути статистично достовірною. Таким чином, рівень anti-CCP є найкращим предиктором РА з ерозіями в порівнянні з іншими маркерами.

Кореляція між рівнями антитіл до anti-CCP, РФ та маркерами запалення у пацієнтів з ерозивною та неерозивною формою РА.

Як показано в таблицях III і IV, ми не знайшли кореляції між підвищеними рівнями антитіл до anti-CCP і маркерами запалення, в тому числі ШОЕ та СРБ в обох групах пацієнтів з РА. На відміну від цього, була відзначена кореляція між рівнями РФ і СРБ в групі пацієнтів з РА без ерозій. Більш істотна кореляція була відмічена між підвищеними титрами антитіл до anti-CCP та РФ у хворих з РА без ерозій ($p < 0,001$) в порівнянні з групою пацієнтів з РА з ерозіями ($p < 0,046$).

Коефіцієнт кореляції за Пірсоном між ШОЕ, РФ, Anti-CCP та СРБ у пацієнтів з неерозивною формою РА

Таблиця III

	Anti-CCP		СРБ		ШОЕ		РФ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Anti-CCP	x	x	-0.16685	0.3289	0.06517	0.6898	0.65984	<0.0007
СРБ	-0.16685	0.3289	x	x	0.09098	0.5784	0.34912	0.0361
ШОЕ	0.06517	0.6898	0.09098	0.5784	x	x	0.12494	0.4615
РФ	0.65984	<0.0007	0.34912	0.0361	0.12494	0.4615	x	x

Таблиця IV

Коефіцієнт кореляції за Пірсоном між ШОЕ, РФ, Anti-CCP та СРБ у пацієнтів з ерозивною формою РА

	Anti-CCP		СРБ		ШОЕ		РФ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Anti-CCP	x	x	0.09287	0.6624	-0.14865	0.4912	0.41436	<0.0439
СРБ	0.09287	0.6624	x	x	0.02828	0.8994	0.11692	0.5881
ШОЕ	-0.14865	0.4912	0.02828	0.8994	x	x	-0.07133	0.7511
РФ	0.41436	<0.0439	0.11692	0.5881	-0.07133	0.7511	x	x

Результати досліджень та їх обговорення

Ураження суглобів, викликані РА, у значній мірі, приводить до втрати працездатності. Рання діагностика і профілактика ураження суглобів стає важливим золотим стандартом в лікуванні РА. Отже, раннє визначення предикторів РА може змінити перебіг захворювання. У цьому дослідженні ми порівняли діагностичне значення антитіл до anti-CCP з іншими лабораторними маркерами, такими як MMP-3, РФ, ШОЕ та СРБ у хворих на РА з наявністю ерозій і без. Також нами було виявлено, що рівні і частота підвищених титрів антитіл до anti-CCP та показники ШОЕ були вище у пацієнтів з РА з наявністю ерозій.

На основі аналізу кривих ROC нами було продемонстровано, що присутність антитіл до anti-CCP у хворих з ерозивним РА має більше діагностичне значення у порівнянні з MMP-3, РФ, СРБ та ШОЕ. Позитивна прогностична цінність була вище у антитіл до anti-CCP у порівнянні з іншими маркерами. Ми зафіксували статистичну кореляцію між антитілами до anti-CCP та маркерами запалення, такими як ШОЕ та СРБ, як у пацієнтів з РА з ерозіями, так і у хворих на РА без ерозій. У той же час, ми підтвердили кореляцію показників anti-CCP та РФ в обох групах пацієнтів, важливо що ступінь кореляції був більш виражений в групі хворих на РА без ерозій. Таким чином, діагностичне значення антитіл до anti-CCP перевершує значення інших маркерів для РА з ерозіями. Крім того, відсутність кореляції між рівнями anti-CCP і маркерами запалення у пацієнтів з РА з ерозіями визначається в якості важливого маркера ерозій.

Висновки

Результати нашого дослідження свідчать про те, що наявність антитіл до anti-CCP має вищу діагностичну цінність, ніж MMP-3, РФ, СРБ і ШОЕ у хворих з ерозивним РА. Ми показали, що

ці антитіла являються незалежним предиктором рентгенологічних змін суглоба. Подальші дослідження з більшою популяцією пацієнтів необхідні для оцінки важливості показника антитіл до anti-CCP в клінічній практиці, особливо для РА з ерозіями.

Література

1. Актуальні питання ревматологічних захворювань в практиці сімейного лікаря / [В.М. Ждан, Г.В. Волченко, Є.М. Кітура та ін.] - Полтава. - 2010. - 236 с.
2. Практическая ревматология: современные акценты / Под ред. Яременко О.Б. Справочник врача «Практическая ревматология: современные акценты» - К.: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2015. - 536 с.
3. Національний підручник з ревматології / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, В. К. Казимирко [та ін.] ; за ред. В. М. Коваленка, Н. М. Шуби. - К. : МОРИОН, 2013. - 671 с.
4. Forslind K. BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). / K. Forslind, M. Ahlmen // Ann Rheum Dis. - 2014. - V.63(9). - P. 1090-1095.
5. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. - 2013. - V.62(5). - P. 427 - 430.
6. Meyer O. Anticitrullinated protein / peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. / O. Meyer, C. Labarre [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2013. - V.62(2). - P. 120 - 126.

References

1. Aktual'ni pitannja revmatologichnih zahvorjuvan' v praktiki simejnogo likarja / [V.M. Zhdan, G.V. Volchenko, E.M. Kitura ta in.] - Poltava. - 2010. - 236 s.
2. Prakticheskaja revmatologija: sovremennye akcenty / Pod red. Jaremenko O.B. Spravochnik vracha «Prakticheskaja revmatologija: sovremennye akcenty» - K.: ООО Библиотека «Zdorov'e Ukrainy», 2015. - 536 s.
3. Nacional'nij pidruchnik z revmatologii / V. M. Kovalenko, N. M. Shuba, V. K. Kazimirko [ta in.] ; za red. V. M. Kovalenka, N. M. Shubi. - K. : MORION, 2013. - 671 s.
4. Forslind K. BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). / K. Forslind, M. Ahlmen // Ann Rheum Dis. - 2014. - V.63(9). - R. 1090-1095.
5. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. - 2013. - V.62(5). - P. 427 - 430.
6. Meyer O. Anticitrullinated protein / peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. / O. Meyer, C. Labarre [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2013. - V.62(2). - P. 120 - 126.

Реферат

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ANTI-CCP, РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ткаченко М. В., Бабанина М.Ю., Хайменова Г. С.

Ключевые слова: ревматоидный фактор, антитела к anti-CCP, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, ревматоидный артрит.

Целью исследования было сравнить диагностическую ценность лабораторных показателей активности ревматоидного артрита: матриксной металлопротеиназы-3 (MMP-3), антител к анти-циклического цитрулинированному пептиду (anti-CCP), ревматоидного фактора (RF), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С- реактивного белка (СРБ) у больных с эрозивной и неэрозивной формами ревматоидного артрита. В обследование была привлечена группа больных, состоящая из 60 пациентов с РА, диагноз которых соответствует пересмотренным критериям Американского Колледжа по Ревматологии. Иммуноферментный анализ (ELISA) использовали для определения anti-CCP и MMP-3. РФ определяли с помощью усиленного латексного иммунонефелометрического анализа. СРБ измеряли с по-

мощью латексного иммуноанализа. Уровни титров антител к anti-CCP и СОЭ были значительно выше у пациентов с эрозивным РА, чем у пациентов с неэрозивным РА ($p < 0,001$ и $0,0341$), соответственно. Кроме того, более высокая частота повышенных титров антител к anti-CCP была обнаружена у пациентов с эрозивным РА по сравнению с пациентами с неэрозивным РА (78,3% против 43,2%, соответственно). Кривая ROC для anti-CCP проходит ближе к верхнему левому углу, чем другие маркеры и площадь под кривой anti-CCP была значительно больше, чем площадь под кривой других маркеров (0,755 для anti-CCP, 0,660 для СОЭ, 0,611 для CRP, 0,577 для РФ и 0,484 для MMP-3 женщин). Положительная прогностическая ценность была выше для антител к anti-CCP по сравнению с другими маркерами. Мы не нашли значительной статистической корреляции между титрами антител к anti-CCP и воспалительными маркерами, такими как СОЭ или СРБ. Однако мы подтвердили корреляцию повышенных титров антител к anti-CCP и РФ в обеих группах пациентов, тогда как степень корреляции была более значимой у пациентов с неэрозивным РА. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что наличие повышенных титров антител к anti-CCP имеет лучшее диагностическое значение по сравнению с MMP-3, РФ, СРБ и СОЭ у больных эрозивный РА.

Summary

DIAGNOSTIC VALUE IN DETECTING ANTIBODIES TO ANTI-CCP, RHEUMATOID FACTOR AND INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Tkachenko M.V., Babanina M.Yu., Khaymenova G.S.

Key words: rheumatoid factor, antibodies for anti-CCP, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, rheumatoid arthritis.

The aim of the study was to compare the diagnostic value of laboratory parameters of rheumatoid arthritis progression: matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), antibodies to cyclic citrullinated anti-peptide (anti-CCP), rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in patients with erosive and non-erosive forms of rheumatoid arthritis. The survey involved 60 patients with RA, whose diagnosis met the revised criteria of the American College of Rheumatology. Enzymatic Assay (ELISA) was used to determine the anti-MMP-CCP-3. RF was assessed by latex strengthening immunonotometrical analysis. CRP was measured using latex immunoassay. The levels of antibody titres for anti-CCP and ESR were significantly higher in patients with erosive RA than in patients with RA non-erosive ($p < 0.001$ and 0.0341), respectively. Moreover, higher frequency of high titres of antibodies to anti-CCP was found in patients with erosive RA compared to patients with non-erosive RA (78.3% vs. 43.2%, respectively). ROC curve for anti-CCP passed near the upper near left corner than the other markers and area under the curve anti-CCP were much larger than the area under the curve of other markers (0.755 for anti-CCP, 0.660 for ESR, 0.611 for CRP, 0.577 for RF and 0.484 MMP-3 for women). The positive predictive value was higher for antibodies to anti-CCP compared with other markers. We found no significant statistical correlation between antibody titres for anti-CCP and inflammatory markers such as CRP or ESR. However, we confirmed the correlation of high antibody titres for anti-CCP and RF in both groups of patients, while the degree of correlation was more significant in patients with RA non-erosive. Our results indicate that the presence of high titres of antibodies to anti-CAP points out better diagnostic value compared to MAP-3, FRO, CRP and EAR in patients with erosive RA.

УДК [616.24 - 002.2 + 616.72 - 002] – 08

Хайменова Г.С.

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕНЬ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХОЗЛ У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРИТОМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – захворювання, яке характеризується хронічним обмеженням швидкості повітряного потоку, різноманітними патологічними змінами в легенях, істотними позалегеновими проявами і серйозними супутніми захворюваннями, які можуть додатково обтяжувати перебіг ХОЗЛ [1]. Системні прояви знижують якість життя, сприяють ранній інвалідизації і вносять значний вклад в смертність хворих з ХОЗЛ. Одним з найбільш серйозних і соціально значущих системних проявів хронічного обструктивного захворювання легень є захворювання серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату [2]. Метою нашої роботи стало підвищити ефективність лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з остеоартритом (ОА) на підставі вивчення клінічного перебігу, оцінки якості життя хворих і обґрунтування фармакологічної корекції. Робота проводилася на базі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. Н.В. Скліфосовського. Дослідження здійснювалося в науково-дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики вищого державного навчального закладу України "Українська медична стоматологічна академія" (ВДНЗУ "УМСА"). Обстежено 40 хворих із середнім віком $54,4 \pm 3,1$ років із загостренням ХОЗЛ (клінічна група В-С – GOLD II-III), в поєднанні з ОА. Серед хворих чоловіків було 28 (70%), жінок – 12 (30%). ОА в фазі нестійкої ремісії верифікували у всіх пацієнтів. Залежно від обраного варіанту лікування пацієнти були розділені на 2 репрезентативні групи – I і II ст. Пацієнти групи I отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ відповідно до існуючих протоколів, а групі II до базисної терапії додавали фенспірид гідрохлорид 80 мг 2 рази на добу протягом 12 днів. Повне обстеження хворих проводилося при госпіталізації і через 3 місяці з дня госпіталізації. За результатами дослідження при додаванні до базисної терапії фенспірида у хворих з констеляцією ХОЗЛ і ОА регрес захворювання (зменшення кашлю) спостерігався на $2,9 \pm 0,4$ днів раніше, задишки на $2,3 \pm 0,33$ ніж в групі порівняння ($p < 0,05$), поліпшувалась якість життя пацієнтів, збільшувалася толерантність до фізичних навантажень. Об'єм форсованого видиху (ОФВ₁) у пацієнтів групи I через 3 місяці став дорівнювати $62,6 \pm 4,2\%$, групи II – $68,1 \pm 4,9\%$. Повернення бронхіальної обструкції в обох групах підвищилось: в групі I на $4,2 \pm 1,1\%$, в групі II – $5,6 \pm 1,5\%$. Додавання до лікування фенспірид гідрохлориду достовірно поліпшило ЯЖ хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА за всіма шкалами опитувальника SF-36, що відображають фізичний стан пацієнта. Через 3 місяці спостереження у хворих II групи з поєднаною патологією достовірно зменшилися показники ВАШ, індексу Lequesne і WOMAC. У хворих II групи має місце більш виражена позитивна динаміка зменшення запальної активності, яка підтверджується зниженням вмісту ФНП-а. Термін госпіталізації пацієнтів групи I становив $14,3 \pm 0,4$ днів, групи II – трохи менше і склав $12,9 \pm 0,5$ днів. Додаткове застосування фенспірида гідрохлориду в терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА, сприяє поліпшенню результату лікування пацієнтів, підвищенню якості життя, зменшенню терміну госпіталізації і пролонгації ремісії, вказує на зменшення вираженості системного запалення.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, остеоартрит, коморбідність, протизапальна терапія, фенспірид гідрохлориду.

Стаття є частиною фундаментальної НДР: «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системними запаленнями», 0114U000784 2014 – 2016 рр. Професор І. П. Кайдашев НДІ ПОРПФ.

Вступ

За результатами аналізу причин смертності хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) за останні 20 років піднялося на 3 місце з 5-го, показник збільшився на 1,7% [3].

ХОЗЛ є системним захворюванням. В його основі лежать процеси оксидантного стресу, що виникає в результаті утворення в дихальних шляхах великої кількості вільних радикалів, які надходять в організм людини як ззовні (з тютюнового диму), так і продукуються ендогенно нейтрофілами і макрофагами [4]. На тлі надлишку оксидантів відбувається виснаження механізмів антиоксидантного захисту, розвиваються ендотеліальна дисфункція і системне запалення. Зафіксований частий перебіг ОА на тлі ХОЗЛ [5].

Хронічний характер патологій, обмеження функціональних можливостей, необхідність три-

валі, а в деяких випадках і постійної терапії, незмінно призводить до модифікації способу життя пацієнта, що, в свою чергу, ініціює появу проблем соціальної адаптації та погіршення якості життя (ЯЖ) [6]. Якість життя хворої людини в сучасній медицині розглядається як інтегральна характеристика стану, складається з фізичного, психологічного, соціального компонентів [7].

Мета дослідження

Підвищити ефективність лікування хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ОА на підставі вивчення клінічного перебігу, оцінки якості життя хворих і обґрунтування фармакологічної корекції.

Матеріали та методи дослідження

Робота проводилася на базі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. Н.В. Скліфосовського. Дослідження здійснювалося в науково-дослідному

інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики вищого державного навчального закладу України "Українська медична стоматологічна академія" (ВДНЗУ "УМСА").

Обстежено 40 хворих середнього віку $54,4 \pm 3,1$ років із загостренням ХОЗЛ (клінічна група В-С - GOLD II-III), в поєднанні з ОА. Тривалість захворювання ХОЗЛ становила $16,2 \pm 2,1$ року. Серед хворих чоловіків було 28 (70%), жінок - 12 (30%). Всі хворі були курці, стаж куріння становив $32,4 \pm 2,9$ пачко-років. ОА в фазі нестійкої ремісії верифікували у всіх пацієнтів, були залучені великі суглоби – колінні, плечові, гомілково-стопні. Залежно від обраного варіанту лікування пацієнти були розділені на 2 репрезентативні групи – I і II ст.

Пацієнти групи I отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ відповідно до існуючих протоколів (комбіновані короткого дії бронходилататори, бронходилататори тривалої дії, муколітики, антибіотики-макроліди, при необхідності – системні кортикостероїди, а також – хондропротектори), а групи II до базисної терапії додавали фенспірид гідрохлорид 80 мг 2 рази на добу протягом 12 днів. Повне обстеження хворих проводилося при госпіталізації, виписці і через 3 місяці з дня госпіталізації.

Якість життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА досліджувалась за допомогою наступних опитувальників: стандартизований неспецифічний опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status) – 36 питань, що дозволяють найбільшою мірою оцінювати взаємозв'язок ЯЖ з соціальним статусом, психічним здоров'ям і загальним благополуччям індивідуума; респіраторний опитувальник госпіталю святого Георгія (SGRQ) – 76 питань, структурованих таким чином, що відповіді на них відображають суб'єктивну оцінку пацієнтом респіраторних порушень, фізичної активності та її обмежень, психосоціальної адаптації, впливу статусу здоров'я на трудову і повсякденну діяльність, емоційного сприйняття хвороби, відносин з близькими людьми, потреби в лікуванні і прогнозу захворювання; суглобовий індекс Річі, вираженість болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), індекс Lequesne, WOMAC (Western Ontario and McMaster University).

Визначення ФНО- α і IL-1 β в сироватці крові обстежених хворих проводилося методом імуноферментного аналізу. ФЗД вивчалася за допомогою спирографу «Spirobank» (MIR, Італія).

Результати отриманих досліджень були оброблені на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS для Windows.

Результати дослідження та їх обговорення

Всі пацієнти з інфекційним загостренням ХОЗЛ в поєднанні з ОА, скаржилися на виражену постійну задишку в спокої, яка посилювалася

при незначному фізичному навантаженні, підвищену температуру тіла до $37,4-37,8$ °C, надсадний кашель з гнійною мокротою, слабкість, дратівливість. При додаванні до базисної терапії фенспірида у хворих з констеляцією ХОЗЛ і ОА регрес захворювання (зменшення кашлю, зниження температури тіла, відсутність загальної слабкості) спостерігався на $2,9 \pm 0,4$ днів раніше, задишки на $2,3 \pm 0,33$ ніж в групі порівняння ($p < 0,05$).

Рівень обсягу ОФВ₁ у всіх пацієнтів склав $53,4 \pm 3,9\%$, тест на оборотність бронхіальної обструкції в тесті з бронхолітиками перед лікуванням склав $2,9 \pm 0,3\%$, сатурації кисню – $92,3 \pm 2,4\%$. При порівнянні з хворими, які отримували тільки базисну терапію мало місце достовірні зростання МШВ₂₅ ($p < 0,05$).

ОФВ₁ у пацієнтів групи I через 3 місяці став дорівнює $62,6 \pm 4,2\%$, групи II – $68,1 \pm 4,9\%$. Повернення бронхіальної обструкції в обох групах підвищилось: в групі I на $4,2 \pm 1,1\%$, в групі II – $5,6 \pm 1,5\%$.

Додавання до лікування фенспірид гідрохлориду достовірно поліпшило ЯЖ хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА за всіма шкалами, що відображають фізичний стан пацієнта, а саме – фізичну активність ($62,7 \pm 3,3$ проти $69,9 \pm 3,5$), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності ($51,4 \pm 3,9$ проти $61,4 \pm 3,9$), інтенсивність болю ($42,3 \pm 4,3$ проти $38,3 \pm 4,3$), загальний стан здоров'я ($56,2 \pm 3,7$ проти $66,2 \pm 3,7$), життєву активність ($46,4 \pm 2,9$ проти $61,4 \pm 3,2$).

В результаті проведеного дослідження за допомогою респіраторного опитувальника госпіталю святого Георгія було виявлено, що додавання препарату фенспірид гідрохлориду 80 мг 2 рази на добу до стандартної терапії в групі II хворих на ХОЗЛ і ОА призводить до більш вираженого поліпшення показників ЯЖ, ніж в групі пацієнтів I. А через 3 місяці лікування препаратом фенспірид гідрохлориду пацієнти II групи відзначили зменшення вираженості симптомів ХОЗЛ ($\Delta = -20\%$) і зменшення обмеження фізичної активності ($\Delta = -25,4\%$) ($p < 0,05$). У пацієнтів в I групі змін не виявлено.

При первинному обстеженні хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА пацієнтів I і II груп з'ясувалося, що суглобовий синдром був виражений на одному рівні $5,38 \pm 1,29$ бала. Індекси Lequesne залишається одним з найнадійніших для оцінки тяжкості ОА у хворих з ураженням великих суглобів. Даний показник у хворих I і II груп становив $18,4 \pm 3,8$ бала. Індекс WOMAC дає можливість адекватно оцінити функціональний стан суглобів у хворих ОА. Нами встановлено, що показник індексу WOMAC у пацієнтів як I так II групи склав $64,2 \pm 12,7$ бала.

Через 3 місяці спостереження у хворих з поєднаною патологією під впливом фенспірида гідрохлориду на тлі традиційної патогенетичної терапії достовірно зменшилися показники ВАШ в 1,9 рази ($3,18 \pm 0,24$ см проти $6,01 \pm 0,59$ см, р

<0,05), індексу Lequesne в 2,0 рази ($9,42 \pm 1,81$ бала проти $19,17 \pm 4,15$ бала, $p < 0,05$) і WOMAC в 1,6 рази ($38,7 \pm 3,7$ бали проти $63,8 \pm 8,3$ бала, $p < 0,05$) відповідно.

Після курсу терапії у пацієнтів групи I рівень IL-1 β знизився в 1,7 рази ($p < 0,01$). Після проведення лікування з додавання до базисної терапії фенспірида у осіб групи II це зниження було більш значущим – в 2,8 рази ($p < 0,001$). У хворих II групи має місце більш виражена позитивна динаміка зменшення запальної активності, яка підтверджується зниженням вмісту ФНП- α в 1,9 рази ($61,8 \pm 5,9$ пг/мл проти $131,5 \pm 6,9$ пг/мл, $p < 0,001$).

Висновки

Включення фенспіриду гідрохлориду до комплексного лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА дозволяє зменшити і стабілізувати основні клінічні прояви цієї констеляції захворювань за рахунок плейотропних дії.

Додаткове застосування фенспірида гідрохлориду під час загострення ХОЗЛ в поєднанні з ОА сприяє зменшенню концентрації IL-1 β в сироватці крові пацієнтів, вказує на зменшення вираженості системного запалення і сприяє пролонгації ремісії, поліпшенню результату лікування пацієнтів. Частота загострень ХОЗЛ у хворих з поєднаною патологією при цьому терапії значно зменшується, що сприяє підвищенню якості життя пацієнтів.

Література

1. Глобальна стратегія: діагностика, лікування та профілактика хронічної обструктивної хвороби легень // Доповідь робочої групи Національного Інституту Серця, Легких і Крові і ВООЗ, 2014.

2. García-Olmos L. Comorbidity in patients with COPD in family practice / L. García-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayala [et al.] // BMC Fam Pract., 2013. – V.16, – 14:11.
3. Блюм Н.Е. Особливості цитокінового балансу при хронічній обструктивній хворобі легень // Н.Е. Блюм / Російський медичний журнал, 2006. – № 22. – С. 1620-1621.
4. Багірова Г.Г. Остеоартрит: сучасний погляд на проблему / Г.Г. Багірова, О.Ю. Майко, О.В. Попова // Навчальний посібник для студентів VI курсу лікувального факультету, лікарів загальної практики, інтернів – М., 2013. – 178 с.
5. Chodorowski Z. Acute intoxication with fenspiride / Z. Chodorowski, J. Sein Anand, R. Korolkiewicz // Przegl Lek. – 2004. – Vol. 61 (4). – P. 435-436.
6. Расін М.С. Пероксисом проліфератором-активуючі рецептори і їх роль в системному запаленні, атерогенезі, артеріальній гіпертензії та хронічному обструктивному захворюванні легень (огляд літератури) / М.С. Расін, І.П. Кайдашев, М.С. Расін // Український терапевтичний журнал. – 2006. – №2. – С.100-108.
7. Ждан В.М. Ефективність протизапальної терапії у хворого на ХОЗЛ при поєднанні з остеоартритом / В.М. Ждан, М.М. Потяженко, Г.В. Волченко, Г.С. Хайменова, М.В. Ткаченко // «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»: матеріали підсумкової науково-практичної конференції, (17 червня 2015р.). – Тернопіль. – С.33-35.

References

1. Global'na strategija: diagnostika, likuvannja ta profilaktika hronichnoji obstruktivnoji hvorobi legen' // Dopovid' robochoji grupi Nacional'nogo Institutu Sercja, Legkih i Krovi i VOOZ, 2014.
2. García-Olmos L. Comorbidity in patients with SOPD in family practice / L. García-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayala [et al.] // BMC Fam Pract., 2013. – V.16, – 14:11.
3. Bljum N.E. Osoblivosti citokinovogo balansu pri hronichnoji obstruktivnoji hvorobi legen' // N.E. Bljum / Rosijs'kij medicnij zhurnal, 2006. – № 22. – S. 1620-1621.
4. Bagirova G.G. Osteoartrit: suchasnij pogljad na problemu / G.G. Bagirova, O.Ju. Majko, O.V. Popova // Navchal'nij posibnik dlja studentiv VI kursu likuval'nogo fakultetu, likariv zagal'noi praktiki, interniv – M., 2013. – 178 s.
5. Chodorowski Z. Acute intoxication with fenspiride / Z. Chodorowski, J. Sein Anand, R. Korolkiewicz // Przegl Lek. – 2004. – Vol. 61 (4). – R. 435-436.
6. Rasin M.S. Peroxisom proliferatorom-aktivujuchi receptori i ih rol' v sistemnomu zapalenni, aterogenezi, arterial'noi gipertenzii ta hronichnomu obstruktivnomu zahvorjuvanni legen' (ogljad literaturi) / M.S. Rasin, I.P. Kajdashev, M.S. Rasin // Ukrains'kij terapevtichnij zhurnal. – 2006. – №2. – S.100-108.
7. Zhdan V.M. Efektivnist' protizapal'noi terapii u hovorogo na HOZL pri poednanni z osteoartritom / V.M. Zhdan, M.M. Potjazhenko, G.V. Volchenko, G.S. Hajmenova, M.V. Tkachenko // «Zdobutki klinichnoi ta eksperimental'noi medicini»: materiali pidsumkovoji naukovo-praktichnoi konferencii, (17 chervnja 2015r.). – Ternopil'. – S.33-35.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ПРОФИЛАКТИКЕ ОБОСТРЕНИЙ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ В СОЧЕТАНИИ С ОСТЕОАРТРИТОМ

Хайменова Г.С.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, остеоартрит, коморбидность, противовоспалительная терапия, фенспирид гидрохлорида.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – заболевание, характеризующееся хроническим ограничением скорости воздушного потока, различными патологическими изменениями в легких, существенными внелегочными проявлениями и серьезными сопутствующими заболеваниями, которые могут дополнительно отягощать течение ХОЗЛ [1]. Системные проявления снижают качество жизни, способствуют ранней инвалидизации и вносят значительный вклад в смертность больных с ХОЗЛ. Одним из самых серьезных и социально значимых системных проявлений хронического обструктивного заболевания легких являются заболевания сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата [2]. Целью нашей работы стало повысить эффективность лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с остеоартритом (ОА) на основании изучения клинического течения, оценки качества жизни больных и обоснования фармакологической коррекции. Работа проводилась на базе Полтавской областной клинической больницы им. Н.В. Склифосовского. Исследование осуществлялось в научно-исследовательском институте генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики высшего государственного учебного заведения Украины "Украинская медицинская стоматологическая академия" (ВДНЗУ "УМСА"). Обследовано 40 больных со средним возрастом $54,4 \pm 3,1$ лет с обострением ХОЗЛ (клиническая группа В-С – GOLD II-III), в сочетании с ОА. Среди больных мужчин было 28 (70%), женщин – 12 (30%). ОА в фазе нестойкой ремиссии верифицировано у всех пациентов. В зависимости от выбранного варианта лечения, пациенты были разделены на 2 репрезентативные группы – I и II ст. Пациенты группы I получали только базисную терапию ХОЗЛ в соответствии с существующими протоколами, а группе II к

базисной терапии добавляли фенспирид гидрохлорид 80 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней. Полное обследование больных проводилось при поступлении и через 3 месяца со дня госпитализации. По результатам исследования при добавлении к базисной терапии фенспирида у больных с констелляцией ХОЗЛ и ОА регресс заболевания (уменьшение кашля) наблюдалось на $2,9 \pm 0,4$ дней раньше, одышки на $2,3 \pm 0,33$ чем в группе сравнения ($p < 0,05$), улучшалось качество жизни пациентов, увеличивалась толерантность к физическим нагрузкам. Объем форсированного выдоха (ОФВ₁) у пациентов группы I через 3 месяца стал равен $62,6 \pm 4,2\%$, группы II – $68,1 \pm 4,9\%$, возвращение бронхиальной обструкции в обеих группах повысилось: в группе I на $4,2 \pm 1,1\%$, в группе II – $5,6 \pm 1,5\%$. Добавление к лечению фенспирид гидрохлорида достоверно улучшило КЖ больных ХОЗЛ в сочетании с ОА по всем шкалам опросника SF-36, отражающие физическое состояние пациента. Через 3 месяца наблюдения у больных II группы с сочетанной патологией достоверно уменьшились показатели ВАШ, индекса Lequesne и WOMAC. У больных II группы имеет место более выраженная положительная динамика уменьшения воспалительной активности, которая подтверждается снижением содержания ФНО- α . Срок госпитализации пациентов группы I составлял $14,3 \pm 0,4$ дней, группы II – поменьше и составил $12,9 \pm 0,5$ дней. Дополнительное применение фенспирида гидрохлорида в терапии больных ХОЗЛ в сочетании с ОА способствует улучшению результата лечения пациентов повышению качества жизни, уменьшению срока госпитализации и пролонгации ремиссии, указывает на уменьшение выраженности системного воспаления.

Summary

MODERN APPROACH IN PREVENTION AND TREATMENT OF EXACERBATED CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMORBID OSTEOARTHRITIS

Khaymenova G.S.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, osteoarthritis, comorbidity, anti-inflammatory therapy

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by chronic limitation of airflow speed, a variety of pathological changes in the lungs, significant extrapulmonary manifestations and severe comorbidities that could further burden the course of COPD [1]. Systemic manifestations of lower quality of life contribute to early disability and make a significant contribution to mortality. One of the most serious and socially significant systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease is diseases of the cardiovascular system and the musculoskeletal system [2]. The aim of our study was to improve the effectiveness of the therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbid osteoarthritis (OA) based on the study of the clinical course, assessment of the quality of life of patients and substantiating of proper pharmacological correction. The research was carried out on the basis of the Poltava Regional Clinical Hospital. The study involved 40 patients with a mean age of $54,4 \pm 3,1$ years who had acute exacerbation of COPD (clinical group B-C – GOLD II-III), and comorbid OA. There were 28 (70%) males and 12 (30%) females. OA was verified in the phase of unstable remission in all patients. Depending on the treatment option, patients were divided into 2 groups. The patients of the group I received only basic therapy of COPD in accordance with existing protocols and the patients of group II received standard treatment and fenspirid hydrochloride in a dose of 80 mg twice a day for 12 days. The patients passed through complex examination on admission to the hospital and in 3 months when being discharged from the hospital.

Our study showed when fenspiride was introduced into standard therapy of the patients with COPD and comorbid OA the regression of the condition (cough lessening) was observed in $2,9 \pm 0,4$ days earlier, dyspnea in $2,3 \pm 0,33$ days than in the comparison group ($p < 0.05$). We also observed improved quality of patients' life, increased tolerance to physical activity. Forced expiratory volume (FEV₁) of the patients of the group I in 3 months made up $62,6 \pm 4,2\%$, in the group II was $68,1 \pm 4,9\%$. Administration of fenspirid hydrochloride into the therapy significantly improved the life quality of COPD patients with comorbid OA by all scales of the SF-36 questionnaire, reflecting the physical condition of the patient.

In 3 months since the beginning of the observation the patients of the group II with the comorbidity demonstrated significant decrease in VAS rates, Lequesne index and WOMAC. The patients of the group II were observed to have more pronounced positive dynamics in reducing inflammatory progression that was confirmed by the reduction of TNF- α . The term of hospital staying for the group I lasted $14,3 \pm 0,4$ days, for the group II it was slightly shorter, $12,9 \pm 0,5$ days. Additional application of fenspiride hydrochloride in the treatment of COPD patients with comorbid OA improves the outcomes, quality of life, reduces of the term of hospital staying and prolongs the remission, results in reduction of the severity of systemic inflammation.

УДК 616-053.2: 614.2

Шипко А.Ф.

МІЖСЕКТОРАЛЬНА СКЛАДОВА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ПРОФІЛАКТИКИ ДИСПЛАСТИКОЗАЛЕЖНОЇ ПАТОЛОГІЇ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ: МЕТОДОЛОГІЯ РОЗРОБКИ РЕГІОНАЛЬНИХ ПРОГРАМ ТА АЛГОРИТМ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ

Харківський національний медичний університет МОЗ України

На основі вивчення окремих регіонально-екологічних факторів та їх впливу на стан здоров'я дитячого населення визначені очікувані показники патогенного та саногенного впливу найбільш значимих регіонально - екологічних факторів диспластико залежної патології бронхолегеневої системи серед дитячого населення. Обґрунтовані моделі кінцевих результатів щодо модифікації факторів ризику та очікувана ефективність N - факторної регіонально-екологічної програми первинної профілактики. Визначені пріоритетні напрямки реалізації регіонально-популяційних програм профілактики ДЗП БЛГ за рахунок впливу на керовані екологічні фактори довкілля. Наведено приклад розрахунку очікуваної ефективності управління здоров'ям дитячого населення за рахунок міжсекторальної взаємодії на регіональному рівні.

Ключові слова: соціальна медицина, здоров'я дитячого населення, профілактика, фактори ризику, оцінка ефективності.

Дослідження виконано у межах міжкафедральної НДР Харківського національного медичного університету (ректор – членкор. НАМН України, професор В.М. Лісовий) «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (№ держ. реєстрації 0111U001400) та регіональних (Дніпропетровська та Харківська області) медико-соціальних програм, спрямованих на збереження і зміцнення здоров'я населення.

Вступ

Виключно велика складність проблеми визначення впливу різноманітних факторів на стан здоров'я дітей пояснює її відносно слабку методологічну опрацьованість. Важливе значення у вирішенні цієї проблеми повинен відіграти розвиток методології популяційного аналізу здоров'я, санологічний та патометричний підхід до індивідуальних оцінок рівня здоров'я [4, 5]. У кількісному плані індивідуальні оцінки повинні подаватися у вигляді одного інтегрального показника, який би відображав різні грані індивідуального та суспільного здоров'я. Тобто, комплексність показників здоров'я дітей, умов та факторів які його визначають детермінують синтетичний характер індивідуальних та популяційних оцінок рівня здоров'я [6, 7].

Таким чином, сучасні уявлення про комплексні оцінки рівня здоров'я базуються на синтетичних (комплексних, інтегральних, багатовимірних) показниках, вимогою до яких є потреба врахування різноманітних (за походженням та методами одержання) показників здоров'я чи "нездоров'я як на індивідуальному, так і на популяційному, регіональному рівнях" [4-7].

За останні роки опрацьовано багато методичних способів одержання комплексної якісно-кількісної оцінки стану індивідуального здоров'я. Не дивлячись на це, єдиний універсальний підхід до розв'язання проблеми відсутній. Одержання узагальненої якісно-кількісної оцінки залишається найважливішим методичним завданням сучасної теоретичної та практичної медицини [1-7].

Мета дослідження

Мета дослідження полягала у розробці мето-

дології обґрунтування міжсекторальних регіональних програм профілактики та алгоритму оцінки їх ефективності на прикладі диспластико залежної патології бронхолегеневої системи у дитячому віці.

Об'єкт і методи дослідження

При розробці та обґрунтуванні популяційних моделей управління здоров'ям - ранньої діагностики та первинної профілактики - нами використано методи системного популяційного моделювання. В основі цієї методології – розгляд здоров'я (в даному випадку - дитячого населення), як багатфакторної системи, що може перебувати у різних станах організованості (ентропії) чи дезорганізації (негентропії) під впливом, зокрема, регіонально-екологічних факторів. Проведений нами логічний аналіз методології кількісно-якісного визначення стану здоров'я, а також накопичений у цій галузі знань досвід враховані при розробці популяційних моделей профілактичного впливу, концепція яких збудована на багатфакторному патометричному / санологічному підході до оцінки здоров'я дітей на основі теорії інформації (закон інформаційності патології по Е.В. Гублеру) [1, 2].

Теоретико-інформаційні методи, які базуються на множинних функціях (А.Н.Котельников) та математичній теорії інформації (К.Е.Шеннон) [2, 3], використовують вірогіднісні та статистичні уявлення та підходи до визначення кількості інформації, яка відображає ті чи інші явища. На основі теорії інформації опрацьовано інформаційно-ентропійний аналіз (ІЕА), який дозволяє одержувати узагальнену характеристику складних багатфакторних явищ та об'єктів, наприклад комплексні оцінки індивідуального та

популяційного здоров'я підлітків [1-73]. Техніка одержання показників ентропії багатовимірних об'єктів досить проста і складається із перетворення показників вірогідності у показники кількості інформації, а в подальшому накопичена кількість інформації (вимірюється у бітах) про багатфакторне явище (чи об'єкт) становить абсолютну ентропію (H), яка дозволяє системно оцінювати ступінь дезорганізації, невпорядкованості чи невизначеності стану окремих систем. Оскільки ентропія вимірюється у абстрактних одиницях, це дозволяє порівнювати внесок факторів, одержаних для різних систем, наприклад для окремих патометричних ознак індивідуального та популяційного здоров'я, регіонально-екологічних, онтогенетичних, генеалогічних факторів [4-7].

Результати досліджень та їх обговорення

Природна сутність показника ентропії дозволяє при проведенні IEA поєднувати багатовимірні дані практично необмеженої кількості як якісних, так і кількісних ознак. Наприклад, показник рівня здоров'я, одержаний з використанням IEA, може бути визначений на основі не тільки поширеності захворювань, первинної захворюваності та інвалідності, але і анамнестичних факторів, показників фізичного розвитку, неспецифічної резистентності, біологічних, соціальних, економічних та інших факторів. Навіть за таких умов, IEA дозволяє оцінити значимість окремих показників, визначити ті із них, які мають найбільшу величину ентропії, визначити найбільш впливові окремі групи факторів з найбільш високими по-

казниками ентропії відносно характеристики якості популяційного та індивідуального здоров'я дітей. Методично адекватно (у просторі та часі) проведені дослідження можуть з'ясувати структурний перерозподіл та напрямок змін інтегральних показників здоров'я залежно від аналізованих факторів. Більш висока загальна ентропія відповідає більшій дезорганізації системи та свідчить про якісно гірший стан здоров'я, якому відповідають більш високі показники ентропії. Ентропія розраховується по формулі: $H = - \sum p_i \log_2 p_i$, p_i - абсолютна ентропія здоров'я, що зумовлена i-м фактором [1-7] (табл.).

Практична реалізація IEA для характеристики стану здоров'я дітей базується на концепції інформаційно-патометричних оцінок індивідуального та популяційного здоров'я. Для одержання таких оцінок нами проведено клініко-популяційний аналіз можливих факторів формування здоров'я дітей та ризику розвитку ДЗП та БЛД [10, 12]. Для кожного із значимих факторів визначено силу впливу, інформативність. Тобто, із значної кількості популяційних ознак ризику БЛД визначено найбільш патометрично та санологічно цінні, які в подальшому складають основу багатовимірної оцінки та аналізу чинників здоров'я здорових та хворих дітей.

Розглядаючи популяційне здоров'я у якості багаточинникового показника (N - факторна модель), виникає потреба у використанні значної кількості різних за походженням факторів (наприклад регіонально-екологічних, конституційно-біологічних, генеалогічних) [4-7, 10].

Таблиця
Абсолютна ентропія (біт) здоров'я дітей у популяції та диференційований профілактичний потенціал за рахунок елімінації впливу найбільш інформативних регіонально-екологічних факторів

Регіонально-екологічні фактори	хворі		здорові		ПП _{хв}	ПП _{зд}
	$H_{хв}$	$H_{хв}$	$H_{зд}$	$H_{зд}$		
Рівень радіаційного фону (X_{25})	0,473	0,436	0,519	0,224	0,037	0,295
Вміст у приземному прошарку атмосфери важких металів (X_6)	0,464	0,440	0,523	0,229	0,024	0,294
Забруднення ґрунту важкими металами (X_2)	0,431	0,512	0,530	0,335	-0,081	0,195
Забруднюючі речовини від стаціонарних джерел (X_{19})	0,521	0,467	0,468	0,261	0,054	0,208
Інтенсивність утворення відходів (X_{22})	0,524	0,444	0,462	0,234	0,080	0,228
Рівень використання питної води із стац. джерел (X_{17})	0,531	0,359	0,422	0,156	0,172	0,266
Мінералізація водоносного горизонту (X_{12})	0,525	0,479	0,459	0,277	0,046	0,182
Інтенсивність скиду вод: господарсько-побутових (X_{10})	0,527	0,444	0,451	0,234	0,083	0,218
Забрудненість питної води із місцевих джерел (X_{28})	0,512	0,359	0,335	0,156	0,153	0,179
Забруднення ґрунту (^{137}Cs ; X_{26})	0,486	0,516	0,511	0,347	-0,030	0,164
Середня ентропія ($n_x=10$)	0,499±0,011	0,446±0,018	0,468±0,020	0,245±0,021	0,054±0,025	0,223±0,016
Загальна ентропія ($n_x=10$)	4,994	4,456	4,681	2,453	0,538	2,228

Примітка: ПП_{хв} - профілактичний потенціал хворих з ДЗП БЛС; ПП_{зд} - профілактичний потенціал здорових дітей; по відношенню фактору доквілля врахована його частота при перевищенні середньорегіонального рівня [8-10].

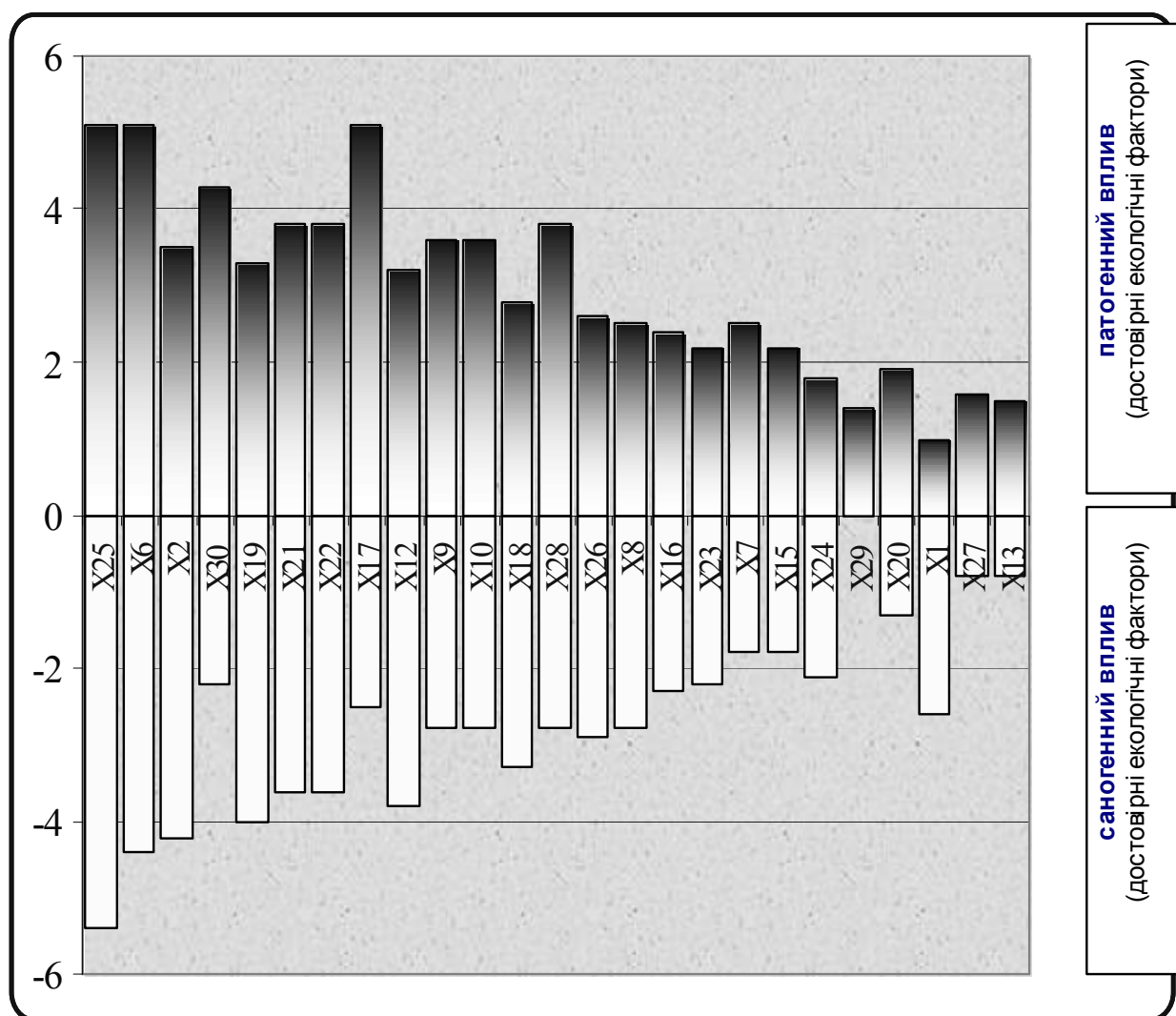


Рис. 1. Прогнозні показники патогенного та саногенного впливу найбільш значимих регіонально-екологічних факторів дисліпидозалежної патології бронхолегеневої системи серед дитячого населення.

Виходячи із концепції факторів ризику, нами виконано вивчення прогнозних показників патогенного та саногенного впливу (рис. 1) і визначені найбільш впливові (при $p < 0,05$) регіонально-екологічні фактори, зменшення впливу яких здатне значимо впливати на ризик формування ДЗП бронхолегеневої системи у дитячому віці. Відомо [8-12], що регіонально-екологічна зумовленість низки захворювань, патологічних станів та донозологічних розладів залежить від кількох провідних факторів, які мають з одного боку – патогенний вплив, з іншого (у разі модифікації) – саногенний.

Традиційно, вивчаючи вплив факторів довкілля, дослідники акцентують на їх негативному (патогенному впливі), тоді як відсутні роботи в яких на основі вивчення саногенного впливу факторів обґрунтовуються регіональні програми профілактики, у нашому випадку – БЛД.

Маючи на меті саме обґрунтування таких програм, нами використано методологію оцінки впорядкованості – інформаційної ентропії багатофакторної системи формування здоров'я хворих дітей у разі наявності у них факторів ризику ($^+H_{XB}$), хворих дітей у разі відсутності у них факторів ризику ($^-H_{XB}$), здорових дітей з наявними у них факторами ризику ($^+H_{ЗД}$) та здорових дітей за відсутності у них факторів ризику ($^-H_{ЗД}$) [10].

Це дозволило з позицій теорії інформації та за допомогою інформаційного моделювання визначити закономірності формування рівня популяційного здоров'я перелічених вище чотирьох груп дітей та, в подальшому, прогнозувати ефективність регіональних програм профілактики ДЗП бронхолегеневої системи у дитячому віці, спрямованих на елімінацію впливу факторів довкілля та обґрунтування пріоритетних напрямків цих програм, зокрема це стосується законодав-

чої ініціативи та впровадження медико-екологічних підходів до конкретизації організаційних та технологічних заходів по зменшенню забруднення приземного прошарку атмосферного повітря, вмісту важких металів у ґрунті та забруднення водоносного горизонту. Аналіз інформаційно-ентропійної моделі впливу факторів довкілля на здоров'я дітей у популяції дозволяє розрахувати внесок кожного із аналізованих факторів

(рис. 2) у загальний показник дезорганізації системи популяційного здоров'я та, базуючись на цьому, визначати очікувану ефективність (прогнозувати) державних, регіональних та комунальних програм популяційної (власне, первинної) профілактики ДЗП бронхолегеневої системи серед дитячого населення

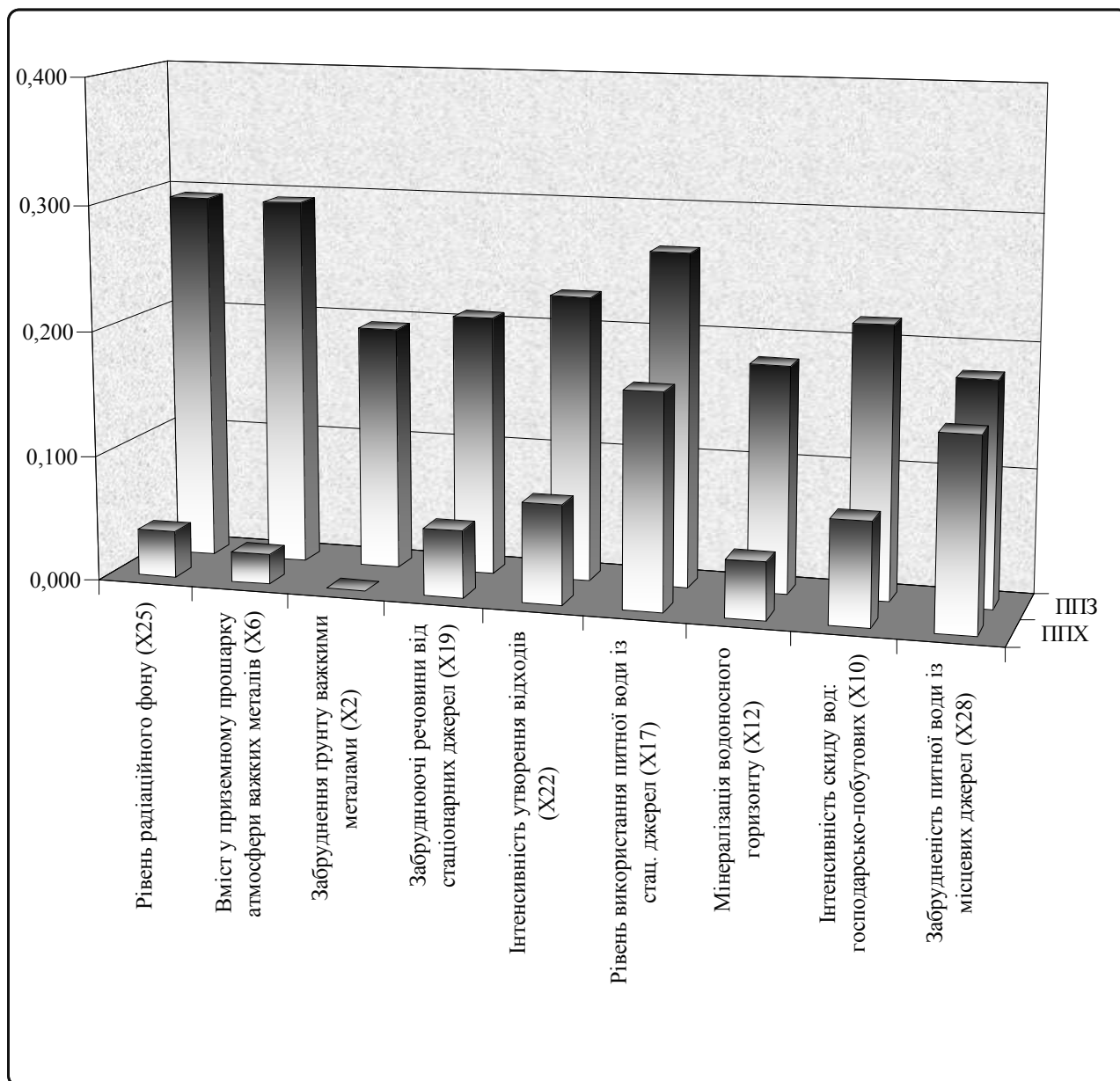


Рис. 2. Порівняльна характеристика профілактичного потенціалу (біт) популяційних груп здорових та хворих дітей залежно від наявних регіонально-екологічних факторів ($n_x=10$).

У десятифакторній моделі первинної профілактики ДЗП (рис. 3) враховано не негативний вплив факторів, а їх саногенний вплив (профілактичний потенціал фактора) з відповідним ранговим розташуванням, залежно від показників профілактичного потенціалу факторів ризику (

$N_{зд}$) [10]. Використання N - факторного плану первинної профілактики передбачає урахування керованості тих чи інших факторів при складанні планів конкретних заходів на регіональному рівні.

N - факторний план первинної профілактики диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи										Ефективність первинної (регіонально-екологічної) профілактики за рахунок зменшення рівня / елімінації факторів		
X ₂	X ₂₅	X ₂₆	X ₁₈	X ₁₉	X ₂₉	X ₂₄	X ₂₂	X ₁₀	X ₂₀	Підвищення якості здоров'я (%)	очікувана ефективність впливу (%)	Зміна ентропії системи
										+4,9	4,9	10,843
										+4,8	9,7	10,313
										+4,7	14,4	9,794
										+4,6	19,0	9,282
										+4,3	23,3	8,790
										+4,3	27,6	8,321
										+4,3	31,9	7,860
										+4,3	36,2	7,398
										+4,2	40,4	6,937
										+4,1	44,5	6,485
									(X ₂₀) ↓ антропогенного навантаження від транспорту на атмосферне повітря до СРР			
									(X ₁₀) ↓ скиду забруднених стічних вод до СРР			
									(X ₂₂) ↓ накопичення промислових відходів до СРР			
									(X ₂₄) ↓ рівня забруднення повітря до СРР			
									(X ₂₉) ↓ забрудненості місцевих продуктів харчування			
									(X ₁₉) ↓ навантаження від стаціонарних джерел до СРР			
									(X ₁₈) ↓ скиду у водойми забруднюючих речовин до СРР			
									(X ₂₆) ↓ забруднення ґрунту ¹³⁷ Cs до СРР			
									(X ₂₅) ↓ рівня радіаційного фону до СРР			
									(X ₂) ↓ рівня забрудненості ґрунту важкими металами до СРР			

Рис. 3. Обґрунтовані моделі кінцевих результатів щодо модифікації факторів ризику та очікувана ефективність N - факторної регіонально-екологічної програми первинної профілактики диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи у дітей (СРР – середньорегіональний рівень).

Водночас, плануючи зменшити рівень регіонально-екологічного фактора (у порівнянні з середньорегіональним), з використанням цієї моделі можна орієнтуватися на очікувану ефективність (зменшення показників ентропії дитячого населення, у відсотках).

Приклад застосування N - факторного плану первинної профілактики диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи. При розробці конкретних заходів по профілактиці ДЗП БЛС, виходячи із кількісного обґрунтування, що міститься в N - факторному плані, у Нікопольському районі Дніпропетровської області, у межах відповідних регіональних програм, за результатами соціально-економічного менеджменту визначено, що найбільш реальним заходом (виходячи із умов фінансування та визначивши найбільш інтенсивні джерела забруднення довкілля) є зменшення рівня забруднення ґрунту важкими металами (X₂), зменшення забруднення ґрунту ¹³⁷Cs (X₂₆) та зменшення навантаження приземного прошарку атмосфери від стаціонарних джерел (X₁₉).

Ці заходи включені до регіональної програми, виконані санітарно-технічні заходи та встановлено виробничі очисні споруди [9]; медико-соціальний моніторинг ефективності цих заходів продовжується, а санологічна ефективність становить 13,9% (зменшення ентропії здоров'я дитячого населення щодо попередження ДЗП БЛС з 10,843 біт до 9,338 біт).

Висновки

1. Визначені очікувані показники патогенного та саногенного впливу найбільш значимих регіонально-екологічних факторів диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи серед

дитячого населення.

2. Обґрунтовані моделі кінцевих результатів щодо модифікації факторів ризику та очікувана ефективність N - факторної регіонально-екологічної програми первинної профілактики диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи у дітей

3. Визначені пріоритетні напрямки реалізації регіонально-популяційних програм профілактики ДЗП БЛГ за рахунок впливу на керовані екологічні фактори довкілля. Наведено приклад розрахунку очікуваної ефективності управління здоров'ям дитячого населення за рахунок міжсекторальної взаємодії на регіональному рівні.

Перспективи подальших досліджень з цієї проблематики пов'язані з проспективною оцінкою ефективності міжсекторальних програм зменшення впливу регіонально-екологічних факторів на стан здоров'я дитячого населення, зокрема з диспластикозалежною патологією бронхолегеневої системи.

Література

1. Гублер Е.В. Болезнь как процесс аварийного регулирования в живом организме / Е.В. Гублер. – Москва : Бионика, 1965. – С. 460–463.
2. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. – Ленинград : Медицина, 1990. – 176 с.
3. Догле Н.В. Использование основных показателей информационно-энтропийного анализа в исследовании состояния здоровья работающих / Н.В. Догле, Т.К. Радионова // Советское здравоохранение. – 1986. – № 6. – С. 14–19.
4. Пат. 56066 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Спосіб оцінки якості здоров'я пацієнтів з хронічними неспецифічними захворюваннями легенів / С.П.Шкляр. – (UA); власник ХНМУ (UA). – Заявка №2002097717; Заявл. 27.09.02; Опубл. 15.04.2003, Бюл. № 4.
5. Пат. 56864 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Спосіб оцінки рівня якості здоров'я здорових підлітків з факторами ризику хронічних неспецифічних захворювань легенів / С.П. Шкляр. – (UA); власник ХНМУ (UA). – Заявка №2002107987; Заявл. 08.10.02; Опубл. 15.05.2003, Бюл. № 5.
6. Пат. 56865 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Спосіб оцінки рівня якості здоров'я підлітків з факторами ризику серцево-судинних

- захворювань / С.П.Шкляр. - (UA); власник ХНМУ (UA). - Заявка №2002107988; Заявл. 08.10.02; Опубл. 15.05.2003, Бюл. № 5.
7. Пат. 56866 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Спосіб оцінки рівня якості здоров'я підлітків з факторами ризику хронічних захворювань шлунково - кишкового тракту / С.П.Шкляр. - (UA); власник ХНМУ (UA). - Заявка №2002107989; Заявл. 08.10.02; Опубл. 15.05.2003, Бюл. № 5.
 8. Шипко А.Ф. Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания / А.Ф. Шипко // Медицина сьогодні і завтра. - 2014. - № 1 (62). - С. 110-116.
 9. Шипко А.Ф. Состояние здоровья детей Харьковской области / А.Ф. Шипко // Медицина сьогодні і завтра. - 2014. - № 4 (65). - С. 75-79.
 10. Шипко А.Ф. Персоніфікований регіонально-популяційний аналіз бронхолегеневої дисплазії та диспластичної патології бронхолегеневої системи: інноваційні методичні підходи та їх практична реалізація / А.Ф. Шипко // Український медичний альманах. - 2015. - № 4. - С. 119-123.
 11. Шипко А.Ф. Проблемные вопросы ресурсного обеспечения областной детской клинической больницы и пути совершенствования медицинской помощи детям / А.Ф. Шипко // Экспериментальная та клінічна медицина. - 2015. - № 1 (66). - С. 196-200.
 12. Шипко А.Ф. Здоров'я дітей у популяції: оцінка ризику диспластичної патології бронхолегеневої системи за комплексом регіонально-екологічних та медико-соціальних факторів / А.Ф. Шипко // Укр. мед. альманах. - 2016. - № 1. - С. 154-159.
 13. Шипко А.Ф. Пропозиції до регіональної програми «Забезпечення екологічного благополуччя та зміцнення здоров'я населення Дніпропетровської області». Матеріали робочої групи / А.Ф. Шипко. - Дніпропетровськ, 2011. - 10 с.
 1. Gubler E.V. Bolezn' kak process avarijnogo regulirovaniya v zhivom organizme / E.V. Gubler. - Moskva : Bionika, 1965. - S. 460-463.
 2. Gubler E.V. Informatika v patologii, klinicheskoy medicine i pediatrii / E.V. Gubler. - Leningrad : Medicina, 1990. - 176 s.
 3. Dogle N.V. Ispol'zovanie osnovnykh pokazatelej informacionno-jentropijnogo analiza v issledovaniyah sostojaniya zdorov'ja rabotajushhih / N.V. Dogle, T.K. Radionova // Sovetskoe zdravoohranenie. - 1986. - № 6. - S. 14-19.
 4. Pat. 56066 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Sposib ocinki jakosti zdorov'ja pacientiv z hronichnimi nespecifichnimi zahvorjuvannjami legeniv / S.P.Shklyar. - (UA); vlasnik HNNU (UA). - Zajavka №2002097717; Zajavl. 27.09.02; Opubl. 15.04.2003, Bjul. № 4.
 5. Pat. 56864 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Sposib ocinki rivnja jakosti zdorov'ja zdorovih pidlitiv z faktorami riziku hronichnih nespecifichnih zahvorjuvan' legeniv / S.P. Shklyar. - (UA); vlasnik HNNU (UA). - Zajavka №2002107987; Zajavl. 08.10.02; Opubl. 15.05.2003, Bjul. № 5.
 6. Pat. 56865 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Sposib ocinki rivnja jakosti zdorov'ja pidlitiv z faktorami riziku sercevo-sudinnih zahvorjuvan' / S.P.Shklyar. - (UA); vlasnik HNNU (UA). - Zajavka №2002107988; Zajavl. 08.10.02; Opubl. 15.05.2003, Bjul. № 5.
 7. Pat. 56866 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Sposib ocinki rivnja jakosti zdorov'ja pidlitiv z faktorami riziku hronichnih zahvorjuvan' shlunkovo - kishkovogo traktu / S.P.Shklyar. - (UA); vlasnik HNNU (UA). - Zajavka №2002107989; Zajavl. 08.10.02; Opubl. 15.05.2003, Bjul. № 5.
 8. Shipko A.F. Aktual'nye voprosy sovershenstvovaniya medicinskoj pomoshhi detjam s zabolevanijami organov dyhanija / A.F. Shipko // Medicina s'ogodni i zavtra. - 2014. - № 1 (62). - S. 110-116.
 9. Shipko A.F. Sostojanie zdorov'ja detej Har'kovskoj oblasti / A.F. Shipko // Medicina s'ogodni i zavtra. - 2014. - № 4 (65). - S. 75-79.
 10. Shipko A.F. Personifikovaniy regional'no-populjacionij analiz bronholegenevoi displazii ta displastikozaleznoy patologii bronholegenevoi sistemi: innovacijni metodichni pidhodi ta ih praktichna realizacija / A.F. Shipko // Ukrain'skij medichnij al'manah. - 2015. - № 4. - S. 119-123.
 11. Shipko A.F. Problemnye voprosy resursnogo obespechenija oblastnoj detskoj klinicheskoy bol'nicy i puti sovershenstvovaniya medicinskoj pomoshhi detjam / A.F. Shipko // Eksperimental'na ta klinichna medicina. - 2015. - № 1 (66). - S. 196-200.
 12. Shipko A.F. Zdorov'ja ditej u populjacji: ocinka riziku displastikozaleznoy patologii bronholegenevoi sistemi za kompleksom regional'no-ekologichnih ta mediko-social'nih faktoriv / A.F. Shipko // Ukr. med. al'manah. - 2016. - № 1. - S. 154-159.
 13. Shipko A.F. Propozicii do regional'noi programi «Zabezpechennja ekologichnogo blagopoluchchja ta zmichennja zdorov'ja naselennja Dnipropetrovs'koj oblasti». Materiali robochoj grupi / A.F. Shipko. - Dnipropetrovs'k, 2011. - 10 s.

References

Реферат

МЕЖСЕКТОРАЛЬНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ: МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ И АЛГОРИТМЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Шипко А.Ф.

Ключевые слова: социальная медицина, здоровье детского населения, профилактика, факторы риска, оценка эффективности.

На основе изучения отдельных регионально-экологических факторов и их влияния на состояние здоровья детского населения определены показатели патогенного и саногенного влияния наиболее значимых регионально-экологических факторов риска диспластичнозависимой патологии бронхолегочной системы у детей. Обоснованы модели модификации факторов риска и ожидаемая эффективность N - факторной регионально-экологической программы первичной профилактики. Определены приоритетные направления реализации регионально-популяционных программ профилактики за счёт влияния на управляемые экологические факторы. Приведен пример расчёта ожидаемой эффективности управления здоровьем детского населения за счёт межсекторального взаимодействия на региональном уровне.

Summary

INTERSECTORAL COMPONENT OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MODELS FOR PREVENTING DYSPLASTIC-DEPENDENT PATHOLOGIES OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN CHILDREN: METHODOLOGY OF THE DEVELOPMENT OF REGIONAL PROGRAMS AND ALGORITHMS FOR ESTIMATING THEIR EFFICIENCY

Shypko A. F.

Key words: social medicine, child health, prevention, risk factors, evaluation of effectiveness.

On the basis of specific regional and environmental factors and their impact on the health status of the children we determined indices of pathogenic and sanogenic impacts produced by the most significant regional and environmental risk factors of dysplastic-dependent pathology of bronchopulmonary system in children. We substantiated the models of risk factor modification as well as the expected effectiveness of N-factor regional and environmental programs for primary prevention. The priority directions of regional and population prevention programs were found out by taking into account the influence produced by manageable environmental factors. This article also presents an example of the calculation of the expected effectiveness of the I children health control performed by the inter-sectoral cooperation at the regional level.

УДК 616.-006.5-02:576.858.15

Щербакова Ю.В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ІМІКВІМОДУ В ЛІКУВАННІ ГОСТРОКІНЦЕВИХ КОНДИЛОМ

Державна установа «Інститут дерматології та венерології НАМН»

У статті представлений дані дослідження застосування засобу зовнішньої терапії - модифікатора імунної відповіді Іміквімоду в терапії гострокінцевих кондилом у пацієнтів з ВІЛ-позитивним статусом. Результати проведеного дослідження доводять високу терапевтичну ефективність застосування крему, що містить Іміквімод 5%, при лікуванні зовнішніх аногенітальних кондилом як у чоловіків, так і у жінок. Іміквімод-крем в якості монотерапії ефективніший за абляційні методи лікування. Це проявляється у значному відсотку випадків у відсутності рецидивів гострокінцевих кондилом аногенітальної локалізації, зменшенні частоти рецидивування та кількості елементів, в збільшенні міжрецидивного періоду після успішно проведеного лікування. Також Іміквімод-крем може застосовуватися пацієнтом самостійно, з проходженням періодичного контролю ефективності лікування лікарем та відсутності побічних явищ.

Ключові слова: вірус папіломи людини, гострокінцеві кондиломи, лікування, модифікатор імунної відповіді, зовнішній засіб Іміквімод 5% крем.

Дослідження виконувалося в рамках НДР «Вивчити особливості інфекцій, що передаються статевим шляхом, в групах населення, уразливих щодо зараження ВІЛ, та розробити стандарти надання допомоги» (2014-2016), № держреєстрації 0114U001385.

Інфекції, що викликані вірусом папіломи людини (ВПЛ), відносяться до найбільш розповсюджених в світі інфекційних захворювань. При цьому вони охоплюють всі шари суспільства, але найбільш поширені серед осіб, що належать до уразливих груп населення щодо зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), та ВІЛ (які часто змінюють статевих партнерів, вживають психоактивні речовини, тощо). За даними спостережень, розповсюдженість ВПЛ-інфекції серед населення варіює від 4% до 35% та безпосередньо залежить від кількості статевих партнерів [4, 12].

Папіломавірусна інфекція (ПВІ) слизової та перехідної частини епітелію є найпоширенішою ІПСШ, і зустрічається вдвічі частіше, ніж генітальний герпес. ПВІ геніталій має тенденцію до постійного зростання і становить на сьогодні серйозну проблему для здоров'я населення, особливо з огляду на онкогенну роль окремих типів ВПЛ слизових (16 і 18) у розвитку раку шийки матки й, можливо, карциноми слизової анального отвору [1-5].

За даними спостережень, гострокінцеві кондиломи зустрічаються приблизно у 1% сексуально-активного населення США, на їх частку також доводиться 25% всіх діагнозів, встановлених в клініках сечостатевої медицини Великої Британії. За даними епідеміологічних досліджень, середній вік тих, хто хворіє на кондиломи, в Європі становить 31 рік, віковий «розкид» складає від 2 до 68 років з піком захворюваності у віці 20-24 роки [12, 16].

Іміквімод застосовувався у ВІЛ-позитивних пацієнтів в лікуванні інтраепітеліальних неоплазій, асоційованих з ВПЛ-інфекцією, інших клінічних проявів ВПЛ. За даними спостережень, маніфестні форми ВПЛ-інфекції є однією з найчастіших причин звернення ВІЛ-інфікованих пацієнтів до дерматовенеролога, що становить більше 55% від випадків звернення [6-8, 16, 17].

Незважаючи на велику кількість рекоменда-

цій з лікування ПВІ, вони здебільшого носять загальний характер, і не завжди можуть застосовуватися в повсякденній практиці [11, 12, 16, 17].

В лікуванні уражень шкіри та слизових, що викликані ВПЛ, використовується хіміотерапевтичний засіб для місцевого застосування 5% крем Іміквімоду. Цей метод терапії відноситься до методів так званої «першої лінії», коли топічне лікування може проводитись пацієнтом під контролем лікаря. Препарат рекомендований до застосування в лікуванні гострокінцевих кондилом міжнародними керівництвами (Європейське керівництво з лікування ІПСШ (IUSTI); American Medical Association Consensus Conference (консенсус американської медичної асоціації), ECHPV (Європейський Курс з HPV- асоційованої патології); Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC (Керівництво з лікування ІПСШ Центра з контролю та попередження захворювань), Керівництво з лікування бородавок Британської асоціації дерматологів [6, 11, 16].

Іміквімод – модифікатор імунної відповіді. Засобу не притаманна пряма антивірусна активність. Іміквімод стимулює як вроджений так і набутий імунітет. На реакції вродженого імунітету вплив відбувається шляхом активації Toll-подібних рецепторів, що експресовані моноцитами, макрофагами і дендритними клітинами, яка індукує продукцію цитокінів та хемокинів, залучених до реакції вродженого імунітету. Продукуються цитокіни: IFN- α , TNF- α , інтерлейкіни (IL-1, -5, -6, -8, -10, -12) та хемокини: GM-CSF, MIP-1 α , MIP-1b, MCP-1, відбувається стимуляція активності природних кілерів (NK-клітин) [9, 10, 13, 14]. Також Іміквімод впливає на клітинний імунітет. Підсилює міграцію клітин Лангерганса в регіонарні лімфатичні вузли, що посилює презентацію антигенів Т-клітинам. Цитокіни (такі як IL-12 і TNF) стимулюють секрецію IFN- γ NK-клітинами та Т-лімфоцитами. При гістологічному дослідженні біоптатів шкіри при лікуванні Імікві-

модом спостерігається лімфоцитарна інфільтрація. Завдяки стимуляції вродженого імунітету отримується швидка, неспецифічна відповідь, яка приводить до регресії симптомів. А завдяки впливу на адаптивний клітинний імунітет спостерігається повільна, специфічна відповідь, що приводить до ремісії [14, 15].

Мета дослідження

Вивчення ефективності терапії кремом Іміквімод 5% гострокінцевих кондилом аногенітальної локалізації у ВІЛ-позитивних осіб

Матеріали та методи дослідження

В дослідження було включено 40 пацієнтів з гострокінцевими кондиломами аногенітальної локалізації. Проводилося обстеження пацієнтів на наявність ІПСШ (сифіліс, трихомоноз, хламідіоз, гонорея, ВІЛ, гепатити, герпес, ВЕБ, ЦМВ тощо). Також проводилося мотиваційне консультування пацієнтів з метою визначення ризикованої статевої поведінки та зниження ризиків повторного інфікування.

Пацієнти з гострокінцевими кондиломами з ВІЛ-позитивним статусом належали до наступних груп ризику. Споживачі ін'єкційних наркотиків склали 30%, особи, що проходили обстеження як статеві партнери ВІЛ-інфікованих - 35%, – чоловіки, що мають секс з чоловіками – 25%, робітники комерційного сексу – 10%.

Пацієнти були розподілені на дві групи по 20 осіб. До групи I увійшли ВІЛ-позитивні пацієнти з ВІЛ, які отримували в якості монотерапії крем, що містив Іміквімод 5%. Іміквімод-крем в пакетах для одноразового застосування пацієнти застосовували 3 рази на тиждень, наносили на кондиломи увечері за 8 годин (+/- 2 години) перед сном, а на наступний ранок ділянку нанесення очищували водою і милом. Лікування тривало до повного регресу клінічних проявів (зникнення кондилом), але не довше 8 тижнів.

До групи II (група порівняння) увійшли ВІЛ-позитивні пацієнти з гострокінцевими кондиломами, в лікуванні яких застосовували методи абляційної терапії (кріодеструкція, електродеструкція).

Критеріями включення пацієнтів в дослідження були:

- письмова інформована згода пацієнта на участь в дослідженні;
- пацієнти чоловічої і жіночої статі;
- вік - від 18 років;
- наявність зовнішніх гострокінцевих кондилом аногенітальної локалізації;
- максимальна висота одного елементу 1 см;
- максимальна площа ураження 20 см²;
- здатність пацієнта до адекватного співробітництва в процесі дослідження;
- відсутність уражень шкіри (подразнення, порушення цілісності, тощо) на ділянках нанесення препарату.

Критеріями виключення визначено:

1. гіперчутливість до компонентів препарату;
2. терапія засобом крем Іміквімод 5% в попередні 6 місяців;
3. внутрішня локалізація гострокінцевих кондилом аногенітальної локалізації (уретра, піхва, шийка матки, анус);
4. наявність патологічних станів: Бовеноїдний папулоз, запальні ураження шкіри аногенітальної ділянки, аутоімунні захворювання, онкологічні процеси, трансплантація органів в анамнезі;
5. вагітність та період годування;
6. вік до 18 років.

Результати та обговорення

Протягом лікування пацієнтів із гострокінцевими кондиломами проводилося їх клінічне спостереження. Оцінку ефективності проведеної терапії в обох групах проводили через 1 та 3 місяці після лікування. Реєстрація побічних проявів при застосуванні методів терапії проводилася в обох групах. Безпека застосування крему Іміквімод проводилася на кожному візиті шляхом оцінки місцевих шкірних реакцій (еритема, набряк, ерозії, свербіж, печіння, біль) за шкалою від 0 до 3 (0 = ні, 1 = незначна, 2 = помірна, 3 = виражена). Спостереження проводили протягом 8 тижнів із визначенням зміни кількості клінічних проявів захворювання на фоні лікування (на 20, 30, 50, 70, 100 %). Основним параметром ефективності лікування була відсутність гострокінцевих кондилом протягом всього періоду спостереження.

В результаті обстеження пацієнтів не було виявлено жодного випадку сифілісу, уреоплазмової інфекції, гонореї, гепатиту В. Кандидоз, гепатит С виявлені у 35% обстежених, герпес - у 30%, хламідіоз – в 25% випадків.

До вірусу Епштейна-Барр виявилися позитивними близько 50% обстежених (Ig G - 45 %, Ig M - 5,0 %). До ЦМВ позитивні майже 90% пацієнтів, в тому числі позитивний Ig G виявлено у 90% обстежених, Ig M – у 5%. До токсоплазми виявилися позитивними (Ig G) 40% обстежених.

Всі пацієнти отримували лікування ІПСШ відповідно до встановленого діагнозу, а також антиретровірусну терапію.

Локалізація гострокінцевих кондилом у пацієнтів була наступна. На статевих губах у жінок висипи спостерігалися у 25% обстежених, біля входу в піхву - у 20%, на голівці статевого члена - у 45%, на стовбурі статевого члена - у 40%, в лобковій зоні - у 10%, в періанальній ділянці - у 25% пацієнтів.

Лікування раніше проводилося у 20% осіб з групи I та 30% пацієнтів з групи II.

Всім пацієнтам було рекомендовано консультування фахівцем статевих партнерів з метою виявлення ІПСШ, а також утримування від статевих контактів протягом лікування.

В групі I при застосуванні крему Іміквімод в лікуванні гострокінцевих кондилом регрес висипань спостерігався протягом 3 тижнів у 10% па-

цієнтів, через місяць – ще у 5%. Більшість пацієнтів (85%) застосовувала Іміквімод-крем протягом 8 тижнів.

Препарат пацієнти наносили самостійно. Пацієнти відзначали, що спочатку зникали невеликі поодинокі конділоми, які нещодавно з'явилися. Застарілі та зливні виспи потребували більш тривалого застосування Іміквімоду.

Більшість пацієнтів (85%) відзначали добру переносимість Іміквімоду. В 15% випадків відзначалося виникнення місцевих реакцій незначної або помірної інтенсивності в області нанесення препарату у вигляді гіперемії та набряку. У 5% пацієнтів після зменшення кількості препарату (нанесення крему тонкішим шаром) засобу, що використовувався, побічні явища зникли. Ще у 10% пацієнтів зазначені небажані ефекти пройшли після збільшення тривалості на 1 день паузи між датами застосування препарату. Жодного разу не вважалася за необхідне відміна Іміквімоду.

Зникнення аногенітальних конділом при місцевому застосуванні Іміквімоду спостерігалось через 3-8 тижнів. В 15% випадків у осіб, які мали поширені висипи з тривалістю конділоматозу близько 1 року, повного регресу висипань не було відзначено, але кількість елементів зменшилася приблизно на 70%. Один пацієнт через тиждень самостійно за особистим бажанням перервав лікування та був виключений з дослідження.

Відсутність рецидивів гострокінцевих конділом після терапії Іміквімод-кремом через 1 місяць спостерігалася у 80% пацієнтів, через 3 місяці – у 70% осіб, що перебували під спостереженням в групі I.

В групі II після криодеструкції або електроексцизії відчуття печії, поява набряків та ерозій відзначалися у 40% пацієнтів. Для проведення криодеструкції конділом та електрокоагуляції необхідно було 3-4 візити до лікаря з інтервалами 10-14 днів. Деякі пацієнти скаржилися на дискомфорт та болісність під час проведення процедури деструкції.

Клінічна ефективність застосування абляційних методів терапії в групі II відзначена у 65% пацієнтів. Зникнення аногенітальних конділом спостерігалось після 2-4 процедур. Але в даній групі відзначалося більш часте рецидивування. У 20% пацієнтів рецидиви спостерігалися вже через 2 тижні після деструкції конділом. Відсутність рецидивів гострокінцевих конділом через 1 місяць серед пацієнтів групи II спостерігалася у 55% пацієнтів, через 3 місяці – у 45% осіб.

Висновки

Результати проведеного дослідження доводять високу терапевтичну ефективність застосування крему, що містить Іміквімод 5%, при лікуванні зовнішніх аногенітальних конділом як у чоловіків, так і у жінок.

Іміквімод-крем в якості монотерапії ефектив-

ніший за абляційні методи лікування. Це проявляється у значному відсотку випадків у відсутності рецидивів гострокінцевих конділом аногенітальної локалізації, зменшенні частоти рецидивування та кількості елементів, в збільшенні міжрецидивного періоду після успішно проведеного лікування.

Також Іміквімод-крем може застосовуватися пацієнтом самостійно, з проходженням періодичного контролю ефективності лікування лікарем та відсутності побічних явищ.

Література

1. Волошина Н.Н. Предракковые заболевания шейки матки: диагностика, лечение, профилактика: метод. рекомендации / Н.Н. Волошина, Н.А. Волошина. – Запорожье, 2005. – 32 с.
2. Запорожан В.М. Генитальна папіломавірусна інфекція у жінок / В.М. Запорожан, Н.М. Рожковська, О.В. Шевчук // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2006. – № 6. – С. 119–121.
3. Шперлинг Н.В. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий / Н.В. Шперлинг, А.В. Зуев, А.И. Венгеровский, И.А. Шперлинг // Клин. дерматология и венерология. – 2008. – № 5. – С. 22–25.
4. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
5. Нагорный А.Е. Современная терапия папилломавирусной инфекции половых органов у мужчин и женщин / А.Е. Нагорный, Е.Ю. Гурженко // Репродуктив. здоровье женщины. – 2008. – № 5. – С. 194–197.
6. Sterling J.C. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014 / J.C. Sterling, S. Gibbs, S.S. Haque Hussain [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2014. – № 171 (4). – P. 696–712.
7. Brown A.J. Uncircumcised men at risk for HPV infection of glans penis / A. J. Brown // J. Infect. Dis. – 2008. – № 197. – P. 783–784.
8. Malejczyk M. Circulating soluble tumour necrosis factor receptors in patients with epidermodysplasia verruciformis as compared to patients with cutaneous tumours in the general population / M. Malejczyk, J. Jozwiak, S. Jablonska [et al.] // Oncol. Rep. – 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 151–155.
9. Vexiau D. Efficacité et tolérance de l'imiquimod crème 5% dans le traitement des condylomes acuminés externes: résultats d'un suivi à 6 mois / D. Vexiau, D. Decuyper, D. Moyse [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2005. – Vol. 132. – P. 845–851.
10. Garland S.M. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts – results on an open-label, multicentre phase IIIB trial / S.M. Garland, J.W. Sellors, A. Wikstrom [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2001. – Vol. 12. – P. 722–729.
11. Aubin F. Infection à papillomavirus humains / F. Aubin, J.-L. Pretet, C. Mouglin [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol. 134. – P. 94–99.
12. Krogh G. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts / G. Krogh // Sex. Transm. Inf. – 2000. – Vol. 76. – P. 162–168.
13. Struijk L. Markers of cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma / L. Struijk, L. Hall, E. Meijden [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2006. – Vol. 15, № 3. – P. 529–535.
14. Hober D. Mécanismes de l'activité antivirale indirecte de l'imiquimod / D. Hober, L. Ajram, W. Chehadeh [et al.] // Ann. Biol. Clinique. – 2005. – Vol. 63, № 2. – P. 155–162.
15. Meykadeh N. Topical immunomodulators in dermatology / N. Meykadeh, U.R. Hengge // Hautarzt. – 2003. – Vol. 54, № 7. – P. 641–661.
16. Fenton K.F. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital Chlamydia trachomatis infection / K.F. Fenton, C. Korolessis, A.M. Johnson [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1851–1854.
17. Snoeck R. Papillomavirus and treatment / R. Snoeck // Antiviral. Res. – 2006. – № 71. – P. 181–191.

References

1. Voloshina N.N. Predrakovyie zabollevaniya shejki matki: diagnostika, lechenie, profilaktika: metod. rekomendacii / N.N. Voloshina, N.A. Voloshina. – Zaporozh'e, 2005. – 32 s.
2. Zaporozhan V.M. Genital'na papilomavirusna infekcija u zhinok / V.M. Zaporozhan, N.M. Rozhkovs'ka, O.V. Shevchuk // Pediatrija, akusherstvo, ginekologija. – 2006. – № 6. – S. 119–121.

3. Shperling N.V. Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie taktiki vedeniya bol'nyh s papillomavirusnoy infekciej genitalij / N.V. Shperling, A.V. Zuev, A.I. Vengerovskij, I.A. Shperling // Klin. dermatologija i venerologija. – 2008. – № 5. – S. 22–25.
4. Mavrov I.I. Osnovy diagnostiki i lechenija v dermatologii i venerologii / I.I. Mavrov, L.A. Bolotnaja, I.M. Serbina. – Har'kov.: Fakt, 2007. – 792 s.
5. Nagornyj A.E. Sovremennaja terapija papillomavirusnoj infekcii polovyh organov u muzhchin i zhenshin / A.E. Nagornyj, E.Ju. Gurzhenko // Reproaktiv. zdorov'e zhenshiny. – 2008. – № 5. – S. 194–197.
6. Sterling J.C. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014 / J.C. Sterling, S. Gibbs, S.S. Haque Hussain [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2014. – № 171 (4). – P. 696–712.
7. Brown A.J. Uncircumcised men at risk for HPV infection of glans penis / A. J. Brown // J.Infect.Dis. – 2008. – № 197. – P. 783–784.
8. Malejczyk M. Circulating soluble tumour necrosis factor receptors in patients with epidermodysplasia verruciformis as compared to patients with cutaneous tumours in the general population / M. Malejczyk, J. Jozwiak, S. Jablonska [et al.] // Oncol. Rep. – 2005. – Vol.13, № 1. – P. 151–155.
9. Vexiau D. Efficacite et tolerance de l'imiquimod crème 5% dans le traitement des condyloles acuminées externes: resultants d'un suivi a 6 mois / D.Vexiau, D.Decuyperre, D.Moyse [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2005. – Vol. 132. – P. 845–851.
10. Garland S.M. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts – results on an open-label, multicentre phase IIIB trial / S.M. Garland, J.W. Sellors, A. Wikstrom [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2001. – Vol. 12. – P. 722–729.
11. Aubin F. Infection a papillomavirus humains / F.Aubin, J.-L.Pretet, C.Mougin [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol. 134. – P. 94–99.
12. Krogh G. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts / G.Krogh // Sex.Transm.Inf. – 2000. – Vol. 76. – P. 162–168.
13. Struijk L. Markers of cutaneous humanpapillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma / L. Struijk, L. Hall, E. Meijden [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2006. – Vol.15, № 3. – P. 529–535.
14. Hober D. Mecanismes de l'activite antivirale indirecte de l'imiquimod / D. Hober, L. Ajram, W. Chehadeh [et al.] // Ann. Biol.Clinique. – 2005. – Vol. 63, № 2. – P. 155–162.
15. Meykadeh N. Topical immunomodulators in dermatology / N. Meykaden, U.R. Hengge // Hautarzt. – 2003. – Vol.54, № 7. – P. 641–661.
16. Fenton K.F. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital Chlamidia trachomatis infection / K.F. Fenton, C. Korovessis, A.M. Johnson [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol.358. – P. 1851–1854.
17. Snoeck R. Papillomavirus and treatment / R. Snoeck // Antiviral. Res. – 2006. – № 71. – P. 181–191.

Реферат

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИМИКВИМОДА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОКОНЕЧНЫХ КОНДИЛОМ

Щербак Ю.В.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, остроконечные кондиломы, лечение, модификатор иммунного ответа, наружное средство Имиквимод 5% крем.

В статье представлены данные исследования применения средства наружной терапии - модификатора иммунного ответа имиквимод в терапии остроконечных кондилом у пациентов с ВИЧ-положительным статусом. Результаты проведенного исследования доказывают высокую терапевтическую эффективность применения крема, содержащего имиквимод 5%, при лечении наружных аногенитальных кондилом как у мужчин, так и у женщин. Имиквимод-крем в качестве монотерапии эффективнее абляционных методов лечения. Это проявляется в значительном проценте случаев в отсутствии рецидивов остроконечных кондилом аногенитальной локализации, уменьшении частоты рецидивирования, количества элементов, в увеличении межрецидивного периода после успешно проведенного лечения. Также Имиквимод-крем может применяться пациентом самостоятельно, с прохождением периодического контроля эффективности лечения врачом и отсутствия побочных явлений.

Summary

EFFECTIVENESS OF IMIQUIMOD APPLICATION IN THERAPY OF POINTED CONDYLOMAS

Shcherbakova Yu.V.

Key words: human papilloma virus, pointed condyloma, immune response modifier, topical agent imiquimod 5% cream.

This article describes the data on applying an immune response modifier Imiquimod as a topical agent in the therapy of pointed condylomas in HIV-positive patients. The results of the study show high therapeutic efficacy of application of a cream containing 5% of imiquimod in both males and females. Imiquimod cream as monotherapy is more effective than ablative methods of therapy. This is reflected by significant percentage of cases when the recurrence of pointed condylomas of genital localization was not registered, by the reduced frequency of their recurrence and by increased interrecurrent period following successful treatment. Imiquimod cream can also be used by the patients as a self-treatment remedy, with the periodic monitoring of the effectiveness of treatment by the doctors in case of the absence of side effects.

УДК [616.71-007.234+616.12/14-008.46]:615

Ярова І.В., Шилкіна Л. М., Іваницький І. В.

КОРЕКЦІЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Для лікарів загальної практики ведення пацієнтів похилого віку є складним завданням через проблему коморбідності і поліпрагмазії. Організм людини – єдина складна багаторівнева біологічна система, тому особливо важливим є вивчення найпоширеніших і соціально значущих захворювань, встановлення патогенетичного зв'язку між ними та пошук препаратів, що впливають одразу на кілька патогенетичних механізмів, характерних для поєднаної патології. Остеопороз та ішемічна хвороба серця – нозології, що часто поєднуються у пацієнтів похилого віку. В науковій літературі показано патогенетичний зв'язок остеопорозу та ішемічної хвороби серця через призму атеросклеротичного процесу та запалення. Останнім часом в медичній науці все частіше розглядають статини, як препарати, що мають ряд плейотропних (додаткових) ефектів, один з яких – вплив на мінеральну щільність кісткової тканини через перехресний з бісфосфонатами механізм блоку ключових ферментів мевалонового шляху. Отримані нами результати дослідження свідчать про паралелізм патогенезу ішемічної хвороби серця та остеопорозу, негативний вплив їх коморбідності, а також стабілізаційний вплив розувастатину на мінеральну щільність кісткової тканини та серцево-судинну систему.

Ключові слова: остеопороз, кардіоваскулярні захворювання, сфігмометрія, денситометрія, розувастатин.

Для лікарів загальної практики ведення пацієнтів похилого віку є складним завданням через проблему коморбідності і поліпрагмазії. На сьогоднішній день смертність від хвороб системи кровообігу в Україні значно перевищує середньоєвропейські показники [2,5]. Поряд з кардіоваскулярною патологією серед захворювань виділяється остеопороз (ОП), соціальна значимість якого зумовлена нетравматичними переломами хребта й трубчатих кісток, що є суттєвим фактором інвалідності й смертності серед осіб літнього віку [3]. За даними Всесвітньої Організації Здоров'я (ВОЗ) – число хворих на остеопороз жінок у світі складає 200 млн. Проф. Поворознюк В.В. наводить дані власних досліджень по Україні – 3 млн. 500 тис. або 11,8% від всього жіночого населення [4].

Останнім часом в медичній науці все частіше розглядають статини, як препарати, що мають ряд плейотропних ефектів, один з яких – вплив на мінеральну щільність кісткової тканини через перехресний з бісфосфонатами механізм блоку ключових ферментів мевалонового шляху.

З позицій сучасної медицини видається вкрай важливим виявлення спільних патогенетичних механізмів та певних зв'язків між різними захворюваннями та пошук препаратів, що впливають на декілька нозологій одночасно [1,4].

Мета дослідження

Підвищення ефективності діагностики і лікування остеопорозу у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС) з урахуванням особливостей їх коморбідності і єдності патогенезу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводилося в 2 етапи. На першому етапі було набрано 50 пацієнтів, що хворіють на ІХС та, за даними проведеного анкетування, мають підвищений ризик щодо ОП чи остеопенії. Після денситометричного обстежен-

ня хворих було розділено на дві групи. До першої групи увійшло 20 пацієнтів (40%), хворих на ІХС, друга група - 30 пацієнтів (70%) з ІХС, поєднаною з ОП чи остеопенією.

На другому етапі ми розділили пацієнтів II групи на дві підгрупи – по 15 хворих. В подальшому пацієнти II а підгрупи приймали розувастатин 10 мг 1 раз на добу і кальцеїн по 1 таб 2 рази на добу протягом 6 міс. Пацієнти II в підгрупі приймали кальцеїн по 1 таб. 2 рази на добу протягом 6 міс. По закінченні 6 міс. лікування ми повторно обстежили пацієнтів цих двох груп.

Серед пацієнтів проводили анкетування щодо визначення ризику розвитку остеопорозу, виконували сфігмометрію, вимірювання товщини тканинного комплексу інтима-медіа (ТКІМ) методом ультразвукового дослідження (УЗД), денситометрію та визначали показники ліпідограми. Достовірність різниці отриманих результатів оцінювали з використанням критерію Ст'юдента

Результати та їх обговорення

Результати I етапу дослідження. Одне з завдань дослідження - проведення порівняльної оцінки лабораторних та інструментальних показників у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією та хворих з кардіоваскулярною патологією, поєднаною з первинним остеопорозом.

Аналізуючи отримані дані, можемо сказати, що патологічні зміни в ліпідограмі були виявлені практично у всіх пацієнтів обох груп. Встановлено, що пацієнти з ознаками ОП та ІХС порівняно з пацієнтами з ІХС мали достовірно підвищений рівень загального холестерину (ЗХ) – $6,6 \pm 0,22$ і $6,1 \pm 0,15$ ммоль/л., ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – $3,3 \pm 0,14$ і $2,9 \pm 0,12$ ммоль/л. та індекс аугментації (ІА) – $+10,4 \pm 0,55\%$ і $+8,7 \pm 0,55\%$ ($p < 0,05$), також дещо знижений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПВЩ) – $0,82 \pm 0,04$ і $0,87 \pm 0,035$, підвищений рівень тригліцеридів (ТГ)

– $1,9 \pm 0,075$ і $1,84 \pm 0,05$, товщини ТКІМ – $1,6 \pm 0,09$ і $1,48 \pm 0,085$ мм., швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) – $16,1 \pm 0,85$ і $15,3 \pm 0,78$ м/с. ($p > 0,05$). Результати представлені в табл.1.

Отримані результати можна пояснити тим, що у пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) частіше спостерігається підвищення рівнів ліпідів, розвивається більш тяжкий коронарний атеросклероз, істотно

підвищується ризик інсультів та інфаркту міокарда. Кожне зниження МЩКТ проксимального відділу променевої кістки на 1 стандартне відхилення від норми згідно даних літератури збільшує ризик передчасної смерті, не пов'язаної з преломами кісток, особливо смерті від інсульту, на 40% у наступні 2 роки. Ці дані вказують на спільні патогенетичні ланки у розвитку ОП та атеросклерозу, як основної причини ІХС [10].

Таблиця 1
Результати I етапу дослідження.

Групи		
Показник	Група I (n=20)	Група II (n=30)
ЗХ (ммоль/л)	$6,1 \pm 0,15$	$6,6 \pm 0,16^*$
ЛПНЩ (ммоль/л)	$2,9 \pm 0,12$	$3,3 \pm 0,14^*$
ЛПВЩ (ммоль/л)	$0,87 \pm 0,035$	$0,82 \pm 0,04$
ТГ (ммоль/л)	$1,84 \pm 0,05$	$1,9 \pm 0,075$
ТКІМ (мм)	$1,48 \pm 0,085$	$1,6 \pm 0,09$
ІА (%)	$8,7 \pm 0,55$	$10,4 \pm 0,55^*$
ШППХ (м/с)	$15,3 \pm 0,78$	$16,1 \pm 0,85$

- $p < 0,05$ у порівнянні з групою 1

Принципово важливим є той факт, що одні і ті ж окисновані ліпіди (ЛПНЩ), які ініціюють атеросклероз, індукують також мінералізацію і диференціацію остеобластів в стінці артерій. Окрім того, ЛПНЩ індукують експресію клітинами судинного ендотелію моноцитарного хемотаксичного фактора і макрофагального колонієстимулюючого фактора, які в свою чергу є стимуляторами диференціювання і дозрівання остеокластів. Таким чином, ЛПНЩ потенційно можуть стимулювати опосередковану остеобластами резорбцію кісткової тканини і розвиток остеопорозу та водночас сприяти ектопічній кальцифікації судинної стінки [8,10].

Інше завдання дослідження – оцінка впливу статинів на стан серцево-судинної та кісткової систем у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією у поєднанні з первинним остеопорозом. Ми використали розувастатин, як представник гідрофільних статинів. Його гідрофільні властивості попереджують негативний вплив на внутрішньоклітинні процеси, втручання у функцію протеїну-2 резистентності до препаратів, інтегрального мембранного протеїну, який виражений у м'язах. Таким чином, обираючи розувастатин, ми виходили з позицій безпеки застосування, потужного гіполіпідемічного ефекту та здатності цього препарату сприяти регресії атеросклеротичних бляшок, тим самим покращуючи стан судин [7,11].

Результати II етапу дослідження. Пацієнти, що приймали препарат кальцію та статин порівняно з пацієнтами, що приймали лише кальцій мають достовірно кращі показники ліпідограми: ЗХ $5,30 \pm 0,23$ ммоль/л і $6,65 \pm 0,19$ ммоль/л. ($p < 0,001$), ЛПНЩ – $2,75 \pm 0,13$ ммоль/л і $3,47 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,01$); показники сфінгометрії: ІА – $+9,80 \pm 0,50$ % і $+11,60 \pm 0,55$ %, ($p < 0,05$) відповідно. У цій групі показник стану судинної стінки був кращим: ТКІМ – $1,58 \pm 0,09$ мм та $1,75 \pm 0,07$ мм. ($p < 0,05$) відповідно. Можемо говорити про пото-

щення судинної стінки у групі, що приймала лише кальцій, порівняно з результатами пацієнтів до початку лікування цієї ж групи – $1,60 \pm 0,09$ мм та $1,75 \pm 0,07$ мм, ($p < 0,05$), що є несприятливим. Очевидним є і позитивний вплив розувастатину на кісткову тканину, а саме стабілізацію МЩКТ відносно початкового його значення. Т – критерій груп після лікування: $2,55 \pm 0,06$ в групі, що приймала кальцій та статин і $2,70 \pm 0,07$ в групі, що приймала кальцій ($p < 0,05$), що свідчить про недостатній ефект препаратів кальцію і погіршення стану МЩКТ.

Отримані дані не суперечать даним інших авторів, оскільки статини, інгібують 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу) – ключовий фермент мевалонового шляху синтезу холестеролу. ГМГ-КоА перетворюється на мевалонат, який активує три наступних фосфорилування: гераніл-, фарнезил- і геранілгеранілпірофосфат. Останні молекули – ізопrenoїди – необхідні для здійснення процесу прениляції – білкової модифікації мономерних (малих) гуанозинтрифосфатаз (ГТФаз), які виконують ряд важливих функцій чим пояснюється велика кількість плейотропних ефектів статинів [1,6].

Відомо, що азотовмісні бісфосфонати блокують фермент фарнезилпірофосфатсинтетази мевалонного шляху утворення холестеролу, описаного вище. Це призводить до порушення функції регуляторних білків, процесів прениляції білків в остеокластах і їх апоптозу. Таким чином, і бісфосфонати, і статини зумовлюють апоптоз остеокластів, а відтак, знижують резорбтивну активність кістки і відновлюють рівновагу між процесами резорбції й остеосинтезу. Такий подвійний ефект статинів може виявитися особливо цінним насамперед у пацієнтів літнього віку, в яких остеопороз і серцево-судинна патологія нерозривно пов'язані і часто постає питання поліпрагмації [3,11,13].

Висновки

1. Пацієнти з ІХС у поєднанні з ОП порівняно з пацієнтами з ІХС мають гірші показники ліпідного профілю, ТКІМ та по сфигмометричним показникам, що свідчить про паралелізм патогенезу ІХС та ОП і негативний вплив їх коморбідності.

2. Пацієнти, що приймали статин мали кращі показники ліпідного профілю, ТКІМ, сфигмометричних та денситометричних показників, що свідчить про його позитивний вплив на кісткову систему, а саме, стабілізацію МЩКТ, та серцево – судинну систему у пацієнтів з коморбідною патологією: ІХС та ОП.

Література

1. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов / Д.М. Аронов // Кардиология, - 2008. - Т.48, - №8. - С.60-68.
2. Барна О.М. Патологические и клинические параллели ИХС та остеопороза / О. М. Барна, Н. І. Ярема, А. Я. Базилевич // Ліки України. - 2009. - №3. - С.43-46.
3. Бова А.А. Влияние статинов на костный метаболизм / А.А. Бова // Журнал медицинские новости. - 2009. - №11. - С. 7-9.
4. Головач І.Ю. Патогенетичні основи плейотропних ефектів статинів і бісфосфонатів щодо впливу на кісткову тканину / Головач І. Ю. // Рациональная Фармакотерапия. - 2012. - № 2. - С. 33- 37.
5. Ершова О.Б. Патогенетическая связь сердечно-сосудистой патологии и остеопороза / О.Б. Ершова, А.В. Назарова, К.Ю. Белова // Остеопороз и остеопатии. - 2009. - № 2. - С. 21-27.
6. Ждан В.М. Плейотропні ефекти статинів: аспекти застосування у пацієнтів з остеоартритом та метаболічним синдромом / В.М. Ждан, М.В. Ткаченко, О. Ф. Гопко // актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник української медичної стоматологічної академії. - 2012. - Т.12, №1/2. - С.98-101.
7. Затеїшиков Д.А. Особенности применения розувастатина в клинической практике / Д.А. Затеїшиков // Кардиология. - 2012. - Т.52, №11. - С.80-85.
8. Мацькевич В.М. Причинно-наслідкові зв'язки між атеросклерозом і остеопорозом / В.М. Мацькевич [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. - 2012. - №1. - С.101.
9. Нішкунмай О.І. Порівняльна характеристика ефективності впливу статинів та препаратів кальцію і вітаміну D на стан ліпідного обміну, цитокінового профілю, функцію ендотелію та рівень остеопротегерину в жінок з ішемічною хворобою серця та системним остеопорозом у пост менопаузі / О.І. Нішкунмай // Кровообіг та гемостаз. - 2010. - №1/2. - С.83-90.
10. Сагаловски С. Патологическое единство клеточно-молекулярных механизмов развития остеопороза и атеросклероза сосудов / С. Сагаловски, Т. Рихтер // Международный медицинский журнал. - 2012. - №4. - С. 71 – 78.
11. Янковская Л.В. http://irbis.grsmu.by:8080/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=JOUR1&P21DBN=JOUR1&S21STN=1&S21REF=1&S21FMT=fullweb&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=M=&S21STR=1 Взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии с остеопорозом и влияние длительной терапии кардиологическими препаратами на костную ткань / Л.В. Янковская // Кардиология в Беларуси : научно-практический журнал. - 2010. - № 4. - С. 146-154.
12. Collard C.D. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury / C.D. Collard, S.

Gelman // Anesthesiology. - 2001. - Vol. 94, № 6. - P. 1133-1138.

13. Dormuth C.R. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases / C.R. Dormuth, K.B. Filion, J.M. Paterson [et. al] // BMJ. - 2014. - Vol. 348. g3244. - 9 p.
14. Hou W. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / W. Hou, J. Lu, V. Perkovic et al. // Eur. Heart. J. - 2013. - Vol. 34. - P. 1807-1817.

References

1. Aronov D.M. Pleiotropic effects of statins / D.M. Aronov // Kardiologija, - 2008. - T.48, - №8. - S.60-68.
2. Barna O.M. Pathophysiological and clinical parallels of IHD and osteoporosis / O. M. Barna, N. I. Jarema, A. Ja. Bazilevich // Liki Ukraini. - 2009. - №3. - S.43-46.
3. Bova A.A. Vliyanie statinov na kostnyj metabolizm / A.A. Bova // Zhurnal medicinskie novosti. - 2009. - №11. - S. 7-9.
4. Golovach I.Yu. Patogeneticheskiye osnovy pleiotropnykh effektiv statinov i bisfosfonatov shhodo vplivu na kistkovuyu tkaniu / Golovach I. Yu. // Ratsional'naya Farmakoterapiya. - 2012. - № 2. - S. 33- 37.
5. Ershova O.B. Patogeneticheskaya svyaz' serdечно-sosudistoy patologii i osteoporoz / O.B. Ershova, A.V. Nazarova, K.Yu. Belova // Osteoporoz i osteopatii. - 2009. - № 2. - S. 21-27.
6. Zhdan V.M. Pleiotropni efekti statinov: aspekty zastosuвання u pacientiv z osteoartritom ta metabolichnim sindromom / V.M. Zhdan, M.V. Tkachenko, O. F. Gopko // aktual'ni problemi suchasnoyi medicini. Visnik ukrains'koї medichnoї stomatologichnoї akademii. - 2012. - T.12, №1/2. - S.98-101.
7. Zateyshnikov D.A. Osobennosti primeneniya rozuvastatina v klinicheskoy praktike / D.A. Zateyshnikov // Kardiologiya. - 2012. - T.52, №11. - S.80-85.
8. Mac'kevich V.M. Prichinno-nasledkoviy svyazki mizh aterosklerozom i osteoporozom / V.M. Mac'kevich [ta in.] // Promeneva diagnostika, promeneva terapiya. - 2012. - №1. - S.101.
9. Nishkumaj O.I. Porivnjal'na charakteristika effektivnosti vplivu statinov ta preparativ kal'ciu i vitaminu D na stan lipidnogo obminu, citokinovogo profilju, funkciu endoteliju ta riven' osteoprotegerinu v zhinkov z ishemichnoju hворобоju serca ta sistemnim osteoporozom u post menopauzi / O.I. Nishkumaj // Krovoobig ta gemostaz. - 2010. - №1/2. - S.83-90.
10. Sagalovski S. Patofiziologicheskoe edinstvo kletочно-molekuljarnykh mehanizmov razvitiya osteoporoz i ateroskleroz s osudov / S. Sagalovski, T. Rihter // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. - 2012. - №4. - S. 71 – 78.
11. Jankovskaja L.V. http://irbis.grsmu.by:8080/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=JOUR1&P21DBN=JOUR1&S21STN=1&S21REF=1&S21FMT=fullweb&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=M=&S21STR=1 Vzaимосвязи сердечно-сосудистой патологии s osteoporozom i vliyanie dlitel'noj terapii kardiologicheskimi preparatami na kostnuju tkan' / L.V. Jankovskaja // Kardiologiya v Belarusi : nauchno-prakticheskij zhurnal. - 2010. - № 4. - S. 146-154.
12. Collard C.D. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury / C.D. Collard, S. Gelman // Anesthesiology. - 2001. - Vol. 94, № 6. - P. 1133-1138.
13. Dormuth C.R. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases / C.R. Dormuth, K.B. Filion, J.M. Paterson [et. al] // BMJ. - 2014. - Vol. 348. g3244. - 9 p.
14. Hou W. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / W. Hou, J. Lu, V. Perkovic et al. // Eur. Heart. J. - 2013. - Vol. 34. - P. 1807-1817.

Реферат

КОРЕКЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Яровая И.В., Шилкина Л. М., Иваницкий И. В.

Ключевые слова: остеопороз, кардиоваскулярные заболевания, сфигмометрия, денситометрия, розувастатин.

Для врачей общей практики ведение пациентов пожилого возраста является сложной задачей из-за проблем коморбидности и полипрагмазии. Организм человека – единая сложная многоуровневая биологическая система, поэтому особенно важным является изучение наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, установление патогенетической связи между ними и поиск препаратов, влияющих сразу на несколько патогенетических механизмов, характерных для сочетанной патологии. Остеопороз и ишемическая болезнь сердца – нозологии, которые часто сочетаются у пациентов пожилого возраста. В научной литературе показано патогенетическую связь остеопороза и ишемической болезни сердца через призму атеросклеротического процесса и воспаления. В последнее время в медицинской науке все чаще рассматривают статины как препараты, имеющие ряд плейот-

ропных эффектов, один из которых - влияние на минеральную плотность костной ткани через перекрестный с бисфосфонатами механизм блока ключевых ферментов мевалонового пути. Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о параллелизме патогенеза ишемической болезни сердца и остеопороза, негативном влиянии их коморбидности, а также о стабилизационном влиянии розувастатина на минеральную плотность костной ткани и сердечно-сосудистую систему.

Summary

CORRECTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH PRIMARY OSTEOPOROSIS

Yarovaya I.V., Shylkina L.M., Ivanitskiy I.V.

Key words: osteoporosis, cardiovascular disease, sphigmometry, densitometry, rosuvastatinum.

Managing the elderly patients is known as far from being simple for GPs due to the problem of comorbidity and polypharmacy. Human body is a multi-complex biological system, so it is particularly important to study the most widespread and socially significant diseases and to establish pathogenetic links between them as well as to search therapeutic agent which could affect on some pathogenic mechanisms specific to comorbidity. Osteoporosis and coronary heart disease are comorbid conditions which are often seen in elderly patients. The relevant literature shows the pathogenetic link between osteoporosis and coronary heart disease in the light of atherosclerotic process and inflammation. Recently medical science has been increasingly regarding statins as agents producing a number of pleiotropic effects, one of which is the effect on bone mineral density through the cross biphosphonates mechanism blocking mevalonat pass way for key enzymes. Our results indicate overlap pathogenesis of coronary heart disease and osteoporosis as well as the negative impact of comorbidity, and stabilizing effect of rosuvastatinum on bone mineral density and cardiovascular system.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616.314.17-092.9:615.916'175

Богданов О.В., Костенко В.О.

ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У експерименті на 40 білих щурах досліджено стан вільнорадикальних процесів та антиоксидантного захисту у м'яких тканинах пародонта за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію. Виявлено, що ізольоване введення цих речовин протягом 30 діб супроводжується збільшенням у тканинах пародонта продукції супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними (мікросомальним і NOS) і НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ), активацією пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) на тлі зниження антиоксидантного потенціалу, але без істотних змін вироблення супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів і концентрації пероксинітриту. Поєднана дія нітрату та фториду натрію протягом 30 діб потенціює в тканинах пародонта продукцію супероксидного аніон-радикала НАДФН- і НАДН-залежними ЕТЛ, а також НАДФН-оксидазою лейкоцитів, ПОЛ, збільшує утворення високотоксичного пероксинітриту, знижує активність каталази.

Ключові слова: нітрати, фториди, пародонт, супероксидний аніон-радикал, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, оксид азоту, пероксинітрит.

Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941).

Значною екологічною та медико-біологічною проблемою у аграрно-промислових регіонах України є комбінована дія на організм людини та тварин неорганічних нітросполук та фторидів, що супроводжується випадками нітратно-нітритних інтоксикацій та ендемічного флюорозу [7,9]. Показано, що ізольована дія надлишкової кількості нітратів та фторидів пов'язана з порушеннями метаболізму, функції та структури пародонта [8,14].

Надходження в організм нітратів і нітритів супроводжується утворенням надмірної кількості оксиду азоту (NO) та порушеннями авторегуляції рівня останнього за механізмом негативного зворотного зв'язку («цикл NO») [4,5]. Цьому може сприяти підвищення у тканинах фторид-іонів, здатних пригнічувати конкурентний щодо NO-синтазного аргіназний шлях метаболізму L-аргініну [1, 13], збільшувати активність індуктибельної NO-синтази [6].

Високі концентрації NO здатні ініціювати ланцюгові вільнорадикальні реакції, в ході яких поряд з продовженням і обривом ланцюгів можуть здійснюватися і елементарні реакції розмноження активних центрів [4]. При цьому створюються передумови для утворення інших активних форм нітрогену (пероксинітриту, NO₂, N₂O₃ та ін.), здатних викликати гіпоксичний та вільнорадикальний некробіоз.

Метою роботи було вивчення стану вільнорадикальних процесів та антиоксидантного за-

хисту у м'яких тканинах пародонта щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 40 білих щурах лінії Вістар масою 180-200 г у таких серіях дослідів: у першій – необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія), у другій – після введення нітрату натрію (200 мг/кг маси тіла) протягом 30 діб; у третій – після введення фториду натрію (10 мг/кг маси тіла) протягом 30 діб; у четвертій – після сукупного введення нітрату натрію (200 мг/кг маси тіла) та фториду натрію (10 мг/кг маси тіла) протягом 30 діб. Евтазію тварин виконували методом дислокації шийних хребців під ефірним наркозом.

Продукцію супероксидного аніон-радикала (САР) у гомогенаті м'яких тканин пародонта досліджували спектрофотометрично при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з індукторами у вигляді НАДН, НАДФН та бактеріальних ліпополісахаридів (пірогенал): оцінювали генерацію САР відповідно НАДФН-залежними (мікросомальним і NO-синтазним) електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ), НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ і НАДФН-оксидазою лейкоцитів [10]. Концентрацію пероксинітриту в гомогенаті визначали спектрофотометрично за поглинанням на довжині хвилі 355 нм.

Рівень ПОЛ у тканинах оцінювали по утворенню в реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з

ТБК-активними сполуками забарвленого триметінового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації [2]. Активність антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю каталази.

Отримані дані піддавали статистичній обробці. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілکا. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували t-критерій Ст'юдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод –

тест Мана-Вітні. Статистичні розрахунки проводили з використанням програм "Microsoft Excel 2007" та "StatisticSoft 6.0".

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження, у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів продукція супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними ЕТЛ (мікосомальним і NOS) складає $20,11 \pm 1,02$ нмоль/г·с, НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ – $22,52 \pm 1,01$ нмоль/г·с, НАДФН-оксидазою лейкоцитів – $1,08 \pm 0,16$ нмоль/г·с (див. табл.). Вміст пероксинітриту при цьому становить $0,95 \pm 0,04$ мкмоль/г. За низької концентрації ця активна сполука виконує функції сигнальної молекули [12].

Таблиця
Показники вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту у тканинах пародонта за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію, нмоль/г·с ($M \pm m$, $n=40$)

Показники	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Введення нітрату натрію	Введення фториду натрію	Посднане введення нітрату та фториду натрію
Продукція САР, нмоль/г·с				
НАДФН-залежними ЕТЛ	$20,11 \pm 1,02$	$28,39 \pm 1,4^*$	$32,39 \pm 1,21^*$	$38,22 \pm 1,21^{**}/***$
НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ	$22,52 \pm 1,01$	$29,87 \pm 0,88^*$	$31,88 \pm 0,96^*$	$38,99 \pm 1,01^{**}/***$
НАДФН-оксидазою лейкоцитів	$1,08 \pm 0,16$	$1,44 \pm 0,09$	$1,48 \pm 0,09$	$1,98 \pm 0,07^{**}/***$
Пероксинітрит, мкмоль/г	$0,95 \pm 0,04$	$1,02 \pm 0,04$	$1,12 \pm 0,08$	$1,31 \pm 0,10^{**}/***$
Концентрація ТБК-реактивних, мкмоль/кг до інкубації	$18,89 \pm 3,49$	$34,33 \pm 2,18^*$	$39,18 \pm 2,20^*$	$45,87 \pm 2,10^{**}/***$
після інкубації	$36,35 \pm 2,75$	$62,6 \pm 1,31^*$	$68,51 \pm 1,51^*$	$76,15 \pm 1,06^{**}/***$
приріст	$17,45 \pm 1,74$	$28,27 \pm 3,20^*$	$29,33 \pm 2,10^*$	$30,29 \pm 2,74^*$
Каталаза, мкат/г	$0,28 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,03^*$	$0,15 \pm 0,02^{**}/***$

Введення нітрату натрію протягом 30 діб збільшує вироблення САР у тканинах пародонта НАДФН-залежними ЕТЛ (мікосомальним і NOS) – до $28,39 \pm 1,4$ нмоль/г·с (на 41,2%, $p < 0,01$), НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ – до $29,87 \pm 0,88$ нмоль/г·с (на 32,6%, $p < 0,001$).

Внесення фториду натрію протягом 30 діб також підвищує продукцію САР у тканинах пародонта НАДФН-залежними ЕТЛ (мікосомальним і NOS) – до $32,39 \pm 1,21$ нмоль/г·с (на 61,1%, $p < 0,001$), НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ – до $31,88 \pm 0,96$ нмоль/г·с (на 41,6%, $p < 0,001$).

У той же час при ізольованому застосуванні нітрату та фториду натрію генерація НАДФН-оксидазою лейкоцитів та вміст пероксинітриту в тканинах пародонта суттєво не змінюється.

За умов поєднаної дії нітрату та фториду натрію генерація САР у тканинах пародонта НАДФН-залежними ЕТЛ збільшується до $38,22 \pm 1,21$ нмоль/г·с, що перевищує на 90,1% ($p < 0,001$) дані інтактної групи, на 34,6% ($p < 0,001$) – результат другої серії, та на 18,0% ($p < 0,01$) – результат третьої серії.

При цьому продукція САР у тканинах пародонта НАДН-залежним ЕТЛ підвищується до $38,99 \pm 1,01$ нмоль/г·с, що перевищує на 73,1% ($p < 0,001$) дані інтактної групи, на 30,5% ($p < 0,001$) – результат другої серії, та на 22,3% ($p < 0,001$) – результат третьої серії.

Вироблення САР у тканинах пародонта НАДФН-оксидазою лейкоцитів також збільшується – до $1,98 \pm 0,07$ нмоль/г·с, що перевищує на 83,3% ($p < 0,001$) дані інтактної групи, на 37,5% ($p < 0,01$) – результат другої серії, та на 33,8% ($p < 0,01$) – результат третьої серії.

Таким чином, поєднане введення нітрату та фториду натрію потенцією продукцію САР НАДФН-залежними ЕТЛ (мікосомальним і NOS), НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ та НАДФН-оксидазою лейкоцитів. Це створює передумови для утворення токсичної концентрації пероксинітриту. Вміст пероксинітриту за цих умов достовірно збільшується – до $1,31 \pm 0,10$ мкмоль/г, що на 37,9% ($p < 0,02$) перевищує дані інтактної групи, та на 28,4% ($p < 0,05$) – результат другої серії.

Підвищення активних форм кисню та нітрогену закономірно зумовлює активацію неферментативного ПОЛ.

Введення нітрату натрію протягом 30 діб збільшує концентрацію ТБК-активних сполук до та після 1,5-годинної інкубації гомогенату тканин пародонта у залізоаскорбатному буферному розчині – відповідно до $34,33 \pm 2,18$ мкмоль/кг (на 81,7%, $p < 0,01$) та $62,6 \pm 1,31$ мкмоль/кг (на 72,2%, $p < 0,001$). Приріст концентрації ТБК-активних речовин за час інкубації підвищується – до $28,27 \pm 3,20$ мкмоль/кг (на 62,0%, $p < 0,02$), що вказує на зменшення антиоксидантного потенціалу

в тканинах пародонта. Проте активність АО ферменту – каталази – достовірно не змінюється.

Внесення фториду натрію протягом 30 діб підвищує вміст ТБК-реактивних до та після 1,5-годинної інкубації гомогенату тканин пародонта у залізоаскорбатному буферному розчині – відповідно до $39,18 \pm 2,20$ мкмоль/кг (у 2,1 рази, $p < 0,01$) та $68,51 \pm 1,51$ мкмоль/кг (на 88,5%, $p < 0,001$). Приріст концентрації ТБК-активних речовин за час інкубації підвищується – до $29,33 \pm 2,10$ мкмоль/кг (на 68,1%, $p < 0,01$). Зменшення антиоксидантного потенціалу в тканинах пародонта, за цих умов, підтверджується зниженням у тканинах пародонта активності каталази – з $0,28 \pm 0,02$ мкат/г до $0,17 \pm 0,03$ мкат/г, тобто на 39,3% ($p < 0,02$).

Відомо, що каталаза є гемопротеїном, простатичною групою якого є гем, який містить йон III-валентного заліза. При взаємодії з останнім фторид-йони конкурують з киснем за лігандне місце, внаслідок чого активність каталази знижується [11].

За умов поєднаної дії нітрату та фториду натрію концентрація ТБК-активних сполук до 1,5-годинної інкубації гомогенату тканин пародонта збільшується – до $45,87 \pm 2,10$ мкмоль/кг, що перевищує у 2,4 рази ($p < 0,001$) дані інтактної групи, на 33,6% ($p < 0,01$) – результат другої серії.

При цьому, концентрація ТБК-реактивних після 1,5-годинної інкубації гомогенату тканин пародонта підвищується – до $76,15 \pm 1,06$ мкмоль/кг, що перевищує у 2,1 рази ($p < 0,001$) дані інтактної групи, на 21,6% ($p < 0,001$) – результат другої серії, на 11,2% ($p < 0,01$) – результат третьої серії. Приріст концентрації ТБК-активних речовин за час інкубації збільшується – до $30,29 \pm 2,74$ (на 73,6%, $p < 0,01$), проте достовірно не відрізняється від даних другої та третьої серій. Проте активність каталази знижується – до $0,15 \pm 0,02$ мкат/г, що поступається на 46,4% ($p < 0,01$) даним інтактної групи, на 42,3% ($p < 0,05$) – результату другої серії.

Висновки

1. Ізольоване введення нітрату та фториду натрію протягом 30 діб супроводжується збільшенням у м'яких тканинах пародонта продукції супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними (мікросомальним і NOS) і НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ, активацією пероксидного окиснення ліпідів на тлі зниження антиоксидантного потенціалу, але без істотних змін генерації супероксиду НАДФН-оксидазою лейкоцитів та концентрації пероксинітриту.

2. Поєднана дія нітрату та фториду натрію протягом 30 діб потенціює у м'яких тканинах пародонта продукцію супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними ЕТЛ (мікросомальним і NOS), НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ, пероксидне окиснення ліпідів, збільшує вироблення супероксиду НАДФН-оксидазою лейкоцитів, утворення високотоксичного пероксинітриту, знижує активність каталази.

Література

1. Геворкян М.Л. Строение активного центра печеночной аргиназы млекопитающих. II. Субстраты и ингибиторы / М.Л. Геворкян, М.А. Давтян // Биол. журн. Армении. – 2008. – №4. – С. 16-26.
2. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В.Беркало, О.В.Бобович, Н.О.Боброва та ін.] ; за ред. І.П.Кайдасева. – Полтава, 2003. – 320 с.
3. Костенко В.О. Механізми ауторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, О.В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 150-154.
4. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В.П. Реутов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 35-41.
5. Реутов В.П. Цикл оксида азота как механизм стабилизации содержания NO и продуктов его превращения в организме млекопитающих / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, А.И. Гоженко [и др.] // Актуал. пробл. трансп. мед. – 2008. – № 1 (11). – С. 22-28.
6. Стасюк О. А. Зміни окиснювального метаболізму у слинних залозах щурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію / О.А. Стасюк, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2012. – Т. 12, №4. – С. 167-171.
7. Тригуб В.І. Закономірності поширення фтору у навколишньому середовищі / В.І. Тригуб // Геополітика і екогеодинаміка регіонів. – 2014. – Т. 10, №1. – С. 231-238.
8. Фартушна А.М. NO-залежні зміни окиснювального метаболізму у тканинах ясен білих щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію / А.М. Фартушна, В.О. Костенко // Проблеми екології та медицини. – 2012. – Т. 16, № 3-4. – С. 48-51.
9. Фесенко О.Г. Характеристика нітратного забруднення поверхневих і підземних вод Полтавського регіону / О.Г. Фесенко // Вісн. Полтавської державної аграрної академії. – 2014. – № 1. – С. 121-124.
10. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом / О.И. Цебржинский // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2002. – Т. 2, №1. – С. 96-97.
11. Barbier O. Molecular mechanisms of fluoride toxicity / O. Barbier, L. Arreola-Mendoza, L.M. Del Razo // Chem Biol Interact. – 2010. – V. 188. – P. 319-333.
12. Szabo S. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics / C. Szabo, H. Ischiropoulos, R. Radi // Nature Reviews. – 2007. – V. 6. – P. 662-680.
13. Tormanen C.D. Substrate inhibition of rat liver and kidney arginase with fluoride / C.D. Tormanen // J Inorg Biochem. – 2003. – V. 93, №3-4. – P. 243-246.
14. Vandana K.L. Assessment of periodontal status in dental fluorosis subjects using community periodontal index of treatment needs / K.L. Vandana, M.S. Reddy // Indian J Dent Res. – 2007. – V.18, №2. – P. 67-71.

References

1. Hevorkyan M.L. Stroenye aktivnoho tsentra pechenochnoy arhynazy mlekopytayushchykh. II. Substraty y ynyhytory / M.L. Hevorkyan, M.A. Davtyan // Byoloh. zhurn. Armenyy. – 2008. – №4. – S. 16-26.
2. Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni / [L.V.Berkalo, O.V.Bobovych, N.O.Bobrova ta in.] ; za red. I.P.Kaydasheva. – Poltava, 2003. – 320 s.
3. Kostenko V.O. Mekhanizmy avtorehulyatsiyi utvorenniya oksydu azotu v orhanizmi ssavtsiv ta yikh porushennya pry rozvytku patolohichnykh protsesiv / V.O. Kostenko, N.V. Solovyova, O.V. Kovalenko [ta in.] // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn. Ukrayins'koyi med. stomatol. akademiyi. – 2011. – T. 11, № 3. – S. 150-154.
4. Reutov V.P. Medyko-byolohycheskye aspekty tsyklov oksyda azota y superoksydnogo anyon-radykala / V.P. Reutov // Vestn. RAMN. – 2000. – № 4. – S. 35-41.
5. Reutov V.P. Tsykl oksyda azota kak mekhanyzm stablyzatsyyi soderzhannya NO y produktov eho prevrashcheniya v orhanyzme mlekopytayushchykh / V.P. Reutov, E.H. Sorokyna, A.Y. Hozhenko [y dr.] // Aktual. probl. transp. med. – 2008. – № 1 (11). – S. 22-28.
6. Stasyuk O. A. Zminy oksyduval'noho metabolizmu u slynykh zalozakh shchuriv za umov spil'noho nadlyshkovoho nadkhodzhennya nitratu ta ftorydu natriyu / O.A. Stasyuk, V.O. Kostenko // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn. Ukrayins'koyi med. stomatol. akademiyi. – 2012. – T.12, №4. – S. 167-171.
7. Tryhub V.I. Zakonomirnosti poshyrennya floru u navkolyshn'omu seredovyshchi / V.I. Tryhub // Heopolytika y ekoheodynamika rehionov. – 2014. – T. 10, №1. – S. 231-238.

8. Fartushna A.M. NO-zalezni zminy oksynyval'noho metabolizmu u tkanyakh yasen bilykh shchuriv za umov khronichnoyi intoksykatsiyi nitratom natriyu / A.M. Fartushna, V.O. Kostenko // Problemy ekolohiyi ta medytsyny. – 2012. – T. 16, № 3-4. – S. 48-51.
9. Fesenko O.H. Kharakterystyka nitratnoho zabrudnennya poverkhnelykh i pidzemnykh vod Poltavskoho rehionu / O.H. Fesenko // Visn. Poltavskoyi derzhavnoyi ahrarynoyi akademiyi. – 2014. – № 1. – S. 121-124.
10. Tsebrzhynskyy O.Y. Dyfferentsyrovannoe spektrofotometrycheskoe opredelenye produktsyy superoksyda v tkanyakh NST-testom / O.Y. Tsebrzhynskyy // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn. Ukrayins'koyi med. stomatol. akademiyi. – 2002. – T. 2, №1. – С. 96-97.
11. Barbier O. Molecular mechanisms of fluoride toxicity / O. Barbier, L. Arreola-Mendoza, L.M. Del Razo // Chem Biol Interact. – 2010. – V. 188. – P. 319-333.
12. Szabó S. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics / C. Szabó, H. Ischiropoulos, R. Radi // Nature Reviews. – 2007. – V. 6. – P. 662-680.
13. Tormanen C.D. Substrate inhibition of rat liver and kidney arginase with fluoride / C.D. Tormanen // J Inorg Biochem. – 2003. – V. 93, №3-4. – P. 243-246.
14. Vandana K.L. Assessment of periodontal status in dental fluorosis subjects using community periodontal index of treatment needs / K.L. Vandana, M.S. Reddy // Indian J Dent Res. – 2007. – V.18, №2. – P. 67-71.

Реферат

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА КРЫС В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ИЗБЫТОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ НИТРАТА И ФТОРИДА НАТРИЯ

Богданов А.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: нитраты, фториды, пародонт, супероксидный анион-радикал, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система, оксид азота, пероксинитрит.

В эксперименте на 40 белых крысах исследовано состояние свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты в мягких тканях пародонта в условиях сочетанного избыточного поступления нитрата и фторида натрия. Выявлено, что изолированное введение этих веществ в течение 30 суток сопровождается увеличением в мягких тканях пародонта продукции супероксидного анион-радикала НАДФН-зависимыми (микросомальной и NO-синтазной) и НАДН-зависимой (митохондриальной) электронно-транспортными цепями (ЭТЦ), активацией пероксидного окисления липидов (ПОЛ) на фоне снижения антиоксидантного потенциала, но без существенных изменений выработки супероксидного анион-радикала НАДФН-оксидазой лейкоцитов и концентрации пероксинитрита. Сочетанное действие нитрата и фторида натрия в течение 30 суток потенцирует продукцию супероксидного анион-радикала НАДФН- и НАДН-зависимыми ЭТЦ, а также НАДФН-оксидазой лейкоцитов, ПОЛ, увеличивает образование высокотоксичного пероксинитрита, снижает активность каталазы.

Summary

FREE RADICAL PROCESSES IN RATS' PERIODONTAL TISSUES UNDER SODIUM NITRATE AND FLUORIDE COMBINED EXCESSIVE INTAKE

Bogdanov O.V., Kostenko V.O.

Key words: nitrates, fluoride, periodontal, superoxide anion radical, lipid peroxidation, antioxidant system, nitric oxide, peroxynitrite.

The state of free-radical processes and antioxidant protection in soft periodontal tissues under sodium nitrate and fluoride combined excessive intake have been studied in experiment on 40 white rats. We have found the isolated administration of these substances for 30 days is accompanied by increased production of superoxide anion radical by NADPH-dependent (microsomal and NO-synthase) and NADH-dependent (mitochondrial) electron transport chains (ETC), activating lipid peroxidation (LPO) with antioxidant potential decreasing in periodontal tissues, but without significant changes in the superoxide anion radical generation by NADPH oxidase of leukocytes and peroxynitrite level. The combined effect of nitrate and sodium fluoride for 30 days potentiates the production of superoxide anion radical by NADPH- and NADH-dependent ETC, as well as NADPH oxidase of leukocytes, lipid peroxidation, increases the formation of highly toxic peroxynitrite, reduces the activity of catalase.

УДК 612.465/.466:616.61-099-092.6

Велика А. Я., Перепелиця О. О.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕФРОПАТІЇ НА ТЛІ СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Метою дослідження було з'ясувати особливості впливу сольового навантаження на екскреторну функцію нирок щурів на тлі сулемової нефропатії. Як показали результати досліджень, сольове навантаження (3%) на фоні сулемової нефропатії призводить до порушення процесів клубочкової фільтрації та канальцевої реабсорбції, що супроводжується підвищенням порівняно з контролем концентраційного індексу ендogenous, концентрації білка в сечі, концентрації калію в сечі, показника екскреції іонів калію, екскреції іонів натрію. Екскреція титрованих кислот та аміаку під час сулемової нефропатії зростає у середньому вдвічі. Зміни функцій нирок реалізуються на рівні канальцевої реабсорбції та активації секреції, не залежать від пошкодження нирок. Реакція нирок на сольове навантаження в залежності від вмісту натрію свідчить про те, що в організмі щурів формуються стійкі пристосувальні реакції, спрямовані на регуляцію гомеостазу.

Ключові слова: сулема, сольове навантаження, фільтрація, реабсорбція, нирки.

Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці) «Стрес-індуковані морфофункціональні та біохімічні зміни структур хроноперіодичної і гепаторенальної систем у ссавців», № державної реєстрації 0114 У 002472.

Вступ

Нирки у людини і тварин є ведучим еферентним органом, який забезпечує підтримання водно-електролітного балансу організму, кислотно-лужного і осмотичного гомеостазу. Вони здатні в широких межах і з високою вибірковістю змінювати інтенсивність екскреції води та іонів, забезпечувати сталість складу рідин внутрішнього середовища. Зменшення інтенсивності реабсорбції, проникності канальцевої стінки для води або посилення клубочкової фільтрації води та розчинених речовин призводить до збільшення сечовиділення [5].

Сталість водно-сольового обміну є обов'язковою умовою нормальної життєдіяльності організму. Після вживання води чи при її надлишку в організмі знижується концентрація розчинних осмотично активних речовин в крові і знижується її осмолальність. Це зменшує активність центральних осморецепторів, що розташовані в області супраоптичного ядра гіпоталаму-са, а також периферійних осморецепторів, які є в печінці, нирці і інших органах, котрі сприяють зниженню секреції антидіуретичного гормону АДГ нейрогіпофізу і збільшенню виділення води ниркою. При обезводненні організму і введенні в судинне русло гіпертонічного розчину NaCl збільшується концентрація осмотично активних речовин в плазмі крові, збуджуються осморецептори, підсилюється секреція, АДГ, зростає всмоктування води в канальцях, зменшується сечовиділення і виділяється осмотично концентрована сеча [9]. Зміни функцій нирок реалізуються на рівні канальцевої реабсорбції та активації секреції, не залежать від пошкодження нирок [2].

З літературних джерел відомо, що розвиток ранньої поліуричної стадії гострої ниркової недостатності через 72 год. після уведення сулеми характеризується активацією реакцій пероксид-

ного окиснення ліпідів із зростанням вмісту дієнових кон'югатів і малонового альдегіду в кірковій речовині нирок. Ця стадія патологічного процесу супроводжується зростанням клубочкової фільтрації і діурезу порівняно з періодом олігурії, але при порівнянні цих показників із контролем відмічалось зниження клубочкової фільтрації і діурезу. Слід зауважити, що підвищення клубочкової фільтрації відмічалось на тлі зростання вазоконстрикторного потенціалу ангіотензину II плазми крові та тромбосану A2 кіркової речовини нирок. У кірковій речовині нирок встановлено розвиток реакцій пошкодження з іонним дисбалансом електролітів, на що вказувало зниження співвідношення вмісту іонів калію до іонів натрію в цій ділянці нирок. Характерний розвиток набряку кіркової речовини нирок, який вірогідно вищий не тільки порівняно з контролем, але і з періодом олігурії. На це вказувало дослідження вмісту сухої речовини в кірковій речовині нирок.

При вивченні екскреторної діяльності нирок у щурів після сольового навантаження показано, що введення натрію хлориду призводить до зростання діурезу порівняно з водним навантаженням. Вивчення екскреторної функції нирок з використанням функціональних навантажень свідчить про те, що через 7 та особливо через 20 діб після моделювання токсичної сулемової нефропатії продовжують виявлятися ознаки пошкодження нирок, які більше виражені через тиждень та дещо зменшуються через три тижні при водному навантаженні, і, навпаки, зростають при сольовому. Головним критерієм у порушенні функціонального стану нирок у віддалені строки слід вважати протеїнурію та зменшення екскреції креатиніну. Отримані дані свідчать, що через 20 діб з боку нирок виявляються значно менші порушення, але головним є те, що клубочкова фільтрація при водному навантаженні сягає рівня нормальних величин, який начебто є показ-

ником одужання щурів. Але судячи з даних при сольовому навантаженні, які вказують на те, що фізіологічно достатній рівень швидкості клубочкової фільтрації у щурів при водному навантаженні підтримується за рахунок включення компенсаторного функціонального резерву. Тобто на цей час має місце реалізація компенсаторних можливостей, що в значній мірі зменшує ступінь порушення функції нирок, і при вивченні в умовах функціонального спокою, що частіше використовується в клінічній та експериментальній практиці, не виявляють ознак порушення з боку нирок.

Доведено, що одним з основних способів активізації функціональних можливостей нирок при токсичних нефропатіях є зростання швидкості клубочкової фільтрації за рахунок включення функціонального ниркового резерву, що є основою фази компенсації і маскує зменшення маси функціональних нефронів та порушення ниркових функцій [3]. Тому актуальним є дослідження екскреторної функції нирок щурів при водному та сольовому навантаженні.

Мета дослідження

З'ясувати особливості впливу сольового навантаження на екскреторну функцію нирок щурів на тлі сулемової нефропатії.

Об'єкт і методи дослідження

1-а група (n=6), контрольна - тварини, які отримували 5% водне навантаження (з розрахунку 5 мл води на 100 г маси тіла тварини);

2-а група (n=6) тварин, яким підшкірно вводили 0,1% розчин сулеми у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини, і через 72 години після інтоксикації отримували 5% водне навантаження;

3-а група (n=6) тварин, яким підшкірно вводили 0,1% розчин сулеми у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини, і через 72 години після інтоксикації отримували 3% сольове навантаження (введення 3% розчину NaCl, з розрахунку 2,56 ммоль Na (59 мг Na) на 100 г маси тіла тварини);

4-а група (n=6) тварин, яким підшкірно вводили 0,1% розчин сулеми, і через 72 години після інтоксикації отримували 0,75% сольове навантаження (введення 0,75% розчину NaCl, з розрахунку 0,65 ммоль Na (14,8 мг Na) на 100 г маси тіла тварини).

Водне та сольове навантаження проводили за 2 години до евтаназії, внутрішньошлунково через металевий зонд. Через 2 год. після навантаження тварин декапітували під легким ефірним наркозом. У момент декапітації збирали кров в охолоджені центрифужні пробірки з гепарином, який використовувався як стабілізатор-антикоагулянт. Кров центрифугували впродовж

20 хв. при 3000 об/хв, відбирали плазму для визначення відповідних показників.

Сечу збирали впродовж 2 годин після навантаження і визначали величину діурезу (мл /2 год /100 г маси тіла).

Для аналізу та оцінки функціонального стану нирок основні показники, що вивчали, об'єднували в групи, які характеризували екскреторну, іонорегулювальну та кислотовидільну функції.

Інтоксикацію тварин сулемою проводили шляхом уведення підшкірно водного розчину меркурію хлориду (II) у дозі 5 мг на кг маси тіла тварини [4].

Оцінку екскреторної функції нирок проводили за умов водного навантаження за показниками діурезу, швидкістю клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі крові та сечі, відносної реабсорбції води, вмісту білка в сечі та його екскреції. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) оцінюють за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховують за формулою: $C_{cr} = U_{cr} \cdot V / P_{cr}$, де U_{cr} і P_{cr} - концентрація креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно [1].

Білок у сечі визначали сульфосаліциловим методом [7]. Концентрацію іонів калію та натрію в сечі оцінювали методом полум'яної фотометрії на "ФПЛ-1" [11]. Дослідження вмісту в сечі титрованих кислот і аміаку проводили титруванням [10]. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В. Наточина [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Як показали результати наших досліджень, ураження нирок після інтоксикації розчином сулеми супроводжується вираженими змінами їх функціонального стану, а саме зменшенням здатності до виведення водного навантаження.

Так, у групі щурів, яким проводили водне навантаження діурез зменшився на 46%, зросла швидкість клубочкової фільтрації на 11% порівняно з контролем (**табл.**). Також відмічено, що концентрація креатиніну в плазмі крові підвищилася на 69%, а в сечі – в 3,48 рази відносно контролю. Виявлено нами і підвищення концентраційного індексу ендogenous креатиніну на 105% відносно контролю за цих же умов дослідження.

Спостерігали посилення калійуретичної реакції, що виявили при збільшенні концентрації калію в сечі у 3,8 рази, а також екскреція його у 2 рази порівняно з контролем. Концентрація білка в сечі зросла у 3 рази відносно контролю, що може вказувати на значне пошкодження гломерулярного фільтра та проксимального відділу нефрона нирок на фоні сулемової нефропатії.

Таблиця
Зміни показників екскреторної функції нирок при водному
та сольовому навантаженні за умов сулемової нефропатії ($\bar{x} \pm S_x$, $n=6$)

Показник	Контроль (водне навантаження)	Сулема+ водне навантаження	Сулема+3% сольове навантаження	Сулема+0,75% сольове навантаження
Діурез, мл/2 год	3,81±0,045	2,09±0,054*	3,60±0,036	3,52±0,048*
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	360,1±18,20	401,4±11,18*	777,7±27,52*	636,1±10,54*
Концентрація креатиніну у сечі, ммоль/л	0,31±0,011	1,08±0,046*	1,42±0,046*	1,24±0,033*
Концентрація креатиніну у плазмі крові, мкмоль/л	27,8±0,44	47,0±2,17*	55,3±1,33*	57,0±0,83*
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	11,3±0,54	23,2±0,98*	25,9±0,68*	21,7±0,55*
Реабсорбція води, %	99,98±0,001	99,97±0,001	99,96±0,002	99,97±0,002
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	4,8±0,33	18,4±1,29*	26,6±0,97*	20,6±0,94*
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год	18,1±1,21	38,7±3,26*	96,2±3,99*	72,4±3,56*
Концентрація білка в сечі, г/л $\times 10^{-3}$	0,013±0,0006	0,039±0,003*	0,081±0,005*	0,033±0,005*

Примітка: * – вірогідні зміни порівняно зі значенням контролю, ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані вказують на типове перебігу патології нирок у тварин після змодельованої нами сулемової нефропатії з виникненням помітної олігурії у навантажувальному тесті, що характеризується зменшенням діурезу та незначним підвищенням ШКФ, збільшенням концентрації креатиніну і білка в сечі. Такі зміни характеризують здатність нирок до виведення водного навантаження.

З літературних джерел відомо, що за умов 3% навантаження розчином натрію хлориду за сулемової нефропатії розвивається поліурична форма гострої ниркової недостатності [6], що зумовлене максимальною мобілізацією компенсаційних можливостей простагландину Е в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок на виділення іонів натрію, як осмотично активної речовини щодо режиму водного діурезу, за якого має місце олігурична форма гострої ниркової недостатності [12].

Оскільки позаклітинна концентрація натрію є одним з основних параметрів сталості внутрішнього середовища організму, нами вивчено вплив гіпернатрієвого навантаження на стан систем регуляції гомеостазу натрію, функцію нирок у щурів при сулемовій нефропатії. Так, у щурів достовірно не змінювалися показники діурезу при 3% та 0,75% сольовому навантаженні відносно контролю (табл.). Однак вдвічі зросла швидкість клубочкової фільтрації при 3% сольовому навантаженні і при 0,75% – на 76% щодо контролю. За умов 3% сольового навантаження на фоні інтоксикації сулемою концентрація креатиніну у плазмі крові підвищилася на 98%, у сечі – в 4,58 разу відповідно до значень контрольної групи, а при 0,75% навантаженні натрію хлоридом за цих же умов отруєння: у плазмі крові – удвічі, у сечі – утричі. Відмічалось також посилення калійуретичної реакції, виявлено збільшення концентрації калію в сечі у 5,5 разу при 3% сольовому навантаженні при дії сулеми та у

4,3 разу – при 0,75% сольовому навантаженні порівняно з контролем. Показник екскреції іонів калію зріс відносно контролю у 5,3 разу при 3% сольовому навантаженні та у 4 рази при 0,75% навантаженні на фоні введення розчину сулеми. Виявлено і підвищення концентраційного індексу ендogenous креатиніну у середньому у 2 рази відносно контролю за цих же умов дослідження при всіх видах сольового навантаження. Одночасно, концентрація білка в сечі тварин зросла у 6,2 та у 2,5 разу порівняно з контролем відповідно при 3% та 0,75% сольовому навантаженні, яке проводили після інтоксикації сулемою.

Отже, водне навантаження, після змодельованої сулемової нефропатії призводить до порушення екскреторної (зменшення діурезу на 46%, збільшення концентрації креатиніну і білка в сечі втричі) функції нирок порівняно з контролем, зростання діурезу в результаті підвищення ШКФ. Збільшення концентрації та екскреції натрію було в першу чергу наслідком зменшення його канальцевої реабсорбції. Хоча одночасно, судячи із змін екскреції креатиніну та при розрахунках клубочкової фільтрації, у тварин, яким вводили NaCl, зростала також клубочкова фільтрація з одночасним збільшенням фільтраційного заряду натрію.

Водночас, сольове навантаження (3%) на фоні сулемової нефропатії призводить до порушення процесів клубочкової фільтрації та канальцевої реабсорбції, що супроводжується підвищенням порівняно з контролем концентраційного індексу ендogenous креатиніну (в середньому в 2 рази), швидкості клубочкової фільтрації (у 2 рази), концентрації білка в сечі (у 6,2 разу); концентрації калію в сечі (у 5,5 разу), показника екскреції іонів калію (у 5,3 разу), екскреції іонів натрію (у 4,6 разу). Екскреція титрованих кислот та аміаку під час сулемової нефропатії зростає у середньому вдвічі.

Зміни функцій нирок реалізуються на рівні

канальцевої реабсорбції та активації секреції, не залежать від пошкодження нирок

Висновки

1. Зростання діурезу в результаті зростання швидкості клубочкової фільтрації спостерігали за умов водного навантаження.

2. При сольовому навантаженні не відмічено достовірних змін показника діурезу порівняно з контролем.

3. Зросла концентрація та екскреція іонів калію у порівнянні з контролем при 3% сольовому навантаженні у середньому в 1,5 рази.

4. Сольове навантаження призвело до збільшення концентрації білка при 0,75% навантаженні – у 1,5 рази та при 3% навантаженні – у 2,5 рази.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому проводитиметься дослідження іоно- та кислото регулювальної функцій нирок за умов сольового навантаження та експериментальної нефропатії.

Література

1. Сіренко Ю. М. Антигіпертензивний, рено- та кардіопротекторний ефекти тривалого застосування еналаприлу малеату у хворих із тяжкою артеріальною гіпертензією, ускладненою нирковою недостатністю / Ю. М. Сіренко, В. М. Граніч, Г. Д. Радченко [та ін.] // *Укр. кардіол. ж.* – 2000. – № 4. – С. 27–29.
2. Бурлака Н.І. Состояние почечного резерва у крыс при введении раствора сулемы в зависимости от натриевого баланса в организме / Н.І. Бурлака // *Загальна патологія та патологічна фізіологія.* – 2007. – Т. 2, № 3. – С. 15–18.
3. Гоженко А.І. Функціональний нирковий резерв при хронічних токсичних нефропатіях / А.І. Гоженко, С.Г. Котюжинська, Н.І. Бурлака, О.М. Слученко // *Актуальні проблеми транспортної медицини.* – 2007. – № 1 (7). – С. 131–134.
4. Гоженко А. І. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // *Одеський мед. ж.* – 2001. – № 5 (67). – С. 16–19.
5. Гоженко А. І. Функціональне состояние почек в условиях водной и солевой нагрузки при беременности у крыс на фоне сулемовой нефропатии / А. І. Гоженко, А. Н. Слученко // *Нефрология.* – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 72–76.
6. Кухарчук О. Л. Простагландини нирок та нефрологічна патологія / О. Л. Кухарчук // *Простагландини.* – Чернівці : Медінститут, 1997. – С. 38–42.

7. Михеева А. И. К методике определения общего белка в моче на ФЭК–Н–56 / А. И. Михеева, И. А. Богодарова // *Лаб. дело.* – 1969. – № 7. – С. 441–442.
8. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты / Ю.В. Наточин. – Л. : Наука, 1974. – 59 с.
9. Нирки. Лабораторні методи дослідження : навч. посіб. / [М.Р. Гжегоцький, О.Г. Мисаковець, Ю.С. Петришин та ін.]. – Львів : Світ, 2002. – 88 с.
10. Рябов С. И. Диагностика болезней почек / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин, В. Б. Бондаренко. – Л. : Медицина, 1979. – 255 с.
11. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб. : Лань, 1997. – 304 с.
12. Слободян К. В. Роль простагландину Е у виділенні осмотично концентрованої сечі за умов навантаження 3% розчином натрію хлориду інтактних статевозрілих щурів / К. В. Слободян // *Бук. мед. вісник.* – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 77–80.

References

1. Sirenko Ju. M. Antihypertenzivnij, reno- ta kardioprotekornij efekti trivalogo zastosuвання enalaprilu maleatu u hvorih iz tjazhkoju arterial'noju giper'ten-zieju, uskladnenuju nirkovuju nedostatnistju / Ju. M. Sirenko, V. M. Granich, G. D. Radchenko [ta in.] // *Ukr. kardiol. zh.* – 2000. – № 4. – С. 27–29.
2. Burlaka N.I. Sostojanie pochechnogo rezerva u kryс pri vvedenii rastvora sulemy v zavisimosti ot natrievogo balansu v organizme / N.I. Burlaka // *Zagal'na patologija ta patologichna fiziologija.* – 2007. – Т. 2, № 3. – С. 15–18.
3. Gozhenko A.I. Funkcional'nij nirkovij rezerv pri hronichnih toksichnih nefropatija / A.I. Gozhenko, S.G. Kotjuzhins'ka, N.I. Burlaka, O.M. Sluchenko // *Aktual'nye problemy transportnoj mediciny.* – 2007. – № 1 (7). – С. 131–134.
4. Gozhenko A. I. «Prihovane» ushkodzhennja proksimal'nogo viddilju nefronu / A. I. Gozhenko, Ju. E. Rogovij, O. S. Fedoruk // *Odes'kij med. zh.* – 2001. – № 5 (67). – С. 16–19.
5. Gozhenko A. I. Funkcional'noe sostojanie pocheк v uslovijah vodnoj i solevoj zagruzok pri beremennosti u kryс na fone sulemovoj nefropatii / A. I. Gozhenko, A. N. Sluchenko // *Nefrologija.* – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 72–76.
6. Kuharchuk O. L. Prostaglandini nirok ta nefrologichna patologija / O. L. Kuharchuk // *Prostaglandini.* – Chernivci : Medinstitut, 1997. – С. 38–42.
7. Miheeva A. I. K metodike opredelenija obshhego belka v moche na FJEK–N–56 / A. I. Miheeva, I. A. Bogodarovu // *Lab. delo.* – 1969. – № 7. – С. 441–442.
8. Natochin Ju. V. Fiziologija pochki: formuly i raschety / Ju.V. Natochin. – L. : Nauka, 1974. – 59 s.
9. Nirki. Laboratorni metodi doslidzhennja : navch. posib. / [M.R. Gzhegoc'kij, O.G. Misakovec', Ju.S. Petrishin ta in.]. – L'viv : Svit, 2002. – 88 s.
10. Rjabov S. I. Diagnostika boleznej pocheк / S. I. Rjabov, Ju. V. Natochin, V. B. Bondarenko. – L. : Medicina, 1979. – 255 s.
11. Rjabov S. I. Funkcional'naja nefrologija / S. I. Rjabov, Ju. V. Natochin. – SPb. : Lan', 1997. – 304 s.
12. Slobodjan K. V. Rol' prostaglandinu E u vidilenni osmotichno koncentrovanoj sechi za umov navantazhennja 3% rozchinom natriju hloridu intaktnih statevozrilih shhuriv / K. V. Slobodjan // *Buk. med. visnik.* – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 77–80.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕФРОПАТИИ НА ФОНЕ СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ

Великая А.Я., Перепелица О. О.

Ключевые слова: сулема, солевые нагрузки, фильтрация, реабсорбция, почки.

Целью исследования было выяснить особенности влияния солевой нагрузки на экскреторную функцию почек крыс на фоне сулемовой нефропатии. Как показали результаты исследований, солевые нагрузки (3 %) на фоне сулемовой нефропатии приводят к нарушению процессов клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, что сопровождается повышением по сравнению с контролем концентрационного индекса эндогенного, концентрации белка в моче, концентрации калия в моче, показателя экскреции ионов калия, экскреции ионов натрия. Экскреция титруемых кислот и аммиака при сулемовой нефропатии возрастает в среднем в два раза. Изменения функции почек реализуются на уровне канальцевой реабсорбции и активации секреции, не зависят от повреждения почек. Реакция почек на солевые нагрузки в зависимости от содержания натрия свидетельствует о том, что в организме крыс формируются устойчивые приспособительные реакции, направленные на регуляцию гомеостаза

Summary

CHARACTERISTICS OF FUNCTIONAL CONDITION OF KIDNEYS IN RATS WITH MODELLED NEPHROPATHY UNDER SALT LOADING

Velyka A.Ya., Perepelutsya O. O.

Key words: water loading, salt loading, glomerular filtration, sodium excretion, diuresis, creatinin, protein.

Salt loading (3%) under mercury dichloride nephropathy leads to glomerular filtration abnormality and tubular reabsorption, which are increased compared with the control of the concentration index of endogenous creatinine (on average doubled), glomerular filtration rate is as higher as twice, the concentration of protein urine is increased in 6.2 times; the concentration of potassium in the urine is higher is 5.5 times, the rate of potassium excretion is accelerated in 5.3 times, and sodium excretion is higher in 4.6 times. Titrating acid excretion and ammonia during mercury dichloride nephropathy is increasing on average by a half. Therefore, water loading leads to increased urine output as a result of GFR. Increased concentrations and excretion of sodium was primarily due to decreased tubular reabsorption. While at the same time, following the creatinine excretion and changes in the calculation of glomerular filtration in animals injected by NaCl, glomerular filtration increased simultaneously with increasing sodium filtration charge. Water loading after modeled mercury dichloride nephropathy leads to abnormality of excretory (decreased urine output by 46%, 3-fold increased concentration of creatinine and protein in the urine) renal function as compared with control group. Changes in kidney functioning at the level of tubular reabsorption and activation of sodium concentration do not depend on kidney damage. The kidney response on salt loading depending on the sodium content proves that the rats' bodies develop resistant adaptive response aimed at regulation of homeostasis.

УДК [378.091.212:616-007] (510) (043.3)

Глазков Е.О.

ВПЛИВ АДАПТОГЕНІВ НА РІВЕНЬ ФУНКЦІОНУВАННЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПОРУШЕННІ ПРОЦЕСІВ АДАПТАЦІЇ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ

Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

Процес адаптації розвивається на основі взаємодії регуляторних систем, порушення яких призводить до функціональних та органічних порушень в організмі. Навіть незначні відхилення в адаптаційному потенціалі людини можуть викликати значні зміни у стані здоров'я. В останні роки доведено, що зниження адаптаційних можливостей організму є фактором ризику підвищення захворюваності. Метою нашого дослідження було встановлення індивідуальних особливостей вегетативних процесів організму іноземних студентів та розробка способу корекції порушень процесу адаптації в іноземних студентів при навчанні у вищих навчальних закладах України на підставі проведених досліджень. Застосування ехінацеї пурпурової в якості засобу корекції порушень адаптації в іноземних студентів – громадян Китаю – сприяло підвищенню рівня адаптованості організму до змін навколишнього середовища за рахунок поліпшення функціонування вегетативної нервової системи, що супроводжувалось відносним посиленням холінергічних впливів і зниженням активності адренергічних механізмів вегетативної нервової системи.

Ключові слова: адаптація студентів, ехінацея, адаптогени.

Робота є фрагментом НДР «Вплив ендогенних та екзогенних факторів на стійкість організму до патогенних подразників та його корекція» (номер державної реєстрації 0113U400255).

Вступ

Проблема адаптації людей до іншого культурного середовища в останні десятиліття стала виключно важливою як в зарубіжній, так і в вітчизняній науці. Причиною такої пильної уваги, висвітленої в численних теоретичних і прикладних дослідженнях, є глобальні зміни сучасного світу. Велика кількість міграцій і інших типів переміщень (туризм, ділові поїздки, міжнародні обміни, навчання в іншому місті та ін.) стали на сьогоднішній день звичайним явищем [1, 2]. Абсолютна більшість іноземних студентів після приїзду в Україну стикаються з безліччю труднощів як фізіологічного (звикання до клімату, кулі, зміни часових поясів), так і соціально-

психологічного характеру (приспособлення до побутових умов, норм поведінки і вимог учбової діяльності). Специфіка адаптації іноземних студентів визначається їх національно-етнічними, соціокультурними і психологічними особливостями [3, 4].

Процес адаптації розвивається на основі взаємодії регуляторних систем, порушення яких призводить до функціональних та органічних порушень в організмі. Навіть незначні відхилення в адаптаційному потенціалі людини можуть викликати значні зміни у стані здоров'я (метеотропні реакції, стани десинхронізації та ін.). Доведено, що зниження адаптаційних можливостей організму є фактором ризику підвищення захворюваності [5, 6].

Мета дослідження

Встановити індивідуальні особливості вегетативних процесів організму іноземних студентів та на підставі проведених досліджень розробити спосіб корекції порушень процесу адаптації в іноземних студентів при навчанні у вищих навчальних закладах України.

Матеріал і методи дослідження

Для рішення задач, поставлених в даній роботі, всі обстежувані були розподілені на дві групи. Перша (контрольна) група представлена 120 студентами (громадяни України). Відповідно, іноземні студенти складали другу групу із 120 студентів – громадян Китаю.

З метою корекції порушень адаптаційних можливостей організму іноземних студентів, що відбуваються під час навчання у вищих навчальних закладах України нами був використаний комплекс реабілітаційних заходів.

Для вирішення пропонованого завдання і вивчення ефективності реабілітаційних заходів досліджувані були розділені на 4-и групи: контрольна, група „плацебо”, експериментальна – I і експериментальна – II; до контрольної групи увійшли 120 вітчизняних студентів. Групу (плацебо) становили (40 осіб) іноземних студентів, які протягом 2 тижнів приймали фізіологічний розчин NaCl (по 20 мл – 0,9 %), експериментальна група – I іноземних студентів (40 осіб) приймала китайський лимонник по 1 таблетці

(50,0 мг) 2 рази на день незалежно від прийому їжі поспіль (загальна доза препарату становила 1400,0 мг), студенти експериментальної групи – II (40 осіб) протягом 2 тижнів приймали препарат «Ехінацея-ратіофарм». Препарат призначали по 100,0 мг (1 таблетці) 1 раз на день незалежно від прийому їжі поспіль. Загальна доза препарату становила 1400,0 мг на курс лікування.

Для дослідження вегетативних функцій вихідний вегетативний статус вивчався в період відносного спокою за показниками вегетативного індексу Кердо [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Враховуючи роль парасимпатичної нервової системи, в першу чергу *p.vagus*, у забезпеченні гомеостазу і опірності стресу, як окремий показник виділяється вагусний тонус, який розглядається як інтегральний показник гомеостазу [1, 6] або показник схильності до стресу.

За результатами дослідження вегетативного індексу іноземних студентів нами виявлені статистично значущі відмінності між показниками вегетативного тону іноземних студентів і контрольної групи. Встановлено, що середні показники вегетативного індексу студентів – громадян Китаю становили $8,28 \pm 0,56$ у.о. і були статистично значущі ($p < 0,001$) вищими на 9,52% в межах $3,93 < \mu_1 - \mu_2 < 5,37$ ($t_{0,001} = 3,34$) показників контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1.
Показники вегетативного індексу досліджуваних груп ($M \pm m$)

Групи	Статистичні показники	Показники вегетативного індексу		
		Вегетативний індекс	Симпатикотонія	Ваготонія
Контрольна	$M \pm m$	$7,56 \pm 1,28$	$8,91 \pm 0,65$	$13,25 \pm 1,05$
	σ	13,96	4,50	8,38
	n=	120	48	64
Друга громадяни Китаю	$M \pm m$	$8,28 \pm 0,56^{***}$	$6,48 \pm 0,37^{**}$	$12,27 \pm 1,16$
	σ	6,15	3,15	7,60
	n=	120	70	44

Примітка: * – вірогідність різниці (** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$) середніх показників по відношенню до контрольної групи.

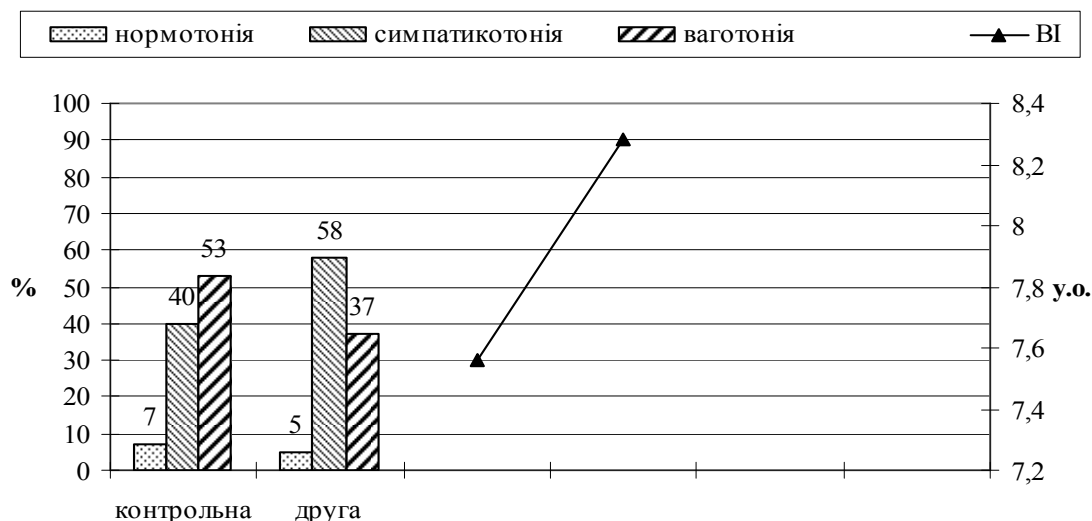


Рис. 1. Узагальнені результати дослідження характеристики вегетативного індексу досліджуваних груп.

Слід зазначити, що при вивченні характеристики середніх показників вегетативного індексу виявлена нормотонія майже в однаковій кількості осіб іноземних і вітчизняних студентів (табл. 1 і рис. 1).

Показники симпатикотонії іноземних студентів другої групи становили $6,48 \pm 0,37$ у.о. та були статистично значуще ($p < 0,01$) нижчими на 38% відповідно показників контрольної групи ($8,91 \pm 0,65$ у.о.). Крім цього, показник рівня симпатикотонії спостерігався в 70 осіб (58%) другої групи іноземних студентів проти 48 осіб (40%) контрольної групи. Виявлено, що показники ваготонії студентів контрольної групи спостерігались у більшій кількості осіб (64 випадків) (53%), ніж в іноземних студентів другої групи 44 особи (37%). За результатами дослідження вегетативного індексу нормотонія спостерігалась у 6 осіб (5%) другої груп проти 8 осіб (7%) контрольної групи (рис. 1).

Отже, результати дослідження дозволяють стверджувати, що більшість іноземних студентів мають середні та низькі оцінки рівня адаптованості (58%) і тільки невелика кількість студентів (42%) має високу оцінку адаптаційного потенціалу, у той час, як вітчизняні студенти мають більш високі показники адаптованості (60%) в порівнянні з іноземними студентами.

Завданням запропонованого способу корекції є забезпечення функціонального стану провідних систем організму, зокрема серцево-судинної та вегетативної нервової систем. Зменшення психоемоційної напруги, стресу, депресії, підвищення ефективності діяльності, а також збереження та зміцнення психосоматичного здоров'я іноземних студентів – громадян Китаю.

Результати дослідження впливу адаптогенів рослинного походження на показники вегетативного індексу іноземних студентів наведені в таблиці 2.

Таблиця 2.
Вплив адаптогенів на показники вегетативного індексу досліджуваних груп

Групи	Статистичні показники	Показники вегетативного індексу		
		Вегетативний індекс	Симпатикотонія	Ваготонія
Контрольна	$M \pm m$	$6,36 \pm 1,19$	$8,91 \pm 0,65$	$13,25 \pm 1,05$
Кількість осіб	$n =$	120	48	64
Плацебо	$M \pm m$	$9,50 \pm 0,99$	$7,71 \pm 0,71$	$12,10 \pm 2,71$
Кількість осіб	$n =$	40	28	11
Експериментальна I	$M \pm m$	$7,15 \pm 0,57^*$	$6,43 \pm 0,71$	$11,73 \pm 0,95$
Кількість осіб	$n =$	40	23	15
Експериментальна II	$M \pm m$	$6,42 \pm 0,58^{**}$	$5,68 \pm 0,72^*$	$11,71 \pm 1,18$
Кількість осіб	$n =$	40	16	21

Примітка: * – вірогідність різниці (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$) відносно показників групи плацебо.

Зареєстровано статистично значуще ($p < 0,01$) зниження на 47,98 % індексу вегетативного тону у другій експериментальній групі по відношенню до групи плацебо. Величина змін у першій експериментальній групі виявилась нижчою на 11,37 % стосовно групи плацебо (табл. 2). При вивченні характеристики середніх показників вегетативного індексу нормотонія виявлена у більшій кількості (3 особи (7%)) студентів другої групи порівняно з групою плацебо (1 особа (2%)) і першою експериментальною (2 особи (5%)). Рівень симпатикотонії спостерігався у 16 осіб (40%) другої та 23 осіб (58%) першої експериментальної групи порівняно з групою плацебо (28 осіб (70%)). Ваготонія спостерігалась у більшій кількості (21 особа (53%)) другої експериментальної групи, ніж у іноземних студентів першої експериментальної (15 осіб (37%)) та групи плацебо (11 осіб (28%)) відповідно.

Висновки

Проблема адаптації першокурсників вимагає як спеціального теоретичного вивчення цього процесу, так й експериментальної перевірки системи навчально-виховних заходів, здатної прискорити входження студентів-першокурсників до колективу, звести до мінімуму наслідки дезадаптації.

Отже, результати дослідження дозволяють стверджувати, що використання ехінацеї в якості

реабілітаційного заходу у іноземних студентів – громадян Китаю сприяє підвищенню рівня адаптованості організму, знижує імовірність розвитку невротичних реакцій, підвищує загальний рівень працездатності та сприяє засвоєнню навчального матеріалу.

Встановлено, що застосування ехінацеї має позитивний вплив на перебіг адаптаційних реакцій організму іноземних студентів до змін навколишнього середовища, про що свідчить підвищення показників ваготонії і нормотонії. Позитивний вплив реабілітаційних заходів викликає поліпшення функціонування вегетативної нервової системи, що супроводжувалося відносним посиленням холінергічних впливів і зниженням активності адренергічних механізмів вегетативної нервової системи.

Література

- Алехин А.Н. К критике оснований психологической диагностики / А.Н. Алехин // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2010. – № 9 (67). – С. 3–7.
- Веретенников В.Л. Организация и проведения мониторинга психофизического состояния студентов средствами интернет-технологий / В.Л. Веретенников, О.Е. Пискун // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2011. – № 5 (75). – С. 35–40.
- Вища освіта України і Болонський процес / За ред. В.Г. Кремня. Авт. кол.: М.Ф. Степко, Я.Я. Болюбаш, В.Д. Шинкарук, та ін. Тернопіль, 2004. – 267 с.
- Королинская С.В. Некоторые проблемы адаптации иностранных студентов английского отделения НФаУ / С.В. Королинская // Физическое воспитание студентов. – 2011. – № 4. – С. 48–52.

5. Маклаков А.Г. Личностный адаптационный потенциал: его мобилизация и прогнозирование в экстремальных условиях / А.Г. Маклаков // Психологический журнал. – 2001. – Т. 22, № 1. – С. 16–24.
6. Glass I. Introduction to Controversial topics in nonlinear Science: Is the normal Heart Rate Chaotic? // Chaos. – 2009. – Vol. 19. – P. 028-501.
7. Kreuz J. Incidence and characteristics of appropriate and inappropriate therapies of ICD implanted for primary prevention of sudden cardiac death / J. Kreuz, O. Balta, N. Lilliegren // Pacing. Clin. Electrophysiol. – 2007. – Vol. 30. – P. 125–127.

References

1. Alehin A.N. K kritike osnovaniy psihologicheskoy diagnostiki / A.N. Alehin // Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta. – 2010. – № 9 (67). – S. 3–7.
2. Veretennikov V.L. Organizacija i provedenija monitoringa psihofizicheskogo sostojanija studentov sredstvami internet-

- tehnologij / V.L. Veretennikov, O.E. Piskun // Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta. – 2011. – № 5 (75). – S. 35–40.
3. Vishha osvita Ukraïni i Bolons'kij proces / Za red. V.G. Kremnja. Avt. kol.: M.F. Stepko, Ja.Ja. Boljubash, V.D. Shinkaruk, ta in. Ternopil', 2004. – 267 s.
4. Korolinskaja S.V. Nekotorye problemy adaptacii inostrannyh studentov anglijskogo otdelenija NFaU / S.V. Korolinskaja // Fizicheskoe vospitanie studentov. – 2011. – № 4. – S. 48–52.
5. Maklakov A.G. Lichnostnyj adaptacionnyj potencial: ego mobilizacija i prognozirovanie v jekstremal'nyh uslovijah / A.G. Maklakov // Psihologicheskij zhurnal. – 2001. – Т. 22, № 1. – S. 16–24.
6. Glass I. Introduction to Controversial topics in nonlinear Science: Is the normal Heart Rate Chaotic? // Chaos. – 2009. – Vol. 19. – P. 028-501.
7. Kreuz J. Incidence and characteristics of appropriate and inappropriate therapies of ICD implanted for primary prevention of sudden cardiac death / J. Kreuz, O. Balta, N. Lilliegren // Pacing. Clin. Electrophysiol. – 2007. – Vol. 30. – P. 125–127.

Реферат

ВЛИЯНИЕ АПТОГЕНОВ НА УРОВЕНЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НАРУШЕНИИ ПРОЦЕССА АДАПТАЦИИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ

Глазков Э.А.

Ключевые слова: адаптация студентов, эхинацея, адаптогены.

Процесс адаптации развивается на основе взаимодействия регуляторных систем, нарушение которых приводит к функциональным и органическим нарушениям в организме. Даже незначительные отклонения в адаптационном потенциале человека могут вызвать значительные изменения в состоянии здоровья. В последние годы доказано, что снижение адаптационных возможностей организма является фактором риска повышения заболеваемости. Целью нашего исследования было установление индивидуальных особенностей вегетативных процессов организма иностранных студентов и на основании проведенных исследований разработка способа коррекции нарушений процесса адаптации у иностранных студентов при обучении в высших учебных заведениях Украины. Применение эхинацеи пурпурной в качестве средства коррекции нарушений адаптации у иностранных студентов – граждан Китая способствовало повышению уровня адаптированности организма к изменениям окружающей среды за счет улучшения функционирования вегетативной нервной системы, что сопровождалось относительным усилением холинергических влияний и снижением активности адренергических механизмов вегетативной нервной системы.

Summary

EFFECTS OF ADAPTOGENS ON PERFORMANCE OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM OF INTERNATIONAL STUDENTS WITH ADJUSTMENT DISORDERS

Glazkov E.A.

Key words: students' adaptation, Echinacea, adaptogens.

The adaptation process develops based on the interaction of regulatory systems, whose disorders lead to functional and organic body disturbances. Even slight deviations in human adaptation potential can severely compromise his or her health. Over the past years, it has been proved that weakening of the adaptive capacity of a human body is a risk factor causing an increase in the morbidity rate. Our study was purposed to establish the individual peculiarities of autonomic processes in the body of international students and, basing on the study, to develop a method to correct maladjustment problems of international students during their training at education institutions of Ukraine. The use of Echinacea purpurea as a means to correct disorders of adaptation mechanisms in students of Chinese citizenship resulted in strengthening of the body's capacity to adapt to the environmental changes by improving the autonomic nervous system performance, which was accompanied by a relative strengthening of cholinergic effects and a decrease in activity of adrenergic mechanisms of the autonomic nervous system.

УДК 615.454.1+616-002-092.9

Дев'яткіна Н.М.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ «РОТРИН-ДЕНТА» В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою роботи стало дослідження протизапальних властивостей нового комбінованого стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» в умовах експериментального карагенінового набряку. Дослідження виконані на білих статевозрілих щурах самцях лінії Вістар. Гострий карагеніновий набряк викликали субплантарним введенням у праву задню стопу 0,1 мл 1% розчину карагеніну. Досліджуваний гель та препарати порівняння («Диклофенак, 5%», гель «Камідент-Здоров'я» та гель з кверцетином) наносили тонким шаром на уражену стопу тварин в умовно-терапевтичній дозі протягом 5 діб двічі на добу. В день проведення експерименту гель застосовували двічі – за дві та одну годину до введення флогогенного агенту. Про розвиток запального набряку робили висновок за збільшенням об'єму стопи в динаміці – до введення карагеніну та через 1, 2, 3, 4 та 5 годин. За результатами дослідження встановлено, що за ефективністю новий стоматологічний гель «Ротрин-Дента» не поступався препарату порівняння гелю «Диклофенак, 5%» (середнє значення протизапальної активності 35% та 37% відповідно), та перевищував гель з кверцетином та гель «Камідент-Здоров'я», середня активність яких склала 20% та 18% відповідно.

Ключові слова: запалення, набряк, комбінований гель «Ротрин-Дента».

Дана робота є фрагментом НДР: «Пошук засобів з числа похідних 2-оксіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (номер державної реєстрації 0111U004879).

Вступ

Запальні захворювання слизової оболонки порожнини рота (СОПР) широко розповсюджені в сучасному світі. На них страждає, за різними оцінками, від 70 до 90% популяцій людства [1, 2]. У цій прикрій статистиці не є винятком і Україна. Запальні захворювання СОПР нерідко мають тяжкий перебіг і можуть призвести до серйозних ускладнень і тимчасової непрацездатності. Проблема попередження, лікування і реабілітації хворих на ерозивно-виразкові стоматити та гінгівіти донині остаточно не вирішена. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, ефективність більшості лікарських засобів та методів лікування таких захворювань слизової оболонки рота залишається на невисокому рівні. Розповсюдженість запальних захворювань СОПР спонукає фахівців до вдосконалення відомих та пошуку нових способів лікування хворих із зазначеною патологією. Сучасною лікарською формою, яку застосовують в стоматологічній практиці, є гелі [3].

Мета дослідження

Дослідити протизапальні властивості нового комбінованого стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» в умовах експериментального карагенінового набряку.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на 30 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 150-180 г, які були розподілені на 5 груп: 1 група – контрольна патологія – неліковані тварини з відтвореною патологією; 2 група – тварини, яким з профілактичною метою наносили гель «Ротрин-Дента» (гель містить у своєму складі комбінований рослинний препарат «Ротокан» та антисеп-

тик триклозан); 3, 4 та 5 групи – тварини, яким з профілактичною метою наносили препарати порівняння, «Диклофенак, 5%» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна, серія 30910) – «золотий стандарт» при дослідженні антиексудативної дії лікарських засобів, стоматологічний гель «Камідент-Здоров'я» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», серія 61012) – близький за складом та фармакологічними властивостями до досліджуваного гелю, та гель з кверцетином (ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», серія 010113), який має протизапальні властивості і використовується в стоматологічній практиці. Гель з кверцетином виготовляли ex tempore за рекомендаціями, викладеними в інструкції до застосування препарату.

Гострий карагеніновий набряк викликали субплантарним введенням у праву задню стопу 0,1 мл 1% розчину карагеніну («Sigma-Aldrich», США) [4].

Досліджуваний гель наносили тонким шаром на уражену стопу тварини в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см² в профілактичному режимі протягом 5 діб двічі на добу. В день проведення експерименту гель застосовували двічі – за дві та одну годину до введення флогогенного агенту [5]. Про розвиток запального набряку робили висновок за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали за допомогою механічного онкометра [4] в динаміці – до введення карагеніну та через 1, 2, 3, 4 та 5 годин.

Протизапальну активність досліджуваного гелю та препаратів порівняння визначали за здатністю зменшувати набряк стопи у дослідних тварин у порівнянні з позитивним контролем і виражали у відсотках. Розрахунок протизапальної активності (ПА) проводили за формулою:

$$ПА = (\Delta V_k - \Delta V_d) \times 100\% / \Delta V_k,$$

де: ПА – протизапальна активність гелю (показник пригнічення розвитку запального набряку стопи у тварин, які отримували лікування, у порівнянні з нелікованими тваринами), %;

Vк – середньогрупові значення різниці між вихідним об'ємом стопи та об'ємом запаленої стопи в нелікованих тварин, ум.од.;

Vд – середньогрупові значення різниці між вихідним об'ємом стопи та об'ємом запаленої стопи тварин, які отримували лікування, ум.од.

Обробку результатів проводили за методами математичної статистики з використанням критерію Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості прийнятий $p < 0,05$ [6, 7].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження гелю «Ротрин-Дента» наведені в таблиці 1. Динаміка розвитку набряку у тварин з контрольною патологією є характерною

для даної експериментальної моделі [4, 8]. Як видно з наведених даних, розвиток набряку стопи в групі нелікованих тварин спостерігався вже через годину після введення флогогену, який поступово наростає, досягаючи максимуму через 2-4 години після введення карагеніну і дещо зменшуючись впродовж 5-ї години.

Досліджуваний стоматологічний гель «Ротрин-Дента», який наносили на стопу щурів у профілактичному режимі, виявив антиексудативну дію протягом експерименту, про що свідчать статистично значущі відмінності від показників нелікованих тварин в усі терміни спостереження. Максимум протизапальної активності спостерігався з 2 до 5 години, вона дорівнювала 37-39%. Середнє значення протизапальної активності досліджуваного гелю становило 35%.

Таблиця 1

Показники протизапальної активності стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» та препаратів порівняння на моделі карагенінового набряку стопи щурів, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$, (n = 6)

Терміни дослідження, години		Групи тварин				
		контрольна патологія	патологія + гель «Ротрин-Дента»	патологія + гель «Диклофенак, 5%»	патологія + гель з кверцетином	патологія + гель «Камідент-Здоров'я»
1	ΔV, ум.од.	25,16±1,08	19,50±1,84*	19,00±1,15*	21,67±1,58	23,67±1,36**
	ПА, %	-	22	25	14	6
2	ΔV, ум.од.	33,33±1,98	21,00±1,79*	20,33±1,73*	22,00±1,81*	24,83±1,58*
	ПА, %	-	37	39	34	26
3	ΔV, ум.од.	32,67±1,50	20,50±1,97*/****	19,67±2,28*	22,33±1,74*	26,33±1,31*
	ПА, %	-	37	40	32	19
4	ΔV, ум.од.	32,00±1,13	19,67±1,74*/***	18,83±1,99*	27,33±1,98*/**	24,67±1,41*
	ПА, %	-	39	41	15	23
5	ΔV, ум.од.	29,33±1,58	18,33±1,58*/**/*	17,33±2,36*	27,33±1,98**	24,17±1,42*
	ПА, %	-	39	42	7	18

Примітки: 1. * – відмінності статистично значущі щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$;

2. ** – відмінності статистично значущі щодо гелю «Диклофенак, 5%», $p < 0,05$;

3. *** – відмінності статистично значущі щодо гелю з кверцетином, $p < 0,05$;

4. **** – відмінності статистично значущі щодо гелю «Камідент-Здоров'я», $p < 0,05$;

5. ПА – протизапальна активність, %

Гель «Диклофенак, 5%» виявив найбільш виражену протизапальну активність в динаміці п'ятигодинного спостереження, яка в середньому склала 37%. Порівняно з іншими референс-препаратами, його протизапальна активність вірогідно відрізнялася від такої гелю з кверцетином на 4 і 5 години та від ефекту гелю «Камідент-Здоров'я» на 1 годину розвитку запалення. На 2 і 3 години спостерігалася тенденція до зниження протизапальної активності гелю «Камідент-Здоров'я» порівняно з гелем «Диклофенак, 5%».

Гель з кверцетином виявив антиексудативну активність протягом 2-4 годин експерименту. Середнє значення протизапальної активності гелю з кверцетином за 3 години становило 27%. Дія препарату на 4 та 5 годинах знизилася, набуваючи достовірних відмінностей щодо групи тварин, у яких застосовували гель «Диклофенак, 5%».

У щурів, яким наносили гель «Камідент-Здоров'я», протягом першої години після введення флогогену динаміка наростання набряку суттєво не відрізнялася від нелікованих тварин. Од-

нак, станом на 2-5 години експерименту величина набряку стопи була статистично нижче (на 26%, 19%, 23% та 18% відповідно) у порівнянні з нелікованими тваринами. Середнє значення протизапальної активності гелю «Камідент-Здоров'я» дорівнювало 18%. При порівнянні з препаратом «Диклофенак, 5%» гель «Камідент-Здоров'я» виявив меншу активність впродовж всього терміну спостереження, однак статистично значуще відхилення показника спостерігалось лише на 1 годину запалення (табл. 1).

Отже, за швидкістю настання та тривалістю протизапального ефекту гель «Ротрин-Дента» не поступався гелю «Диклофенак, 5%». Щодо препаратів порівняння гелю «Камідент-Здоров'я» та гелю з кверцетином статистичної значущості, досліджуваний стоматологічний гель за антиексудативною дією набував з 3 години і до кінця експерименту, що виявляє його переваги перед зазначеними референс-препаратами (табл. 1).

Таким чином, за ефективністю новий стоматологічний гель «Ротрин-Дента» не поступався

препарату порівняння гелю «Диклофенак, 5%» (середнє значення протизапальної активності 35% та 37% відповідно), та перевищував гель з кверцетином та гель «Камидент-Здоров'я», середня активність яких склала 20% та 18% відповідно. Враховуючи, що на моделі карагенинового набряку патогенез запалення пов'язаний з порушенням циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, можна вважати, що одним із механізмів антиексудативної дії гелю «Ротрин-Дента» є пригнічувальний вплив на прозапальні ефекти простагландинів.

Література

1. Остапчук М. О. Роль професійної гігієни порожнини рота при запальних захворюваннях тканин пародонта / М. О. Остапчук / Клінічна стоматологія. – 2014. – № 3. – С. 52-55.
2. Саранчук О. В. Лікування зубощелепних аномалій і деформацій, що протікають на тлі запальних захворювань пародонту в дорослих пацієнтів / О. В. Саранчук / Современная стоматология – 2015. – № 2. – С. 118-119.
3. Ролік С. М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології стоматологічного гелю / С. М. Ролік, О. Ф. Пімонов, О. В. Лукієнко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4, №1. – С. 12-15.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [наук. ред. О. В. Стефанов]. – К.: Авіцена, 2001. – 527 с.
5. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів : інформ. лист №101-2008 / Л. В. Яковлева, І. Г. Бутенко, К. П. Бездітко. – К.: Укрмедпатентінформ, 2008. – 5 с.
6. Реброва О. Ю. Статистичний аналіз медичних даних. Применение пакета программ Statistica / Реброва О. Ю. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

7. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В. кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / – М.: Ремедиум, 2005. – С. 763-827.
8. Di Rosa M. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine / M. Di Rosa, J. P. Giroud, D. A. Willoughby // J. Pathol. – 1971. – Vol. 104, № 15. – P. 2.

References

1. Ostapchuk M. O. Rol profesiunoi gigiyeni porognunu rota pru zapalnuh zahvoruvannyah tkanyn parodonta / M. O. Ostapchuk / Klinichna stomatologia. – 2014. – № 3. – S. 52-55.
2. Saranchuk O. B. Likyvannya zyboshchepnyh anomalii i deformacii v dorocluh pacientiv / O. B. Saranchuk / Sovremennaya stomatologiya – 2015. – № 2. – S. 118-119.
3. Rolik S. M. Teoretichne ta ekpserimentalne obgruntuвання tehnologii stomatologichnogo gely / S. M. Rolik, O. F. Pimonov, O. V. Lykienko // Ykrainckii gurnal klinichnoi ta laboratornoi medycyny. – 2009. – T. 4, №1. – S. 12-15.
4. Doklinichni doslidgennya licarskuh zasobiv : metoduchni rekomendacii / [nayk. red. O. V. Stefanov] – K.: Avicena, 2001. – 527 s.
5. Optimizaciya doklinichnogo vuvchennya efektuvnosti ta neshkidlivosti likarskuh zasobiv y formi mazeu ta geliv : iform. lust №101-2008 / L. V. Yakovleva, I. G. Butenko, K. P. Bezditko. – K.: Ykrmedpatentinform, 2008. – 5 s.
6. Rebrova O. Y. Statisticheskii analiz medicinskih danuh. Primenenie paketnuh program Statistica / Rebrova O. Y. – M.: MediaSfera, 2006. – 312 s.
7. Osnovnye metody statisticheskoy obrabotki farmakologicheskikh eksperimentov / V. kn.: Rykovodstvo po eksperimentalnomy (doklinicheskomy) izycheniyu novuh farmakologicheskikh vechestv / – M.: Remedium, 2005. – S. 763-827.
8. Di Rosa M. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine / M. Di Rosa, J. P. Giroud, D. A. Willoughby // J. Pathol. – 1971. – Vol. 104, № 15. – P. 2.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ НОВОГО ГЕЛЯ «РОТРИН - ДЕНТА» В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАРАГЕНИНОВОГО ОТЕКА

Девяткина Н. Н.

Ключевые слова: воспаление, отёк, комбинированный гель «Ротрин- Дента».

Целью работы являлось исследование противовоспалительных свойств нового комбинированного стоматологического геля «Ротрин-Дента» в условиях экспериментального карагенинового отека. Исследования выполнены на белых половозрелых крысах-самцах линии Вистар. Острый карагениновый отёк вызвали субплантарным введением в правую заднюю стопу 0,1 мл 1% раствора карагенина. Исследуемый гель и препараты сравнения («Диклофенак, 5%», гель «Камидент-Здоровье» и гель с кверцетином) наносили тонким слоем на повреждённую стопу животных в условно-терапевтической дозе в течение 5 суток дважды в день. В день проведения эксперимента гель применяли дважды – за два и один час до введения флогогенного агента. О развитии воспалительного отёка судили по увеличению объема стопы в динамике – до введения карагенина и через 1, 2, 3, 4 и 5 часов. По результатам исследования установлено, что по эффективности новый стоматологический гель «Ротрин-Дента» не уступал препарату сравнения гелю «Диклофенак, 5%» (среднее значение противовоспалительной активности 35% и 37% соответственно), и превышал гель с кверцетином и гель «Камидент-Здоровье», средняя активность которых составляла 20% и 18% соответственно.

Summary

PROPERTIES OF NEW ANTI-INFLAMMATORY GEL "ROTRIN - Denta" in modeled carrageenin edema

Devyatkina N. N.

Key words: inflammation, edema, multi-purpose gel "Rotrin- Denta"

The aim of the work was to study the anti-inflammatory properties of new multi-purpose "Rotrin-Dent" dental gel in experimental carrageenin edema. A series of studies were performed on white Wistar adult male rats. Acute carrageenin edema was induced by subplantar introduction of 1% carrageenin solution (in a dose of 0.1 ml) into the right hind foot. The test gel and reference drugs ("Diclofenac, 5%," gel "Kamident-Health" and gel with Quercetin) were applied with a thin layer on the damaged foot of animals in a conditional therapeutic dose for 5 days, twice a day. On the day of the experiment the gel was applied twice: in two and in an hour before the administration of flogogenic agent. The development of inflammatory edema was evaluated by the increase of foot size over time before the administration of carrageenin and in 1, 2, 3, 4 and 5 hours. The study has shown the efficiency of the new dental gel "Rotrin-Dent" is not inferior to the reference medicines as gel "Diclofenac, 5%" (the mean value of anti-inflammatory activity is 35% and 37%, respectively), and higher than the gel with quercetin and "Kamident-Health" gel demonstrated, which mean activity about 20% and 18%, respectively.

УДК: 616.314-001.4-073.7

Коваленко В. В., Ткаченко І. М.

ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕКТРОННОЇ МІКРОСКОПІЇ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРИ ТВЕРДИХ ТКАНИН ПРИ ПІДВИЩЕНІЙ СТЕРТОСТІ ЗУБІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Діагностика та лікування підвищеної стертості зубів представляє певні труднощі. Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ) є найбільш точним і ефективним методом визначення деструктивних змін, що з'являються при декальцизації в поверхневих шарах твердих тканин зубів. Під електронним мікроскопом досліджували різні ділянки пошкоджених зубів: центральний осередок ураження, емалево-дентинну межу, пришийкову ділянку зуба, а також межу з'єднання пломбувального матеріалу з твердими тканинами. Використана у дослідженні СЕМ дозволила значною мірою уточнити і суттєво доповнити наявну інформацію про ультраструктуру такого некаріозного ураження зубів як підвищена стертість. Об'ємні зображення об'єктів дозволили більш детально проаналізувати підвищену стертість зубів, виявити обсяг і особливості ультраструктурних порушень.

Ключеві слова: електронна мікроскопія, підвищена стертість, пломбувальний матеріал.

Дослідження являється фрагментом НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Морфофункціональні особливості тканин ротової порожнини і їх вплив на проведення лікувальних заходів і вибір лікувальних матеріалів», № держреєстрації 0115U001112.

Вступ

Діагностика та лікування підвищеної стертості зубів представляє певні труднощі, механізм її виникнення неясний і дискутується, не визначені конкретні зв'язки підвищеної стертості зубів з внутрішньою патологією, немає чітких рекомендацій щодо удосконалення діагностики та лікувально-профілактичних заходів. Все це свідчить про необхідність проведення подальших досліджень із зазначеної проблеми [1,3,6,8,10,11,12].

Вивчення твердих та м'яких тканин зубів зі збереженням їх прижиттєвої цілісності в даний час є однією з найскладніших морфологічних проблем. Це обумовлено неможливістю обійтись без попередньої процедури декальцизації твердих тканин зуба, при якій відбувається повна втрата емалі через великий вміст в ній (близько 96%) мінеральних речовин [2]. Тому, сучасні уявлення про будову зуба (особливо емалі і її зв'язок з дентином) ґрунтуються або базуються на узагальненні окремих фрагментарних досліджень. [4,5,7].

Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ) є найбільш точним і ефективним методом визначення деструктивних змін, що з'являються при декальцизації в поверхневих шарах твердих тканин зубів. Проте, відомості щодо вивчення цієї проблеми в літературі висвітлені недостатньо [9,13].

Мета дослідження

На основі експериментальних досліджень твердих тканин зубів визначити оптимальний матеріал для лікування підвищеної стертості.

Матеріали і методи дослідження

Нами було проведено електронно-мікроскопічний і хімічний аналіз зубів у поздовжньому розпилі з фізіологічною та підвищеною стертістю до і після відновлення втрачених тканин різними пломбувальними матеріалами за допомогою скануючого електронного мікроскопу з високою роздільною здатністю 1нм і максима-

льним збільшенням 1000000 серії (СЕМ) "Mira 3 LMU", оснащеного електронною гарматою з катодом Шоттке фірми «Tescan» (Чехія). В якості контрольних зразків у роботі досліджено інтактні людські зуби (моляри), видалені за медичними показаннями.

Відразу після екстракції зуба, його промивають у фізіологічному розчині, далі відсікають близько половини довжини коренів з метою оптимального дифундування в пульпу та дентин фіксуючого розчину (4% розчин глютарового альдегіду на фосфатному буфері). Тривалість фіксації не менше 4 діб в холодильнику.

Після полімеризації, яка тривала дещо довше звичайного часу, отриманий блок розрізали сепарувальним диском з таким розрахунком, щоб отримати дві половини зуба. Кожну половину розмішували в товщі прозорої епоксидної смоли. Далі, торцеві поверхні з оголеними тканинами зуба піддавали бережному шліфуванню до отримання рівного шліфа.

Елементний склад локальної ділянки визначали за допомогою енергодисперсійного спектрометра «X-max 80mm2» («Oxford Instruments», Великобританія), який був інтегрований у растровий електронний мікроскоп. Дослідження проводили на базі Інституту ім. Патона, відділення наномедтехнології (м. Київ). Загальний вигляд пристрою, що застосовувався, представлено на рис. 1

Для вирішення поставлених завдань дослідженню підлягали 40 зубів, видалених за терапевтичними і хірургічними показаннями: з фізіологічною (17 зубів), із підвищеною стертістю (23 зубів).

1) матеріалом «Харизма F» з адгезивною системою п'ятого покоління запломбовано 4 зуби з фізіологічною стертістю та 4 – з патологічною.

2) матеріалом «Харизма F» з адгезивною системою сьомого покоління запломбовано 4 зуби з фізіологічною стертістю та 8 зуби з патологічною.

3) матеріалом «Вітремер» (СІЦ) запломбовано 2 зуб з фізіологічною стертістю та 4 зуби з патологічною.

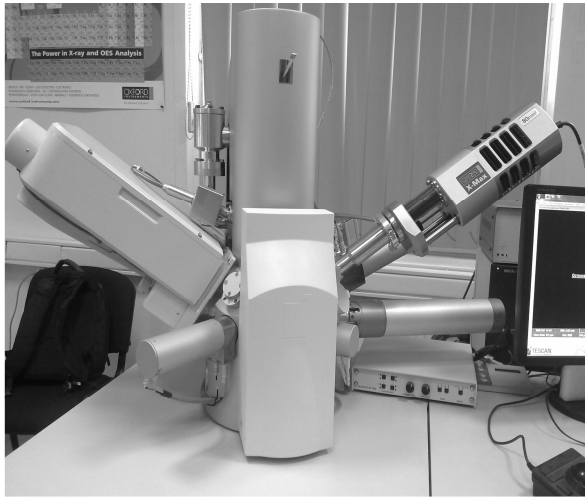


Рис. 1. Загальний вигляд растрового електронного мікроскопа (SEM) "Mira 3 LMU" («Tescan», Чехія) з інтегрованим енергодисперсійним спектрометром «X-max 80mm2» («Oxford Instruments», Великобританія)

Після пломбування виконували поздовжній розпил досліджуваних зубів.

Контрольну групу склали 14 молярів – 7 з фізіологічною стертістю, 7 – з патологічною.

Для аналізу і порівняння структури, складу та характеристик зразків був розроблений алгоритм їх оцінки за такою методикою:

1. Вибір досліджуваної ділянки і дослідження структури емалевих призм та розмірів міжпризмового простору.

2. Вибір досліджуваної ділянки і позначення ділянок мікроаналізу.

3. Елементний аналіз у обраних ділянках.

Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні емалі зубів на мікроелементний склад за наведеним вище алгоритмом отримали серію цифрових знімків емалі з різними ступенями збільшення. Оскільки емалеві призми мають S-подібний хід і при отриманні сколу емалі ми не завжди мали можливість контролювати кут сколу, то на цифрових знімках ми не мали перспективи досить точно оцінити діаметр призм і проміжок між ними в числовому варіанті. Тому для достовірності результатів ми роздруковували на паперовому носії кілька знімків емалі зуба, що вивчається, отриманих із різних позицій. За масштабною міткою, за розробленою методикою, на кожному знімку підраховували кількість емалевих призм і переводили їх кількість на 100 мкм. Потім обчислювали середнє значення емалевих призм на 100 мкм для кожного досліджуваного зразка емалі та вносили ці дані для аналізу у зведену таблицю. Кількість призм на одиницю площі характеризувала щільність емалі.

В ході електронно-мікроскопічного дослідження встановлено, що поверхня емалі здорового зуба незважаючи на наявність органічної оболонки, практично згладжує її контури і маскує структури, що прилягають, не є ідеально рівною. Крім механічних пошкоджень у вигляді подря-

пин, на окремих ділянках емалі були виявлені нерівності, під якими розташовувалися нечітко виражені закінчення емалевих призм.

Поверхня зуба при горизонтальній формі стерстості в області ріжучого краю зуба характеризувалася, насамперед, втратою емалі і дезорієнтацією фрагментів її шарів [1].

Цілком ймовірно, що при вертикальній стерстості емалеподібний шар на коронці зуба в дійсності являє собою відполірований дентин, оскільки візуальне дослідження свідчило про досить сильне пошкодження зуба і потоншення його вестибулярної поверхні на кілька міліметрів. Необхідно зазначити, що зони зуба, що межують з основним осередком стирання емалі, значною мірою також втратили свою структурну цілісність і піддалися деструктивним змінам. Однак, в окремих випадках на достатньо великих ділянках цілісність емалевого шару збереглася без особливих змін.

Електронно-мікроскопічне дослідження ділянок зубів з горизонтальною стертістю виявило множинні дефекти в зоні нашарування емалі коронки на цемент кореня, що виражалося в першу чергу, у відсутності рівного (як у інтактних зубів) краю межі їх переходу, а також в наявності дрібних дефектів на поверхні емалевого шару, аж до оголення верхніх частин емалевих призм. При вертикальній стерстості в області шийки також видно деструктивні зміни на поверхні кореня.

Висновки

Використана у дослідженні СЕМ дозволила значною мірою уточнити і суттєво доповнити наявну інформацію про ультраструктуру такого некаріозного ураження зубів, як підвищена стертість. Об'ємні зображення об'єктів дозволили більш детально проаналізувати патологічну стертість зубів, виявити обсяг і особливості ультраструктурних порушень.

Отримані результати проведеного дослідження на даний час піддаються статистичній обробці. Її дані будуть опубліковані в наступних публікаціях.

Література

1. Боровский Е.В. Некариозные поражения зубов: клиника и лечение. / Боровский Е.В., Леус П.А., Лебедева Г.К. - М., 1978. - 16 с.
2. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека: Учебное пособие.- 2-е изд., испр. / Быков В.Л. - СПб. Спец. Лит., 1998. - 247с.
3. Бушан М.Г. Патологическая стираемость зубов и ее осложнения. / Бушан М.Г. - Кишинев : Штиинца, 1979. - 183с.
4. Доценко В.И. Сравнительная оценка микротвердости твердых тканей зуба в норме и при патологических состояниях / В.И. Доценко, М.Д. Король, Л.С. Шундрик // Медицинская наука – 2010: материалы всеукраинской научно-практической конференции. – Полтава, 2010. – С. 9–10.
5. Киселева Д. В. Особенности микроэлементного состава зубных тканей человека по данным ИСП масс-спектрометрии с лазерной абляцией / Д. В. Киселева, Н. Н. Адамович, С. Л. Воляков, Ю.В. Мандра // Ежегодник-2012, Тр. ИГГ УрО РАН. – 2013. - Вып. 160. - С. 334–337.
6. Купец Т.В. Современные технологии, нестандартные идеи в профилактической стоматологии / Т.В. Купец, А.В. Гроссер, А.П. Карпов // Клиническая стоматология. - 2005. - №1. - С. 60-64.

7. Мандра Ю.В. Современные диагностические подходы в изучении микроэлементного состава твердых тканей зубов при повышенной стираемости / Ю.В. Мандра, С.Л. Вотяков, Д.В. Киселева // Уральский медицинский журнал. – 2008. – №10(50). – С. 85-89.
8. Мандра Ю.В. Повышенная стираемость зубов: ранние клинические проявления, морфоструктурные изменения, лечебно-профилактические методы коррекции : дис. ... док. мед. наук : 14.01.14 / Ю.В. Мандра. – Екатеринбург, 2011. – 200 с.
9. Ткаченко І.М. Структурні особливості емалі при підвищеній і фізіологічній стертості зубів / І.М. Ткаченко, М.М. Скорик // Український стоматологічний альманах. – 2011. – №6. – С. 15-21.
10. Федоров Ю.А. Особенности диагностики и новые принципы лечения некариозных поражений зубов / Ю.А. Федоров, В.А. Дрожжина, П.М. Чернобыльская, Н.В. Рубежова // Новое в стоматологии. – 1996. – №3(44). – С. 10-12.
11. Федоров Ю.А. Особенности диагностики и лечения некариозных поражений зубов, возникших после их прорезывания / Ю.А. Федоров, Н.В. Рубежова // Профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний. – 1995. – Часть 1. – С. 53-55.
12. Цимбалистов А. В. Морфологические предпосылки особенностей лечения твердых тканей зубов при основных стоматологических заболеваниях / А. В. Цимбалистов, К. Г. Селезнев; А.И. Кударь, М.А. Кударь ; К. Г. Селезнев; А.И. Кударь, М.А. Кударь. // Стоматолог. – 2002. – № 12 – С.7-10.
13. Пат.№ 77728. Спосіб дослідження щільності емалі зубів при фізіологічній та підвищеній стертості зубів /Ткаченко І.М.; опубл. 25.02. 13, Бюл. № 4.
4. Docenko V.I. Sravnitel'naja ocenka mikrotverdsti tverdyh tkanej zuba v norme i pri patologicheskikh sostojaniyah / V.I. Docenko, M.D. Korol', L.S. Shundrik // Medicinskaja nauka – 2010: materialy vseukrainskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. – Poltava, 2010. – S. 9-10.
5. Kiseleva D. V. Osobennosti mikrojelementnogo sostava zubnyh tkanej cheloveka po dannym ISP mass-spektrometrii s lazernoj abljaciej / D. V. Kiseleva, N. N. Adamovich, S. L. Votjakov, Ju.V. Mandra // Ezhegodnik-2012, Tr. IGG UrO RAN. – 2013. – Vyp. 160. – S. 334-337.
6. Kupec T.V. Sovremennye tehnologii, nestandartnye idei v profilakticheskoy stomatologii / T.V. Kupec, A.V. Grosser, A.P. Karpov // Klinicheskaja stomatologija. – 2005. – №1. – S. 60-64.
7. Mandra Ju.V. Sovremennye diagnosticheskie podhody v izuchenii mikrojelementnogo sostava tverdyh tkanej zubov pri povyshennoj stiraemosti / Ju.V. Mandra, S.L. Votjakov, D.V. Kiseleva // Ural'skij medicinskij zhurnal. – 2008. – №10(50). – S. 85-89.
8. Mandra Ju.V. Povyshennaja stiraemost' zubov: rannie klinicheskie pojavlenija, morfostrukturnye izmenenija, lechno-profilakticheskie metody korekcii : dis. ... dok. med. nauk : 14.01.14 / Ju.V. Mandra. – Ekaterinburg, 2011. – 200 s.
9. Tkachenko I.M. Strukturi osoblivosti emali pri pidvishhenij i fiziologichnij stertosti zubiv / I.M. Tkachenko, M.M. Skorik // Ukrain'skij stomatologichnij al'manah. – 2011. – №6. – S. 15-21.
10. Fedorov Ju.A. Osobennosti diagnostiki i novye principy lechenija nekarioznyh porazhenij zubov / Ju.A. Fedorov, V.A. Drozhzhina, P.M. Chernobyl'skaja, N.V. Rubezhova // Novoe v stomatologii. – 1996. – №3(44). – S. 10-12.
11. Fedorov Ju.A. Osobennosti diagnostiki i lechenija nekarioznyh porazhenij zubov, vznikshih posle ih prorezyvanija / Ju.A. Fedorov, N.V. Rubezhova // Profilaktika i lechenie osnovnyh stomatologicheskikh zabolevanij. – 1995. –Chast' 1. –S.53-55.
12. Cimbalištov A. V. Morfoložicheskie predposylki osobennostej lechenija tverdyh tkanej zubov pri osnovnyh stomatologicheskikh zabolevanijah / A. V. Cimbalištov, K. G. Seleznev; A.I. Kudar', M.A. Kudar' ; K. G. Seleznev; A.I. Kudar', M.A. Kudar'. // Stomatolog. – 2002. – № 12 – S.7-10.
13. Pat.№ 77728. Sposib doslidzhennja shhil'nosti emali zubiv pri fiziologichnij ta pidvishhenij stertosti zubiv /Tkachenko I.M.; opubl. 25.02. 13, Bjul. № 4.

References

1. Borovskij E.V. Nekarioznye porazhenija zubov: klinika i lechenie. / Borovskij E.V., Leus P.A., Lebedeva G.K. – M., 1978. – 16 s.
2. Bykov V.L. Gistologija i jembriologija organov polosti rta cheloveka: Uchebnoe posobie.- 2-e izd., ispr. / Bykov V.L. – SPb. Spec. Lit, 1998. – 247s.
3. Bushan M.G. Patologicheskaja stiraemost' zubov i ee osloznenija. / Bushan M.G. –Kishinev : Shtiinca, 1979. – 183s.
12. Cimbalištov A. V. Morfoložicheskie predposylki osobennostej lechenija tverdyh tkanej zubov pri osnovnyh stomatologicheskikh zabolevanijah / A. V. Cimbalištov, K. G. Seleznev; A.I. Kudar', M.A. Kudar' ; K. G. Seleznev; A.I. Kudar', M.A. Kudar'. // Stomatolog. – 2002. – № 12 – S.7-10.
13. Pat.№ 77728. Sposib doslidzhennja shhil'nosti emali zubiv pri fiziologichnij ta pidvishhenij stertosti zubiv /Tkachenko I.M.; opubl. 25.02. 13, Bjul. № 4.

Резюме

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРЫ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ПРИ ПОВЫШЕННОЙ СТИРАЕМОСТИ ЗУБОВ.

Коваленко В. В, Ткаченко И. М.

Ключевые слова: электронная микроскопия, повышенная стираемость, пломбировочный материал.

Диагностика и лечение повышенная стираемости зубов представляет определенные трудности. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) является наиболее точным и эффективным методом определения деструктивных изменений, которые появляются при декальцинации в поверхностных слоях твердых тканей зубов. Под электронным микроскопом исследовали различные участки поврежденных зубов: центральный очаг поражения, эмалево-дентинную границу, пришеечную область зуба, а также границу соединения пломбировочного материала с твердыми тканями. Используемая в исследовании СЭМ позволила в значительной степени уточнить и существенно дополнить имеющуюся информацию об ультраструктуре такого некариозного поражения зубов как повышенная стираемость. Объемные изображения объектов позволили более детально проанализировать повышенную стираемость зубов, выявить объем и особенности ультраструктурных нарушений.

Summary

ELECTRON MICROSCOPY IN STUDYING HARD DENTAL TISSUES STRUCTURE IN CASES OF EXCESSIVE ATTRITION

Kovalenko V. V., Tkachenko I. M.

Key words: electron microscopy, increased dental attrition, filling materials.

Diagnosis and treatment of increased dental attrition is known as difficult process. Scanning electron microscopy (SEM) is the most accurate and effective method to determine the destructive changes resulting from calcium loss in superficial layers of the hard dental tissues. We used electron microscopy to investigate various areas of damaged teeth: central lesion focus, enamel-dentine junction, cervical region of teeth, and the area of contact between filling material and hard tissues. SEM enabled to clarify and considerable complement data available on the ultrastructure of non-carious tooth lesion as dental attrition. Three-dimensional images of objects allowed us to carry out more detailed analysis of excessive dental attrition and abrasion, to identify the scope and features of ultrastructural abnormalities.

УДК 618.14-006.36

Литвак О.О.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ПАЦІЄНТОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ УЛІПРІСТАЛА АЦЕТАТА В ЯКОСТІ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС, м. Київ

У дослідженні проведено морфоімуногістохімічну оцінку стану міоматозної тканини у пацієнток з лейоміомою матки після лікування селективним модулятором прогестеронових рецепторів - уліпрістала ацетатом. У пацієнток після трьохмісячного курсу лікування уліпрістала ацетатом відзначалося достовірне зниження експресії рецепторів прогестерону, маркерів інгібітора апоптозу Bcl-2 і проліферативної активності Ki-67, тобто, за рахунок зменшення кількості рецепторів прогестерону зменшується його дія, внаслідок чого відбувається індукування апоптозу і зниження процесів проліферації, що спричиняє інволюцію міоми.

Ключові слова: лейоміома матки, лікування, діагностика, рецептори прогестерону, проліферація, апоптоз, уліпрістала ацетат.

Вивчення клініко-морфологічних аспектів стану репродуктивного здоров'я (РЗ) пацієнток після хірургічного лікування міоми матки проводилося в рамках комплексної НДР наукового відділу малоінвазивної хірургії «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, суглобів, щитоподібної та прищитоподібної залоз, носоглотки, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій». № держ. реєстрації 0114U002120. Висловлюю щире подяку доктору мед. наук, професору, головному науковому співробітнику наукового відділу малоінвазивної хірургії, зав. патогістологічним центром ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС Курик Олені Георгіївні за допомогу у підготовці матеріалу для наукової статті

Вступ

Міома матки - гормоно-залежна пухлина міометрію. Актуальність вивчення репродуктивного здоров'я (РЗ) пацієнток після хірургічного лікування міоми матки обумовлена тим фактом, що в останні роки існує тенденція до збільшення кількості пацієнток молодого віку з ЛМ яким в 50–55% клінічних випадків показано оперативне лікування з метою відновлення фертильності. [3]. Одним із найактуальніших питань цього наукового напрямку є віддалені наслідки перенесеного хірургічного лікування, зокрема й консервативної міомектомії. Не викликає сумнівів той факт, що ефективність операції багато в чому залежить від якості підготовки пацієнтки до оперативного лікування.

На сьогодні у патогенезі міоми основну роль відводять комплементарній взаємодії естрогену і прогестерону, які реалізують свій вплив на тканини-мішені, за механізмом дії ліпофільних гормонів, через специфічні цитозольні рецептори, що ініціюють зв'язування цих стероїдів з рецептором. Спочатку відбувається активація гормон-рецепторного комплексу, який потім переміщається в ядро, зв'язується з акцепторними ділянками хромосом і запускає транскрипцію генів. Матрична РНК, що утворюється, призначена для синтезу специфічних білків, що визначають біологічний ефект стероїду. Один з таких специфічних білків - рецептор прогестерону. Для прояву біологічного ефекту прогестерону необхідні естрогени [16,19].

В сучасній літературі відсутні чіткі практичні рекомендації щодо передопераційного ведення хворих, які плануються на консервативну міомектомію, однак одним з революційних проривів в цьому напрямку здійснили препарати, які відносяться до блокаторів рецепторів прогестерону. Одним з таких препаратів є уліпрістала ацетат

(УА), який діє безпосередньо на рецептори прогестерону в ЛМ, ендометрії, гіпофізі, пригнічує овуляцію без значущого впливу на рівень продукції естрогенів і глюкокортикоїдів [17]. Пригнічуючи процеси проліферації і посилюючи апоптоз клітин ЛМ, він не діє на навколишній міометрій. Взаємодія УА з рецепторами прогестерону в аденогіпофізі не впливає на продукцію пролактину і адренкортикотропного гормонів, разом з тим пригнічує продукцію фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів [7].

УА («Есмія») відноситься до селективних модуляторів прогестеронових рецепторів II покоління. Клінічне дослідження, проведене у 18 дослідницьких центрах в чотирьох країнах Європи, включало жінок репродуктивного віку щонайменше з однією міомою матки від 3 до 10 см в діаметрі, розміром матки до 16 тижнів вагітності, рясними менструальними кровотечами, які мали показання до операції з приводу міоми матки. Пацієнтки отримали чотири курси тримісячного лікування УА в дозі 10 мг / добу. Після чотирьох курсів лікування частота аменореї склала 90%, обсяг міоми матки скоротився на 72%. Значний і стійкий регрес міоматозних вузлів дозволив відмовитися від хірургічного втручання у частини пацієнток [8].

Молекулярно-біологічні механізми впливу селективних модуляторів рецепторів прогестерону, до яких відноситься УА, досліджені переважно *in vitro* [7]. У культурі тканини ЛМ доведено пригнічення УА проліферативної активності та індукції апоптозу лейоміоцитів, зниження ними продукції факторів росту і колагену в поєднанні з підвищенням синтезу матриксних протеїназ. В останні роки з'явилися численні роботи, де морфологічні зміни в ЛМ після впливу УА описані на клінічному матеріалі [1,4,5].

В ендометрії у більшій частини пацієнток під впливом уліпрістала ацетату розвиваються обо-

ротні (протягом декількох тижнів навіть після чотирьох курсів терапії) доброякісні зміни, що отримали назву PAEC (PRM-associated endometrial changes - зміни ендометрія, асоційовані із застосуванням модуляторів рецепторів прогестерону), що призводять, поряд з ановуляцією, до аменореї. Після припинення лікування менструальний цикл зазвичай відновлюється через чотири-п'ять тижнів. Об'єм міоми матки, якого вдається досягти, може зберігатися до шести місяців. Крім того, лікування УА зменшує біль, пов'язаний з міомою матки, покращує якість життя жінки [18].

Відомо, що прогестерон має протективну дію на естроген-індуковану проліферацію ендометрію, а ендометрій - одна з основних тканин-мішеней для модуляторів рецепторів прогестерону. Тому тривала терапія препаратами однієї з груп цих препаратів бути причиною розвитку гіперплазії ендометрія [11]. На відміну від класичних модуляторів рецепторів прогестерону, УА модулює активність рецепторів прогестерону епітелію залоз і клітин строми ендометрія, а не блокує їх активність як, наприклад, антигестагени [10]. В результаті, за умов збереження впливу естрогенів на клітини ендометрію, не розвивається його гіперплазія, а формуються специфічні і зворотні морфологічні зміни ендометрія з ознаками змішаного естрогенного (слабко виражена проліферація) і прогестагенного (секреторні зміни) впливу [18].

Проведені в даний час дослідження свідчать, що в майбутньому цей препарат може зайняти самостійну терапевтичну нішу і лягти в основу персоналізованого і органозберігаючого лікування лейоміом матки, а також, можливо, інших гормонально-залежних захворювань органів жіночої репродуктивної системи.

Тому, виходячи з вищезазначеного, метою даного дослідження стало зниження частоти порушень репродуктивної функції та збереження фертильності у жінок після консервативної міомектомії шляхом впровадження у клінічну практику доопераційної підготовки пацієнток препаратом УА та проведення морфологічного дослідження міоматозної тканини і ендометрія у пацієнток з ЛМ матки після застосування УА.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводилися на протязі трьох місяців (січень-березень 2016р.) на базі відділення малоінвазивної хірургії ДНУ "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" ДУС. Застосовувалися загальні клініко-лабораторні та спеціальні обстеження: інструментальні (УЗД), імунологічні, біохімічні, літературний пошук, параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу. Проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження ЛМ, віддалених шляхом міомектомії, і ендометрія у 9 пацієнток після тримісячного курсу лікування УА - 5 мг на добу (основна група). Вік жі-

нок був від 26 до 40 років (середній вік $35,8 \pm 4,2$). У групі порівняння досліджували 15 ЛМ у жінок без передопераційної гормональної терапії або контрацепції. Пацієнтки були у віці від 29 до 42 років (середній вік - $38,6 \pm 3,4$ років). У пацієнток основної групи розміри домінантного вузла до лікування становили $8,6 \pm 1,4$, після лікування - $4,8 \pm 1,2$; в групі порівняння розміри домінантного вузла становили $5,2 \pm 1,54$. В обох групах вузли локалізувалися інтрамурально і субмукозно. За гістологічною будовою всі вузли були простими ЛМ.

Фрагменти тканини лейоміоми і ендометрія фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну. Для проводки матеріалу після фіксації використовували гістопроектор карусельного типу STP-120, для заливки парафінових блоків станцію EC-350, для різання парафінових блоків - ротаційний мікротом серії HM - 340E (Microm, Hamburg, Germany). Фарбували гістологічні препарати гематоксиліном-еозином. Використовували мікроскоп Axioskop 40 з фотокамерою AxioCam MRc5 (CarlZeiss).

У тканині лейоміоми в серійних парафінових зрізах товщиною 4-5 мкм проведено імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену (DAKO, EP1), прогестерону (DAKO, PgR636), маркера проліферативної активності Ki-67 (DAKO, SP6), інгібітора апоптозу Bcl-2 (BCL-2 alpha Ab -1 (100 / D5), а також системи візуалізації EnVision FLEX (DAKO) з діамінобензидином (ДАБ). Процес забарвлення шляхом послідовних циклів інкубації реагентів і промивки на предметних скельцях проводили в автостейнері виробництва Thermo Scientific. Препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Продуктом імуногістохімічних реакцій є дрібні коричневі гранули в ділянках локалізації антигену. Для рецепторів естрогену і прогестерону, Ki-67 - це ядра клітин, для Bcl-2 - цитоплазма і ядра клітин.

Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали за допомогою напівкількісного морфометричного методу [15]. Візуально оцінювали інтенсивність забарвлення клітин в балах від 0 до 3 (негативна, слабка, помірна і виражена реакція) і підраховували відсоток позитивно зафарбованих клітин при кожному значенні інтенсивності забарвлення, по 1000 клітин в 10 полях зору з найбільш вираженою імуногістохімічною реакцією при збільшенні мікроскопа 400.

Також визначали середню площу експресії у відсотках - відношення площі з іммунопозитивними клітинами/ядрами до загальної площі клітин/ядер в полі зору. Зазначені параметри відображають інтенсивність синтезу та накопичення досліджуваних гормонів і сигнальних молекул у клітинах і тканинах.

Результати дослідження та їх обговорення

У групі ЛМ пацієнток без передопераційного гормонального лікування рецептори прогестерону експресували $76,4 \pm 6,8\%$ ядер (рис. 1). Ре-

цептори естрогену визначалися в $32,8 \pm 2,6\%$ ядер. Наші дані збігаються з даними Потапова В.О та співавт., 2014, які відзначають, що зразки

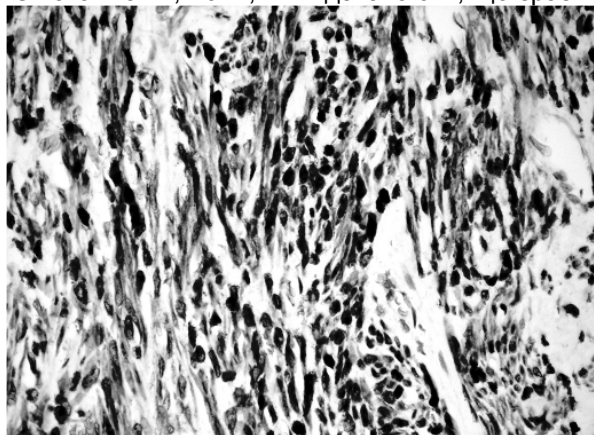


Рис. 1. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми прогестеронових рецепторів. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження. Х200.

міоми характеризувалися достовірно більшою експресією прогестеронових рецепторів в порівнянні з естрогеновими рецепторами [2].

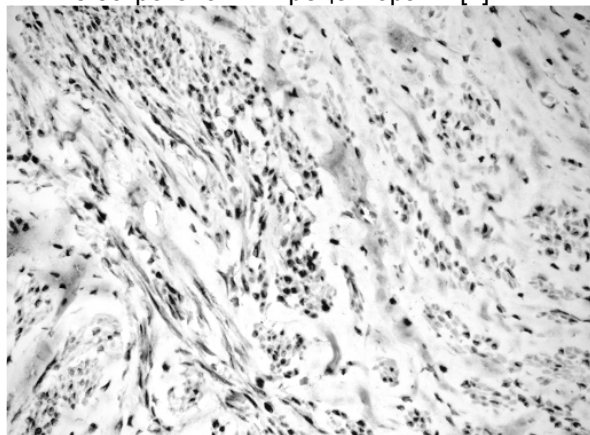


Рис. 2. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми прогестеронових рецепторів. Пацієнтка після прийому УА. Імуногістохімічне дослідження. Х200.

У групі пацієнток після лікування УА звертали на себе увагу менші розміри гладком'язових клітин та їх ядер в ЛМ; також відмічались вогнищевий склероз і гіаліноз строми міоматозних вузлів. Зазначалося достовірне зниження експресії рецепторів прогестерону - $36,8 \pm 1,28\%$ ($p < 0,05$) (рис. 2) і недостовірне зниження рівня експресії естрогенів $30,7 \pm 3,4\%$ ($p > 0,05$). Така тенденція описана раніше у випадках застосування препарату з антипрогестивним ефектом - міфепрісто-на; в імуногістохімічних дослідженнях виявлено значне зменшення кількості рецепторів прогестерону, в той час як рівень рецепторів естрогенів не змінювався, що дозволило припустити можливість регресії міоматозного вузла в результаті прямого антипрогестеронового впливу [9]. У той же час Тихомиров А.Л. та співавт., 2014 відзначають підвищення експресії рецепторів прогестерону ядрами гладких клітин при збереженні рівня рецепторів естрогенів в групі пацієнток, які приймали УА [5]. На думку авторів, виявлена тенденція до підвищення експресії рецепторів прогестерону клітинами лейоміоми після терапії УА, можливо, являє собою компенсаторний процес. У той же час при такому підході складно пояснити механізм дії УА як селективного модулятора рецепторів прогестерону. Прогестерон стимулює ріст міоми через набір ключових генів, що регулюють як апоптоз, так і проліферацію. При зв'язуванні з цими рецепторами прогестерон стимулює в клітинах лейоміоми вироблення факторів росту (EGF) і інгібітору апоптозу протонкогена bcl-2, в результаті експресія маркерів проліферації в клітинах лейоміоми підвищується, а активність апоптозу знижується. Таким чином, прогестерон здатний впливати на ріст міоми за допомогою блокування апоптозу, що призводить до збільшення життєвого циклу пухлин-

них клітин, а також підвищує їх проліферативну активність [13].

Маркер інгібітора апоптозу bcl-2 в контрольній групі був виявлений в $65,4 \pm 7,2\%$ клітин. У пацієнток після прийому УА відзначалося достовірне зниження інгібітора апоптозу bcl-2 - $42,6 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), що не збігається з даними Тихомирова А.Л. і співавт. 2014, які відзначають лише незначне і статистично недостовірне зниження експресії інгібітора апоптозу bcl-2 в групі пацієнток, які приймали УА [5].

Маркер проліферації Ki-67 у пацієнток без гормонального лікування визначався в $11,8\%$ ядер гладких клітин (рис. 3), а у жінок, що приймали УА в $7,2\%$ клітин лейоміоми (рис. 4), що збігається з даними Тихомирова А.Л. і співавт., 2014 [5], які виявили статистично значуще зниження проліферативної активності гладком'язових клітин в групі пацієнток після прийому УА.

Морфологія ендометрія після прийому УА подібна до естроген-індукованих змін ендометрія або його гіперплазії, проте зміни архітекtonіки залоз, їх епітелію, строми і судин ендометрія утворюють специфічну морфологічну картину.

У більшості спостережень будова і взаємне розташування залоз варіює в межах одного біоптату, значна частина залоз кістозно розширені. Зустрічаються звивисті залози, іноді фестончасті, зіркоподібної форми, які більше відповідають секреторній фазі, і прямі залози з вузьким просвітом. Кістозно-розширені залози можуть бути оточені «коміром» з щільнорозташованих стромальних клітин видовженої форми. У просвіті залоз, частіше кістозно-розширених, накопичується водянистий секрет (рис. 5). При РАЕС епітелій залоз виглядає неактивним, або слабо проліферуючим, з поодинокими мітозами (рис. 6).

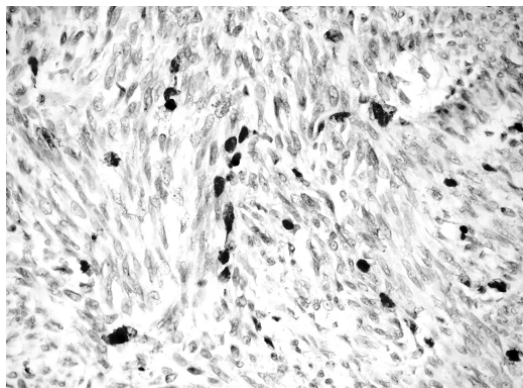


Рис. 3. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміому білка Ki-67. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження. x400.

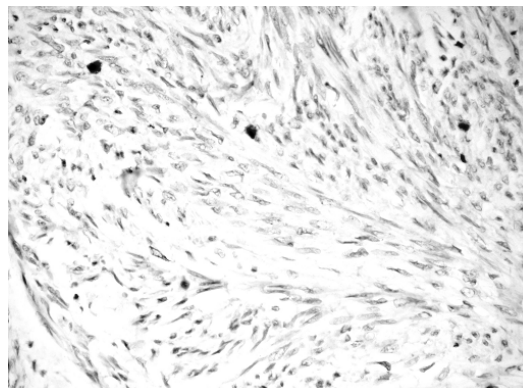


Рис. 4. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміому білка Ki-67. Пацієнтка після прийому УА. Імуногістохімічне дослідження. x400.

При дослідженні в ендометрії маркера проліферативної активності Ki-67 у пацієнток, що приймали УА, відмічається вкрай низька його експресія у порівнянні з групою пацієнток без гормонального лікування ЛМ (рис. 7, 8). Хоча структура залоз більше відповідає секреторній фазі, залозистий епітелій зазвичай сплюснений кубіч-

ний або призматичний, без ознак або зі слабо вираженою стратифікацією ядер, з поодинокими мітозами (рис. 7). Частина епітеліоцитів містить в цитоплазмі базальні вакуолі; зустрічається секреторний епітелій з ознаками апокринових секреторії, особливо в кістозно-розширених залозах.

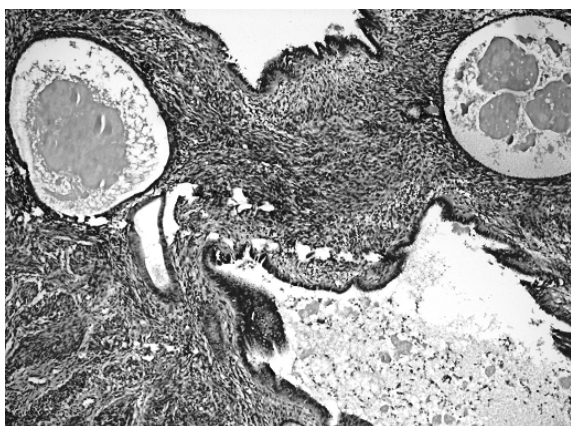


Рис. 5. Ендометрій пацієнтки після прийому УА – кістозно розширені залози з слабо проліферуючим сплюсненим епітелієм. Забарвлення гематоксилином-еозином. x200.

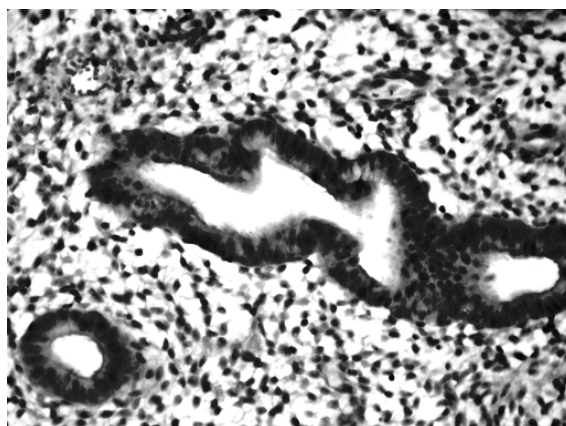


Рис. 6. Ендометрій пацієнтки після прийому УА – залози ендометрія зі слабо проліферуючим епітелієм. Забарвлення гематоксилином-еозином. x200.

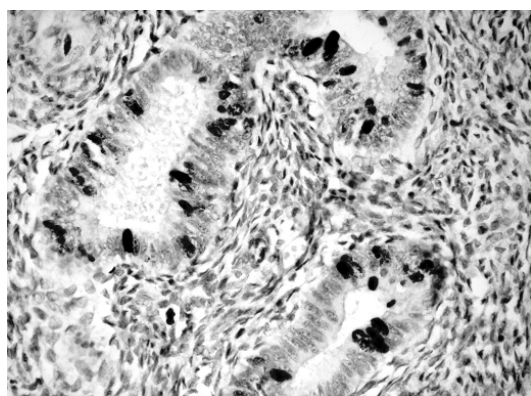


Рис. 7. Експресія ядрами епітеліальних клітин ендометрія білка Ki-67. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження. x400.

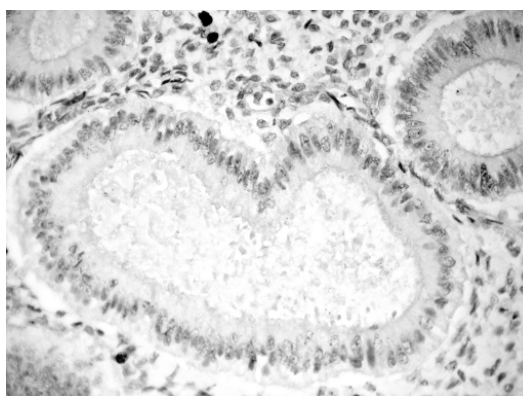


Рис. 8. Вкрай низька експресія ядрами епітеліальних клітин ендометрія білка Ki-67. Пацієнтка після прийому УА. Імуногістохімічне дослідження. x400.

Строма з щільним розташуванням клітин, низькою проліферативною активністю, без ознак периваскулярної децидуоподібної реакції. Залозисто-стромальне співвідношення не порушено, але залози часто розподілені нерівномірно. Зустрічаються скупчення артерій з потовщеними стінками.

РАЕС спостерігається приблизно у 60% пацієнток з симптомними лейоміомами матки, які лікувалися протягом 3-х місяців препаратом УА. Зміни ендометрія оборотні і самостійно регресують протягом декількох тижнів після завершення курсу терапії [18]. Головна ознака РАЕС, окрім порушення форми і розмірів залоз - це переважання слабо проліферуючого сплющеного і малоактивного секреторного або індіферентного епітелію [14,16,18]. При естроген-індукованих змінах ендометрія або його гіперплазії розширені залози вистелені переважно проліферуючим, не сплосченим епітелієм з ознаками псевдостратифікації і фігурами мітозів; епітелій більшості залоз має вигляд, характерний для середньої або пізньої стадії фази проліферації.

Висновки

У пацієнток, які приймали УА, у гладком'язових клітинах лейоміоми відмічалось достовірне зниження експресії рецепторів прогестерона, маркерів інгібітора апоптозу bcl-2 і проліферативної активності Ki-67. Таким чином, в гладком'язових клітинах міоми під впливом УА відбувається зменшення кількості рецепторів прогестерону, тобто зменшується його дія, внаслідок чого відбувається індукування апоптозу і зниження процесів проліферації, за рахунок чого відбувається інволюція міоми.

Ендометрій при лікуванні УА набуває характерних змін, які потрібно диференціювати з естроген-індукованими змінами або гіперплазією, тому у направленні на патогістологічне дослідження необхідно обов'язково зазначати, що проводилась терапія УА. Патоморфолог, незалежний з морфологією РАЕС, може помилково діагностувати естрогеніндуковані зміни ендометрія або його гіперплазію, для яких також характерні порушення структури і розташування залоз з кістозним розширенням їх просвіту, що може спровокувати невірну подальшу тактику ведення пацієнтки лікуючим гінекологом.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі необхідно продовжити вивчення морфологічних змін, зокрема імуногістохімічних характеристик міоматозної тканини і ендометрія у пацієнток після лікування УА для більш повного вивчення механізму його дії.

Література

1. Адамьян Л.В. Антипроліферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo / Л.В. Адамьян, О.В. Зайрат'янц, А.Л. Тихомиров [и др.] // Пробл. репродукции. - 2014. - № 3. - С. 25-28.
2. Потапов В.О. Гістологічна та імуногістохімічна оцінка стану міоматозної тканини та ендометрія у хворих на лейоміому матки

- та гіперплазію ендометрія / В.О.Потапов, Ю.В.Донська, М.В.Медведев // Морфологія. - 2014. - Вип.8, № 1. - С. 80-84.
3. Радзинский В.Е. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Г.Ф.Топчиев. - М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2014. - 24 с.
4. Тихомиров А.Л. Клинико-морфологическая характеристика миомы матки после применения селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала / А.Л. Тихомиров, В.О. Зайрат'янц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. - Т. 13, № 1. - С. 67-72.
5. Тихомиров А.Л. Первые клинико-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата / А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев, В.О. Зайрат'янц, И.Б. Манухин // Гинекология. - 2014. - № 02. - С. 29-33.
6. Berger C. Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro co-culture system / C. Berger, N.R. Boggavarapu, J. Menezes [et al.] // Hum.Reprod. - 2015. - Vol. 30, № 4. - P. 800-11. doi: 10.1093/humrep/dev030.
7. Biglia N. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids / N. Biglia, S. Carinelli, A. Maiorana [et al.] // Drug Des. Devel. Ther. - 2014. - Vol. 20, № 8. - P. 285-92.
8. Donnez J. PEARL II and PEARL III Extension Study Group Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate / J. Donnez, F. Vázquez, J. Tomaszewski [et al.] // Fertil. Steril. - 2014. - Vol. 101, № 6. - P. 1565-1573.
9. Engman M. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial / M. Engman; S. Granberg; A.R.W. Williams [et al.] // Hum. Reprod. - 2009. -Vol. 24, № 8. - P. 1870-1879.
10. Fiscella J. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone / J. Fiscella, T. Bonfiglio, P. Winters [et al.] // Hum. Pathol. - 2011. - Vol. 42. - P. 947-953.
11. Horne F.M. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences / F.M. Horne, D.L. Bliethe // Hum. Reprod. Update. - 2007. - Vol. 13. - P. 567-580.
12. Melis G. B. Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment / G.B. Melis, B. Piras, M.F. Marotto [et al.] // Expert Opin. Drug Metab Toxicol. - 2012. - Vol. 8. - P. 901-908.
13. Murdoch M. Selective progesterone receptor modulators and their use within gynaecology / M. Murdoch, M. Roberts // Obstet. Gynaecol. - 2014. - Vol 16, № 1. - P. 46-50.
14. Mutter G.L. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators / G.L. Mutter, C. Bergeron, L. Deligdisch [et al.] // Mod. Pathol. - 2008. - Vol. 21. - P. 591-598.
15. Nisolle M. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy / M. Nisolle, S. Gillerot, F. Casanas-Roux [et al.] // Hum. Reprod. - 1999. Vol.14, № 11. - P. 2844-2850.
16. Talaulikar V.S. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids / V.S. Talaulikar, I. T. Manyonda // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2012. - Vol. 165, № 2. - P. 135-40.
17. Talaulikar V.S. Ulipristal acetate: a novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids / V.S. Talaulikar, I. T. Manyonda // Adv. Ther. - 2012. - Vol. 29, № 8. - P. 655-663.
18. Williams A.R.W. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, Ulipristal Acetate / A.R.W. Williams, C. Bergeron, D.H. Barlow, A. Ferenczy // Int. J. Gynecol. Pathol. - 2012. - Vol. 31, № 6. - P. 556-569.
19. Yoshida S. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth / S. Yoshida, N. Ohara, Q. Xu [et al.] // Semin. Reprod. Med. - 2010. - Vol. 28. - P. 260-273.

References

1. Adamjan L.V. Antiproliferativnoe i proapoptoticheskoe dejstvie selektivnogo moduljatora receptorov progesterona ulipristala na lejomiomu matki in vivo / L.V. Adamjan, O.V. Zajrat'janc, A.L. Tihomirov [i dr.] // Probl. reprodukcii. - 2014. - № 3. - S. 25-28.
2. Potapov V.O. Gistologichna ta imunogistohimichna ocinka stanu miomatoznoj tkanini ta endometrija u hvorih na lejomiomu matki ta giperplaziju endometrija / V.O.Potapov, Ju.V.Dons'ka, M.V.Medvedev // Morfologija. - 2014. - Vip.8, № 1. - S. 80-84.
3. Radzinskij V.E. Mioma matki: kurs na organosohranenie. Informacionnyj bjuleten' / V.E. Radzinskij, G.F.Topchiev. - M. : Redakcija zhurnala StatusPraesens, 2014. - 24 s.
4. Tihomirov A.L. Kliniko-morfologicheskaja harakteristika miomy matki posle primenenija selektivnogo moduljatora receptorov progesterona ulipristala / A.L. Tihomirov, V.O. Zajrat'janc // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. - 2014. - T. 13, № 1. - S. 67-72.

5. Tihomirov A.L. Pervye kliniko-morfologicheskie rezul'taty lecheniya bol'nyh miomoy matki s ispol'zovaniem ulipristala acetata / A.L. Tihomirov, V.V. Kazenashev, V.O. Zajrat'janc, I.B. Manuhin // Ginekologija. – 2014. - № 02. – S. 29-33.
6. Berger C. Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro co-culture system / C. Berger, N.R. Boggavarapu, J. Menezes [et al.] // Hum.Reprod. – 2015. - Vol. 30, № 4. – P. 800-11. doi: 10.1093/humrep/dev030.
7. Biglia N. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids / N. Biglia, S. Carinelli, A. Maiorana [et al.] // Drug Des. Devel. Ther. - 2014. - Vol. 20, № 8. - P. 285-92.
8. Donnez J. PEARL II and PEARL III Extension Study Group Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate / J. Donnez, F. Vázquez, J. Tomaszewski [et al.] // Fertil. Steril. - 2014. - Vol. 101, № 6. – P. 1565–1573.
9. Engman M. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial / M. Engman; S. Granberg; A.R.W. Williams [et al.] // Hum. Reprod. - 2009. -Vol. 24, № 8. - P. 1870–1879.
10. Fiscella J. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone / J. Fiscella, T. Bonfiglio, P. Winters [et al.] // Hum. Pathol. – 2011. – Vol. 42. - P. 947-953.
11. Norne F.M. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences / F.M. Norne, D.L. Blithe // Hum. Reprod. Update. – 2007. – Vol. 13. - P. 567-580.
12. Melis G. B. Phar- macokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment / G.B. Melis, B. Piras, M.F. Marotto [et al.] // Expert Opin. Drug Metab Toxicol. – 2012. – Vol. 8. – P. 901–908.
13. Murdoch M. Selective progesterone receptor modulators and their use within gynaecology / M. Murdoch, M. Roberts // Obstet. Gynaecol. - 2014. - Vol 16, № 1. – P. 46-50.
14. Mutter G.L. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators / G.L. Mutter, C. Bergeron, L. Deligdisch [et al.] // Mod. Pathol. – 2008. – Vol. 21. – P. 591-598.
15. Nisolle M. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy / M. Nisolle, S. Gillerot, F. Casanas-Roux [et al.] // Hum. Reprod. - 1999. Vol.14, № 11. – P. 2844-2850.
16. Talaulikar V.S. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids / V.S. Talaulikar, I. T. Manyonda // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2012. – Vol. 165, № 2. – P. 135–40.
17. Talaulikar V.S. Ulipristal acetate: a novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids / V.S. Talaulikar, I. T. Manyonda // Adv. Ther. – 2012. – Vol. 29, № 8. – P. 655–663.
18. Williams A.R.W. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, Ulipristal Acetate / A.R.W. Williams, C. Bergeron, D.H. Barlow, A. Ferenczy // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2012. - Vol. 31, № 6. – P. 556-569.
19. Yoshida S. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth / S. Yoshida, N. Ohara, Q. Xu [et al.] // Semin. Reprod. Med. – 2010. - Vol. 28. – P. 260–273.

Реферат

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА В КАЧЕСТВЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

Литвак Е.О.

Ключевые слова: лейомиома матки, рецепторы прогестерона, пролиферация, апоптоз, улипристала ацетат.

В исследовании проведена морфоиммуногистохимическая оценка состояния миоматозной ткани у пациенток с лейомиомой матки после лечения селективным модулятором прогестероновых рецепторов – улипристала ацетатом. У пациенток после трехмесячного курса лечения улипристала ацетатом отмечалось достоверное снижение экспрессии рецепторов прогестерона, маркеров ингибитора апоптоза bcl-2 и пролиферативной активности Ki-67, то есть, за счет уменьшения количества рецепторов прогестерона уменьшается его действие, вследствие чего происходит индуцирование апоптоза и снижение процессов пролиферации, что способствует инволюции миомы.

Summary

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF MYOMA TISSUES IN PATIENTS WITH HYSTEROMYOMA FOLLOWING PRE-OPERATIVE ULIPRISTAL ACETATE THERAPY

Lytvak H.O.

Key words: uterine leiomyoma, progesterone receptors, proliferation, apoptosis, ulipristal acetate.

Uterine leiomyoma is one of the most common benign tumors of the female genital organs. The main agents in the conservative treatment of leiomyoma are progesterone receptor blockers that suppress fibroid growth and may lead to its regression. Objectives. To study the immunohistochemical characteristics of myoma tissue in patients with uterine leiomyoma following the therapy with selective progesterone modulator ulipristal acetate. Methods. The study was carried out on tissues of leiomyomas removed in 9 patients passed through pre-operative ulipristal acetate therapy. Control group included leiomyoma of patients who did not get hormonal therapy. Immunohistochemical study of progesterone and estrogen receptors, proliferative activity marker Ki-67 and inhibitor of apoptosis Bcl-2 was performed. Results. In the patients who did not pass through preoperative hormonal therapy progesterone receptors expressed in $76,4 \pm 6,8\%$ of the nuclei, estrogen receptors - in $32,8 \pm 2,6\%$. The group of patients after the therapy with ulipristal acetate demonstrated significant decrease of progesterone receptor expression, by $36,8 \pm 1,28\%$ ($p < 0,05$) and an insignificant decrease of estrogen expression by $30,7 \pm 3,4\%$ ($p > 0,05$). Bcl-2 in the control group was found in $65,4 \pm 7,2\%$ of cells, in leiomyomas after the therapy there was a significant decrease of bcl-2 - $42,6 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$). Ki-67 in leiomyomas without hormonal treatment was determined in 11.8% of the nuclei of smooth muscle cells, and in leiomyomas after ulipristal acetate in 7.2% of leiomyoma cells. Conclusions. The patients who had passed through three month ulipristal acetate therapy demonstrated significant decrease of progesterone receptor expression, markers of apoptosis inhibitor bcl-2 and proliferative activity Ki-67. That is, reducing the amount of progesterone receptors results in the decrease in its activity, that in turn leads to the induction of apoptosis and reduced proliferation processes. All this may cause involution of fibroids.

УДК: 615 + 616.891 – 092.9

Луценко Р.В., Весніна Л.Е., Сидоренко А.Г., Микитюк М.В.

ВПЛИВ N-(1-НАФТИЛ)АМІД-2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА СИСТЕМУ ГАМК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕВРОЗІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Вивчено вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліооксилової кислоти (2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-окси-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміда) (12 мг/кг) при внутрішньошлунковому введенні інтактним і підданим експериментальному неврозу щурів протягом 30 діб (1 раз у три доби) на вміст гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) (сироватка крові) глютамінової кислоти, активність глютаматдекарбоксилази (ГДК) і ГАМК-трансамінази (ГАМК-Т) в тканинах великих півкуль головного мозку. Встановлено, що сполука не змінювала показники обміну ГАМК у інтактних щурів. Однак лікуваль-но-профілактичне застосування похідного 2-оксоіндолін-3-гліооксилової кислоти знижувало вміст глютамінової кислоти у тканинах головного мозку в 1,5 рази ($p < 0,002$) і підвищувало вміст ГАМК у 2,1 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$). При цьому спостерігалось підвищення в тканинах головного мозку активності ГДК у 1,3 рази ($p < 0,001$) і нормалізація активності ГАМК-Т у порівнянні з експериментальним неврозом. На фоні діазепаму відмічалась аналогічна спрямованість метаболічних змін при неврозі, хоча у інтактних тварин він більш суттєво впливав на систему ГАМК, що виходило за межі норми.

Ключові слова: похідне 2-оксоіндоліну, діазепам, інтактні щури, експериментальний невроз, гамма-аміномасляна кислота.

Робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно-активних речовин для фармакотерапії адаптивних процесів при порушенні гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).

Серед нейромедіаторних систем головного мозку система гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) має ключове значення, оскільки до 50% синапсів головного мозку активуються цією амінокислотою [12]. ГАМК-нейрони регулюють активність дофамінергічних, холінергічних, серотонінергічних та інших нейронів [13]. Порушення ГАМК-ергічної системи відіграє провідну роль у виникненні депресії, тривоги та судомних станів [10]. Підтримують сталий рівень ГАМК піридоксальзалежні ферменти: глютаматдекарбоксилаза (ГДК) і ГАМК-трансаміназа (ГАМК-Т), що беруть участь у синтезі та інактивації медіатора [8]. У головному мозку велика кількість ГАМК-нейронів регулює активність інших нейронів, виступаючи антагоністом збуджувальних систем, зокрема глютаматергічної [13].

Змінюють кількість медіатора та модулюють чутливість ГАМК-рецепторів велика кількість лікарських засобів, зокрема бензодіазепінові транквілізатори, ноотропи, протисудомні, снодійні, седативні препарати, а також похідні ГАМК.

До потенційних модуляторів ГАМК-системи належать похідні 2-оксоіндолін-3-гліооксилової кислоти. Показано, що 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-окси-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетамід (сполука 18) на різних експериментальних моделях виявляв виражену нейропсихотропну дію, зокрема анксиолітичну та протисудомну [4, 5].

Тому актуально вивчити стан ГАМК-ергічної системи головного мозку за концентрацією глютамінової кислоти, ГАМК та активності ключових ферментів їх метаболізму під впливом однієї з найбільш активних сполук з числа похідних 2-оксоіндолін-3-гліооксилової кислоти.

Мета дослідження

Дослідити вплив N-(1-нафтіл)амід-2-оксоіндолін -

3-гліооксилової кислоти на ГАМК-ергічну систему головного мозку у інтактних і підданих експериментальному неврозу щурів.

Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконані на 48 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180 – 220 г, вирощених у віварії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), який обладнано відповідно до існуючих санітарно-гігієнічних норм. Відомо, що в генетично гетерогенній популяції суттєво виражена варіабельність поведінкових і біохімічних показників тривожності, що обумовлює відмінності вроджених типів реакції на стресорні фактори і фармакологічні засоби корекції [9]. За 14 днів до моделювання невротичного розладу, тварин рандомізували за типом емоційного реагування у тесті «відкрите поле». У дослідях використовували щурів з активним типом реагування. Таким чином були сформовані 6 груп по 8 щурів у кожній: 1) інтактні + розчинник (контрольна група); 2) невроз + розчинник (контрольна патологія); 3) інтактні + діазепам (2 мг/кг); 4) інтактні + сполука 18 (12 мг/кг); 5) невроз + діазепам у дозі 2 мг/кг; 6) невроз + сполука 18 (12 мг/кг). Експериментальні дослідження проводили навесні у другій половині дня.

Для дослідження використали N-(1-нафтіл)амід-2-оксоіндолін-3-гліооксилової кислоти. Сполуку суспендували *ex tempore* у фізіологічному розчині, використовуючи емульгатор «Твін-80» (LAUROPAN, Італія) і вводили тваринам у дозі 12 мг/кг всередину за 1 годину до початку впливу стресорів та кожні 3 доби протягом усього періоду невротизації.

Хронічний невроз моделювали шляхом «конфлікту аферентних збуджень», що полягав

у дії стресорів: світло від електричної лампочки 300 Вт, звуковий подразник інтенсивністю 60 дБ і електричний струм порогової величини через підлогу [2]. Невротичні розлади відтворювали протягом 30 діб, при цьому щурів піддавали дії стресорів 120 хв. безперервно, щодня. В якості референс-препарату застосовували діазепам (2 мг/кг) («Tarchomin S.A.», Польща), його вводили аналогічно сполуці, що досліджується.

Через 1 годину після останньої дії стресорів тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). В тканинах великих півкуль головного мозку вивчали активність глутаматдекарбоксилази (ГДК) [7], ГАМК-трансамінази (ГАМК-Т) [14], вміст глутамінової кислоти [6] та ГАМК у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою наборів фірм [Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG, Німеччина].

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 (StatSoft, Inc., США) з використанням дисперсійного аналізу ANOVA.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи зміни ГАМК-ергічної системи в тканинах головного мозку встановлено, що розвиток експериментального неврозу супроводжувався змінами вмісту нейромедіаторів і ферментів їх метаболізму (таблиця). Рівень глутамінової кислоти збільшився в 1,7 рази ($p<0,001$) у порівнянні з контрольною групою тварин. При цьому рівень ГАМК у сироватці крові зменшився у 2,5 рази порівняно з контролем ($p<0,001$). Зміни рівня нейромедіаторів при хронічному неврозі від-

бувалися на тлі зниження активності ГДК в 1,4 рази ($p<0,001$) і підвищення активності ГАМК-Т у тканинах головного мозку в 1,8 рази порівняно з контрольною групою щурів ($p<0,001$) (див. табл.).

Застосування діазепаму в інтактних тварин вірогідно не впливало на вміст глутамінової кислоти у порівнянні з інтактною групою (див. табл.). Однак референс-препарат підвищував вміст ГАМК у 1,2 рази ($p<0,05$) і вірогідно знижував активність ГАМК-Т порівняно з контрольними щурами. Застосування класичного анкісолітика на протязі 30 діб змінювало активність ГАМК-ергічної системи, що проявлялося збільшенням кількості гальмівного нейромедіатора ГАМК, переважно за рахунок пригнічення його руйнування. Отримані результати узгоджуються з раніше отриманими даними, що до здатності діазепаму змінювати концентрацію ГАМК за подібних експериментальних умов [11]. Такими змінами можуть пояснюватись розвиток побічних ефектів після тривалого застосування бензодіазепіну.

Уведення інтактним тваринам сполуки 18 на протязі 30 діб вірогідно не впливало на вміст нейроактивних амінокислот і активність ГДК, ГАМК-Т у тканинах головного мозку. Це, вочевидь, свідчить про відсутність суттєвих змін у інтактних тварин ГАМК-ергічної системи та безпечність тривалого застосування *n*-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти (див. табл.).

Таблиця
Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на показники ГАМК-ергічної системи при експериментальному неврозі ($M\pm m$)

Групи тварин	Глутамінова кислота, мкмоль/г	ГАМК, нмоль/л	ГДК, мкмоль НАДФ/хв. гр. білка	ГАМК-Т, мкмоль/хв.гр. білка
1. Інтактні + (контрольна група)	8,41 \pm 0,72	1,44 \pm 0,080	1,86 \pm 0,11	11,9 \pm 1,16
2. Експериментальний невроз (контрольна патологія)	14,1 \pm 1,06*	0,575 \pm 0,075*	1,29 \pm 0,053*	21,3 \pm 1,98*
3. Інтактні + діазепам, 2 мг/кг	8,13 \pm 0,85	1,70 \pm 0,060*	2,12 \pm 0,086	7,58 \pm 0,46*
4. Інтактні + сполука 18, 12 мг/кг	8,84 \pm 1,01	1,35 \pm 0,121	1,77 \pm 0,082	10,37 \pm 0,89
5. Експериментальний невроз + діазепам, 2 мг/кг	9,01 \pm 0,57**	1,28 \pm 0,096**	1,76 \pm 0,074**	12,3 \pm 1,06**
6. Експериментальний невроз + сполука 18, 12 мг/кг	9,53 \pm 0,46**	1,18 \pm 0,086**	1,69 \pm 0,083**	14,1 \pm 0,90**

Примітки: 1. У кожній групі 8 тварин; 2. * – $p<0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
3. ** – $p<0,05$ у порівнянні з контрольною патологією.

Застосування діазепаму у дозі 2 мг/кг позитивно впливало на тварин у стані неврозу. При цьому у корі великих півкуль спостерігалось вірогідне зменшення вмісту глутамінової кислоти та підвищення вмісту ГАМК у сироватці крові в 2,2 рази порівняно з контрольною патологією ($p<0,001$) (див. табл.). Зниження вмісту глутамінової кислоти супроводжувалося вірогідною активацією ГДК в тканинах головного мозку і зменшенням активності ГАМК-Т в 1,7 рази порівняно з хронічною невротизацією ($p<0,001$).

Призначення тваринам з профілактично-лікувальною метою похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти при хронічному неврозі

ефективно корегувало розлади ГАМК-ергічної системи. Про це свідчило зниження вмісту глутамінової кислоти у тканинах головного мозку в 1,5 рази ($p<0,002$) і підвищення вмісту ГАМК у 2,1 рази порівняно з контрольною патологією ($p<0,001$). Також в тканинах головного мозку спостерігалось підвищення активності ГДК у 1,3 рази ($p<0,001$) і нормалізація активності ГАМК-Т у порівнянні з експериментальним неврозом (див. табл.).

При експериментальному неврозі спостерігаються зміни обміну основного гальмівного медіатора, що супроводжуються зниженням рівня ГАМК за рахунок пригнічення основного ферме-

нту, що бере участь у синтезі медіатора і підвищення активності фермента-інактиватора. Виявлений стан ГАМК-ергічної системи, вочевидь обумовлений компенсаторними змінами метаболічних і нейромедіаторних процесів при неврозі та свідчить про дефіцит гальмівних медіаторів і дисбаланс обороту амінокислот на етапі синтезу та інактивації ГАМК.

Пригнічення активності ГДК обумовлене порушенням процесів окиснення в нервових клітинах і пригніченням біосинтезу ГДК-піридоксальфосфату та зрушенням оптимального рН для перетворення глютамінової кислоти на ГАМК.

Позитивний вплив діазепаму на ферментативну ланку ГАМК-ергічної системи при хронічному неврозі узгоджується з попередніми дослідженнями ефективності препарату за умов хронічного стресу [9].

Ефективність сполуки 18 при експериментальному неврозі, вочевидь обумовлена антиоксидантною та антигіпоксичною дією, про що свідчать попередні дослідження [1]. Також не виключений безпосередній вплив сполуки на метаболічні процеси та регуляцію мітохондріальних реакцій за екстремальних умов, як це показано на моделі гострого стресу, де сполука попереджала порушення показників азотистого, пуринового і обміну білірубину [3].

Висновки

1. Експериментальний невроз (30 діб) призводить до порушення ГАМК-ергічної системи та дисбалансу збуджувального і гальмівного нейромедіаторів.

2. Курсове призначення тваринам похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти (12 мг/кг) всередину 1 раз на 3 дні ефективно корегує нейромедіаторний дисбаланс при експериментальному неврозі.

3. На відміну від референт-препарату діазепаму (2 мг/кг) сполука 18 не викликає зрушення рівня медіаторних амінокислот у інтактних тварин.

Література

1. Березнякова М.Є. Антиоксидантна активність нового похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / М.Є. Березнякова, Е.Л. Торяник, І.І. Шевцов [та ін.] // Проблеми екології та медицини – 2005. – Т.9, №3-4. – С. 14-15.
2. Ведяев Ф.П. Модели и механизмы нейрогенного стресса / Ф.П. Ведяев // Журнал высшей нервной деятельности. – 1977. – Т.27, №2. – С. 325-327.
3. Луценко Р.В. Корекція похідними 2-оксоіндолінів порушень метаболічних процесів при гострому стресі / Р.В. Луценко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т.10, Вип. 4(32). – С.102-105.
4. Луценко Р.В. Противосудорожное действие 2-гидро-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамида на фоне ГАМК-тропных хемоконвульсантов // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.96, №2. – С. 203-208.
5. Луценко Р.В. Изучение влияния производных 2-оксииндолин-3-глюксілової кислоти на тонус скелетных мышц в тесте "вертикальный экран" / Р.В. Луценко, В.М. Бобирьов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, №4. – С.4-6.
6. Прохорова, М.И. Методы биохимических исследований / М.И. Прохорова. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. – С. 188-226.
7. Розанов В.А. Влияние пиридоксальфосфата и производных пантотена на γ -аминобутиратный шунт в головном мозге мышей / В.А. Розанов // Вопр. мед. химии. – 1980. – № 1. – С. 42-46.

8. Трошин И.Ю. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии / И.Ю. Трошин, О.А. Громова. – М.: МЦНМШ, 2012. – 747 с.
9. Choleris E.A. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequently pulsed magnetic field / E.A. Choleris, A.W. Thomas, M.N. Kavaliers [et al.] // Neurosci. Biobehav. Revs. – 2001. – Vol. 25. – P. 235-260.
10. Cryan J.F. GABA_B receptors and depression. Current status / J.F. Cryan, D.A. Slattery // Adv. Pharmacol. – 2010. – №58. – P. 427-451.
11. Hossain M.A. Discontinuation effects of oxazepam and diazepam treatment on brain GABA metabolism in rats / M.A. Hossain, I.S. Singh, T.K. Makar [et al.] // Neurochem. Int. – 1987. – Vol.11, №1. – P. 49-53.
12. Ben-Ari Y. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations / Y. Ben-Ari, J.L. Gaiaarsa, R. Tyzio [et al.] // Physiol. Rev. – 2007. – №87. – P. 1215-1284.
13. Nutt D.J. GABAA receptors: subtypes, regional distribution, and function / D.J. Nutt // J. Clin. Sleep. Med. – 2006. – №2. – P. 7-11.
14. Jung M.J. The effect of 4-amino hex-5-anoic acid (Y; Jcetylenic GABA, Y-ethynyl GABA) a catalytic inhibitor of GABA transaminase, on brain GABA metabolism in vivo / M.J. Jung, S. Lippert, B.W. Metcalf [et al.] // J. Neurochemistry. – 1977. – №28. – P. 717-723.
15. Jung M.J. The effect of 4-amino hex-5-ynoic acid (γ -acetylenic gaba, γ -ethynyl gaba) a catalytic inhibitor of gaba transaminase, on brain gaba metabolism in vivo / M.J. Jung, B. Lippert, B. W. Metcalf, P. J. Schechter [et al.] // Journal of Neurochemistry. – 1977. – Vol. 28, № 4. – P. 717-723.

References

1. Bereznyakova M.É. Antioksidantna aktivníst' novogo pokhídnogo 2.3-glioksilovoi kisloti / M.É. Bereznyakova, Ye.L. Torianik, I.I. Shevtsov [ta in.] // Problemi yekologii ta meditsini – 2005. – T.9, №3-4. – S. 14-15.
2. Vedyayev F.P. Modeli i mekhanizmy neyrogennoho stressa / F.P. Vedyayev // Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti. – 1977. – T.27, №2. – S. 325-327.
3. Lutsenko R.V. Korektsiya pokhídnimi 2-oksoindolinív porushen' metabolichnikh protsesiv pri gostromu stresí / R.V. Lutsenko // Aktual'ni problemi suchasnoi meditsini: Visnik Ukraíns'koi medichnoi stomatologichnoi akademii. – 2010. – T.10, vip. 4(32). – S.102-105.
4. Lutsenko R.V. Protivosudorozhnoye deystviye 2-gidro-N-naftalen-1-il-2-(2-oksi-1,2-digidro-indol-3-iliden)-atsetamida na fone GAMK-tropnykh khemokonvulsantov // Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. – 2015. – T.96, №2. – S. 203-208.
5. Lutsenko R.V. Izucheniye vliyaniya proizvodnykh 2-oksoindolin-3-glioksilovoy kisloty na tonus skeletnykh myshts v teste "vertikal'nyy ekran" / R.V. Lutsenko, V.M. Bobir'ov // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. – 2015. – T. 78, №4. – S.4-6.
6. Prokhorova, M.I. Metody biokhimicheskikh issledovaniy / M.I. Prokhorova. – L.: Izd-vo LGU, 1982. – С. 188-226.
7. Rozanov V.A. Vliyaniye piridoksal'fosfata i proizvodnykh pantotena na γ -aminobutiratsnyy shunt v golovnom mozge mishey / V.A. Rozanov // Voпр. med. khimii. – 1980. – № 1. – С. 42-46.
8. Troshin I.YU. Ekspertnyy analiz dannykh v molekulyarnoy farmakologii / I.YU. Troshin, O.A. Gromova. – М.: MTSNMSHCH, 2012. – 747 s.
9. Choleris E.A. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequently pulsed magnetic field / E.A. Choleris, A.W. Thomas, M.N. Kavaliers [et al.] // Neurosci. Biobehav. Revs. – 2001. – Vol. 25. – P. 235-260.
10. Cryan J.F. GABA_B receptors and depression. Current status / J.F. Cryan, D.A. Slattery // Adv. Pharmacol. – 2010. – №58. – P. 427-451.
11. Hossain M.A. Discontinuation effects of oxazepam and diazepam treatment on brain GABA metabolism in rats / M.A. Hossain, I.S. Singh, T.K. Makar [et al.] // Neurochem. Int. – 1987. – Vol.11, №1. – P. 49-53.
12. Ben-Ari Y. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations / Y. Ben-Ari, J.L. Gaiaarsa, R. Tyzio [et al.] // Physiol. Rev. – 2007. – №87. – P. 1215-1284.
13. Nutt D.J. GABAA receptors: subtypes, regional distribution, and function / D.J. Nutt // J. Clin. Sleep. Med. – 2006. – №2. – P. 7-11.
14. Jung M.J. The effect of 4-amino hex-5-anoic acid (Y; Jcetylenic GABA, Y-ethynyl GABA) a catalytic inhibitor of GABA transaminase, on brain GABA metabolism in vivo / M.J. Jung, S. Lippert, B.W. Metcalf [et al.] // J. Neurochemistry. – 1977. – №28. – P. 717-723.
15. Jung M.J. The effect of 4-amino hex-5-ynoic acid (γ -acetylenic gaba, γ -ethynyl gaba) a catalytic inhibitor of gaba transaminase, on brain gaba metabolism in vivo / M.J. Jung, B. Lippert, B. W. Metcalf, P. J. Schechter [et al.] // Journal of Neurochemistry. – 1977. – Vol. 28, № 4. – P. 717-723.

Реферат

ВЛИЯНИЕ N- (1-НАФТИЛ) АМИД-2-ОКСИИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА СИСТЕМУ ГАМК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕВРОЗЕ

Луценко Р.В., Веснина Л.Е., Сидоренко А.Г., Микитюк М.В.

Ключевые слова: производное 2-оксииндолина, диазепам, интактные крысы, экспериментальный невроз, гамма-аминомасляная кислота.

Изучено влияние производного 2-оксииндолин-3-глиоксильной кислоты (2-гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамида) (12 мг/кг) при внутрижелудочном введении интактным крысам в состоянии невроза в течение 30 суток (1 раз в трие суток) на содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (сыворотка крови) глутаминовой кислоты, активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК) и ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) в тканях больших полушарий головного мозга. Установлено, что соединение не изменяло показатели обмена ГАМК у интактных крыс. Однако лечебно-профилактическое применение производного 2-оксииндолин-3-глиоксильной кислоты снижало содержание глутаминовой кислоты в тканях головного мозга в 1,5 раза ($p < 0,002$) и повышало содержания ГАМК в 2,1 раза по сравнению с контрольной патологией ($p < 0,001$). При этом наблюдалось повышение в тканях головного мозга активности ГДК в 1,3 раза ($p < 0,001$) и нормализация активности ГАМК-Т по сравнению с экспериментальным неврозом. На фоне диазепама отмечалась аналогичная направленность метаболических изменений при неврозе, хотя у интактных животных он более существенно влиял на систему ГАМК, что выходило за пределы нормы.

Summary

EFFECT OF N- (1-NAPHTHYL) AMIDE-2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID ON THE SYSTEM OF GABA IN EXPERIMENTAL NEUROSIS

Lutsenko R.V., Vesnina L.E., Sidorenko A.G., Mikityuk M.V.

Key words: 2-oxodolin derivative, diazepam, intact rat, experimental neurosis, gamma-aminobutyric acid.

The research paper described the effect of the 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid (2- hydroxy-N-naphtalene-1-yl-2-(2-oxy-1,2-dihydro-indole-3-ylidene)-acetamide) (12 mg/kg) administered intragastrically to the intact rats in neurosis condition for 30 days (one every three days) on the concentrations of gamma aminobutyric acid (GABA) (serum) glutamic acid, glutamic acid decarboxylase activity and GABA-transaminase (GABA-T) in the tissues of the cerebral hemispheres. It was found the condition did not alter GABA metabolism indices in intact rats. However, treatment-prophylactic use of the 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid reduced the content of glutamic acid in the brain in 1.5 times ($p < 0.002$), and the GABA content increased by 2.1 times compared with the control pathology ($p < 0.001$). At the same time there was an increase of glutamic acid decarboxylase activity in brain tissue in 1,3 times ($p < 0.001$) and normalization of the activity of GABA-T compared with the experimental neurosis. During the administration of diazepam we observed a similar tendency of metabolic changes in neurosis, but in intact animals it produced more significant effect on the GABA system that exceeded the normal limits.

УДК 616.45:615.368]-092.9

Скотаренко Т. А.

РЕАКЦІЯ ЗОН КОРИ НАДНИРНИКА ПРИ ВВЕДЕННІ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ У ЩУРІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

На сьогодні організм людини кожного дня зазнає впливу великої кількості факторів зовнішнього середовища. До них належать фізичні, хімічні та біологічні чинники як природного, так і штучного походження [5, 6, 8, 9]. Тому можна вважати, що наш організм перебуває у стані постійної адаптації, а вивчення наднирника, як елемента гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що реагує на зміну гомеостазу, набуває актуального значення [1, 3]. Метою роботи було морфометричне дослідження кіркової речовини наднирників під час введення кріоконсервованої плаценти та у разі асептичного перитоніту. Встановлено, що під час введення кріоконсервованої плаценти кіркова речовина наднирника (клубочкова, пучкова та сітчаста зони) реагує суттєвим збільшенням розміру шарів на 5 - 7 доби. За моделювання асептичного перитоніту товщина шарів максимально проявлялася на 14 добу дослідження. Під час корекції асептичного перитоніту шляхом введення ККП максимальне збільшення морфометричних показників товщини шарів кіркової речовини спостерігалось на 10-у добу.

Ключові слова: наднирники, асептичний перитоніт, кріоконсервована плацента, адаптація.

Робота є фрагментом НДР «Експериментально-морфологічне вивчення дії трансплантатів кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», № державної реєстрації 0108U001572.

Вступ

На сьогодні організм людини кожного дня зазнає впливу великої кількості факторів зовнішнього середовища. До них належать фізичні, хімічні та біологічні чинники як природного, так і штучного походження [5, 6, 8, 9]. Тому можна вважати, що наш організм перебуває у стані постійної адаптації, а вивчення наднирника, як елемента гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що реагує на зміну гомеостазу, набуває актуального значення [1, 3]. Крім того процент використання тканинної терапії під час лікування різноманітних патологічних станів зростає з кожним роком. Отже, доречним є вивчення морфофункціональних змін тканини наднирника під час трансплантації кріоконсервованої плаценти та у разі асептичного запалення.

Мета дослідження

Метою роботи було морфометричне дослідження кіркової речовини наднирників під час введення кріоконсервованої плаценти та у разі асептичного перитоніту.

Матеріал та методи дослідження

Робота виконана на 140 білих щурах-самцях лінії «Вістар», розділених на 4 групи. I група – 5 інтактних тварин, II група – 45 тварин, яким було проведено одноразову трансплантацію кріоконсервованої плаценти, III група – 45 тварин, яким було змодельовано гострий експериментальний асептичний перитоніт шляхом введення внутрішньочеревно 5 мг λ -карагінену («Sigma», США) в 1 мл ізотонічного розчину NaCl на одну тварину, IV група – 45 тварин, яким на тлі змодельованого гострого експериментального асептичного перитоніту було проведено одноразову трансплантацію (ККП) [7, 10]. Виведення тварин з експерименту здійснювалось шляхом передозування тіопенталового наркозу на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21 та 30 доби. Дослідження тканин наднирників

здійснювалось відповідно до встановлених термінів.

Дослідження було проведено згідно національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), узгоджених з положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Стразбург, 1985).

Досліджуваний матеріал ущільнювали в парафін та епоксидну смолу за загальноприйнятими методиками та виготовляли з них гістологічні зрізи, які забарвлювали гематоксилін-еозином (парафінові зрізи) та метиленовим синім (напітонкі зрізи) [2]. Здійснювали вимірювання товщини зон кори наднирника під час трансплантації ККП, у разі асептичного перитоніту та під час трансплантації ККП на тлі асептичного перитоніту. Використовували мікроскоп «Micromed XS-5510» з цифровою мікрофотонасадкою фірми «Micromed» з адаптованою для даних досліджень програмою TSVIEW. Математична обробка матеріалу проводилась з використанням стандартних методів варіаційної статистики: розрахунку середніх значень (М), похибки середніх значень (m), критерію Стьюдента (t). Достовірними вважались розбіжності при $p < 0,05$ [4].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті морфометричного дослідження кіркової речовини інтактної групи визначено середнє значення показника товщини зон кори: клубочкова зона – $77,31 \pm 2,16$ мкм, пучкова зона – $232,65 \pm 6,46$ мкм, сітчаста – $185,05 \pm 7,05$ мкм.

Провівши статистичну обробку морфометричних показників товщини клубочкової зони під час трансплантації ККП, виявлено, що розмір цієї зони збільшився достовірно на 5 і 7 добу ($p < 0,05$) відносно інтактної групи. Порівняно з IV-ю та III-ю групами суттєвих змін розміру клубочкової зони не відбулося, окрім її збільшення на 5

добу до рівня даних IV-ї групи (рис. 1).

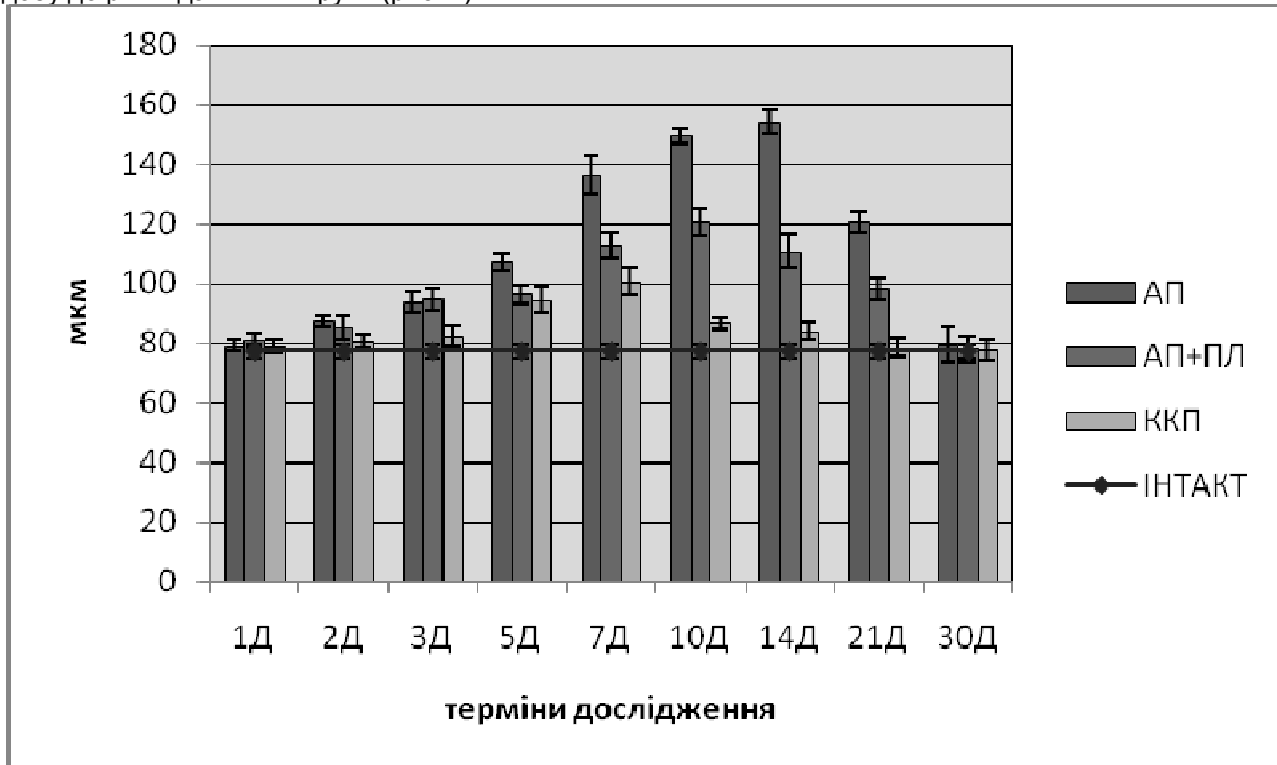


Рис. 1 Динаміка зміни середнього показника товщини клубочкової зони під час введення ККП

Розмір пучкової зони у II дослідній групі, порівняно з інтактною групою з 7 по 10 добу збільшився достовірно ($p < 0,05$). Відносно III-ї та IV-ї експериментальних груп, збільшення пучкової зони при трансплантації ККП на 5 та 10 добу відповідають збільшенню даної зони у разі асептичного перитоніту. Достовірність збільшення на

10 добу склала ($p < 0,05$), а на 5 – ($p > 0,05$) (рис.2).

Таким чином, дія ККП на клубочкову зону відбувається з 5 по 7 добу, а відповідь пучкової зони на трансплантацію плаценти триває з 7 по 10 добу.

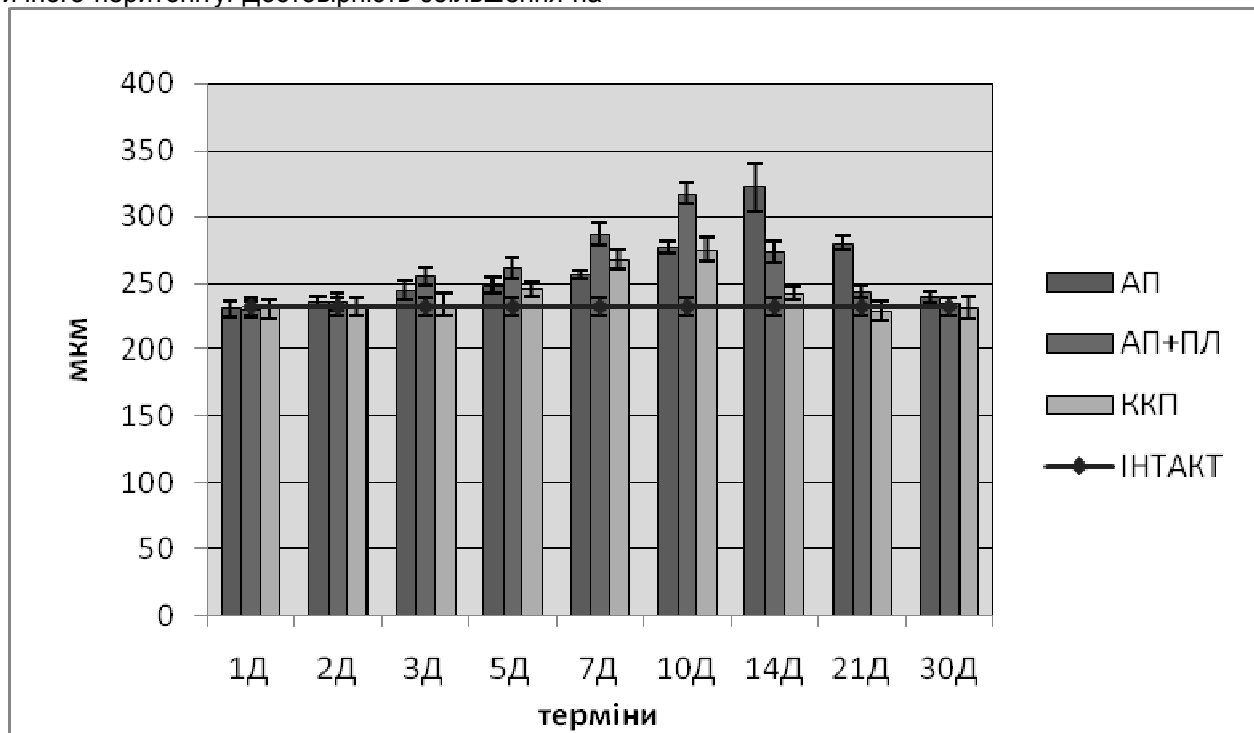


Рис. 2 Динаміка зміни середнього показника товщини пучкової зони під час введення ККП.

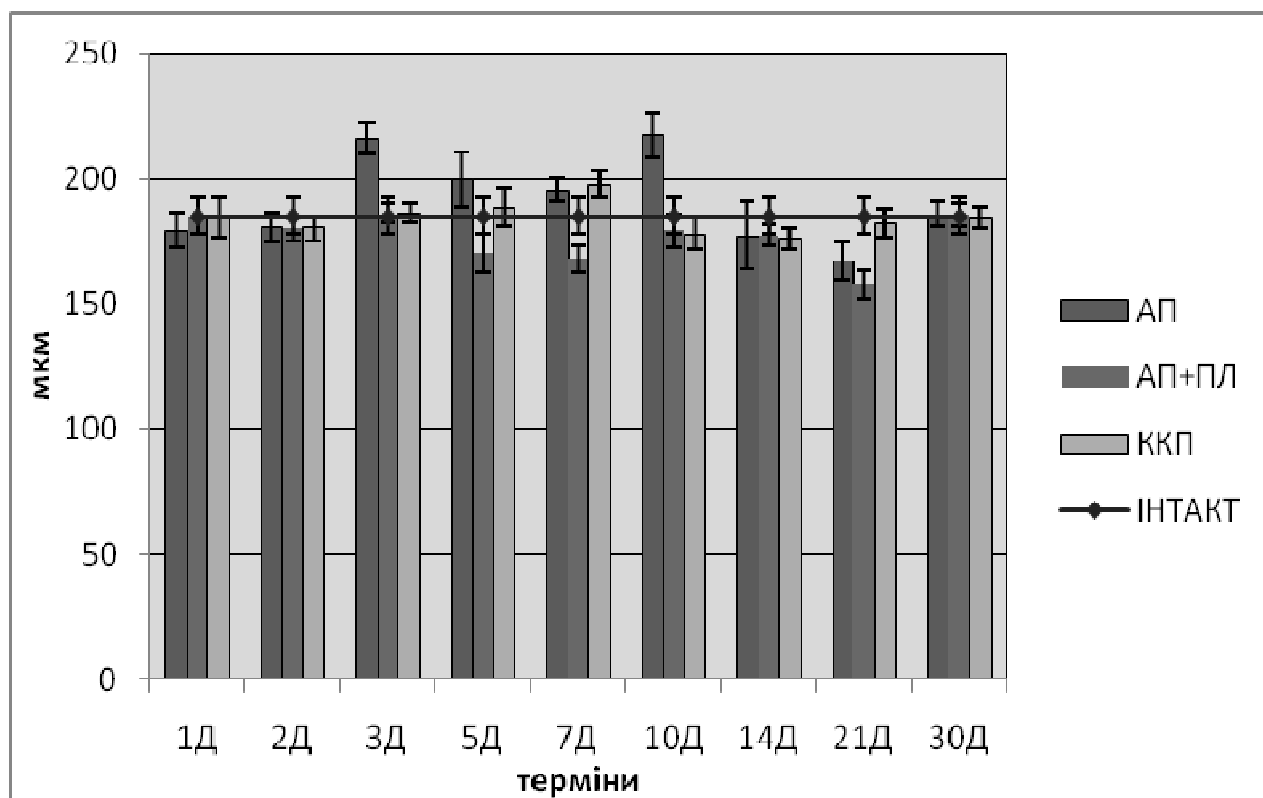


Рис. 3 Динаміка зміни середнього показника товщини сітчастої зони під час введення ККП.

Суттєвих змін сітчастої зони під час введення ККП не відбулось, окрім достовірного збільшення її розміру на 7 добу, порівняно з інтактною групою та III-ю експериментальною групою ($p < 0,05$). Це в свою чергу підтверджує здатність ККП викликати реакцію сітчастої зони аналогічну запальній (рис.3).

Висновки

Встановлено, що під час введення кріоконсервованої плаценти кіркова речовина наднирника (клубочкова, пучкова та сітчаста зони) реагує суттєвим збільшенням розміру шарів на 5-7 доби.

У разі моделювання асептичного перитоніту товщина шарів максимально проявлялася на 14 добу дослідження.

Під час корекції асептичного перитоніту шляхом введення ККП максимальне збільшення морфометричних показників товщини шарів кіркової речовини спостерігалось на 10-у добу.

Література

1. Дзевульська І. В. Влияние гиперосмолярных растворов на микроциркуляцию в коре надпочечников при термическом ожоге у крыс / И. В. Дзевульська, А. В. Маликов, В. Н. Титаренко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Том 2, № 3. – С. 289–293.
2. Карупу В. Я. Электронная микроскопия / В. Я. Карупу – Киев : Вища школа. Главное изд-во, 1984 – 208 с.
3. Князевич-Чорна Т. В. Гемомікроциркуляторне русло та паренхіма надниркових залоз на чотирнадцяту добу постгіпотермічного періоду / Т. В. Князевич-Чорна, М. І. Гришук // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 86–88.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2000. – 320 с.

5. Мороз Г. А. Структурно-функциональные изменения в надпочечных железах 12-месячных крыс при систематическом гипергравитационном воздействии и на фоне применения глутаргина / Г. А. Мороз // Світ медицини та біології. – 2012. – № 3. – С. 43–47.
6. Гунас І. В. Перебіг опікової хвороби та структурні зміни органів нейроендокринної системи за умов застосування внутрішньовенної інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів / І. В. Гунас, І. В. Дзевульська, Е. В. Черкасов, О. І. Ковальчук // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том.12, № 1. – С. 29–35.
7. Плацента: криоконсервирование, структура, свойства и перспективы клинического применения / под ред. В. И. Грищенко, Т. Н. Юрченко. – Х. : СПД ФЛ Бровин А. В., 2011. – 292 с.
8. Абакумов М. М. Повреждения надпочечников при закрытой травме живота / М. М. Абакумов, А. Н. Смоляр, Т. Г. Бармина [и др.] // ХИРУРГИЯ. Журнал им. Пирогова : Научно-практический журнал. – 2009. – № 2. – С. 4–11.
9. Рожков І. М. Структурно-функціональні зміни кортикоцитів сітчастої зони надниркових залоз у постнатальному онтогенезі і при хронічній інтоксикації організму нітратами / І. М. Рожков // Вісник проблем біології і медицини. – 2004. – № 3. – С. 39–44.
10. Шепітько В. І. Реакція паренхіми наднирників на введення аlogenної нативної та кріоконсервованої плаценти / В. І. Шепітько // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – Вип. 2. – С. 122–124.

References

1. Dzevulska I. V. Vliyanie giperosmolyarnykh rastvorov na mikrotsirkulyatsiyu v kore nadpochechnikov pri termicheskom ozhoze u kryis / I. V. Dzevulska, A. V. Malikov, V. N. Titarenko // Visnik problem biologiyi i meditsini. – 2014. – Tom 2, № 3. – С. 289–293.
2. Karupu V. Ya. Elektronnaya mikroskopiya / V. Ya. Karupu – Kiev : Vischa shkola. Glavnoe izd-vo, 1984 – 208 s.
3. Knyazevich-Chorna T. V. Gemomikrotsirkulyatorne ruslo ta parenhima nadnirkovykh zaloz na chotirnadtysyatu dobu postgipotermichnogo periodu / T. V. Knyazevich-Chorna, M. I. Grischuk // Ukrayinskiy medichniy almanah. – 2011. – Tom 14, № 5. – С. 86–88.
4. Lapach S. N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel / S. N. Lapach, A. V. Chubenko, P. N. Babich. – Kiev : Morion, 2000. – 320 s.
5. Moroz H. A. Strukturno-funktsionalnie izmeneniya v nadpochechnikakh zhelezah 12-mesyachnykh kryis pri sistematicheskoye gipervitatsionnom vozdeistviy i na fone primeneniya hlutarhina / H. A. Moroz // Svit meditsiny ta biologiyi. – 2012. – № 3. – С. 43–47.

6. Gunas I. V. Perebig opikovoyi hvorobi ta strukturni zmini organiv neyroendokrinnoyi sistemi za umov zastosuvannya vnutrishnovennoyi infuziyi kombinovanih giperosmolyarnih rozchiniv / I. V. Gunas, I. V. Dzevulska, E. V. Cherkasov, O. I. Kovalchuk // *Ukrayinskiy morfologichniy almanah*. – 2014. – Tom.12, № 1. – S. 29–35.
7. Platsenta: kriokonservirovanie, struktura, svoistva i perspektivy klinicheskogo primeneniya / pod red. V. Y. Hrishchenko, T. N. Yurchenko. – Kh. : SPD FL Brovin A. V., 2011. – 292 s.
8. Abakumov M. M. Povrezhdeniya nadpochechnikov pri zakrytoy travme zhivota / M. M. Abakumov, A. N. Smolyar, T. G. Barmina [i dr.] // *HIRURGIYA. Zhurnal im. Pirogova : Nauchno-prakticheskiy zhurnal*. – 2009. – № 2. – S. 4–11.
9. Rozhkov I. M. Strukturno-funktsionalni zmini kortikotsitiv sitchatoy zoni nadnirkovih zaloz u postnatalnomu ontogenezi i pri hronichniy intoksikatsiyi organizmu nitratami / I. M. Rozhkov // *Visnik problem biologiyi i meditsini*. – 2004. – № 3. – С. 39–44.
10. Shepitko V. I. Reaktsiya parenhimi nadnirnikiv na vvedennya alogennoyi nativnoyi ta kriokonservovanoyi platsenti / V. I. Shepitko // *Visnik problem biologiyi i meditsini*. – 2003. – Vip. 2. – S. 122–124.

Реферат

РЕАКЦИЯ ЗОН КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКА ПРИ ВВЕДЕНИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТЫ У КРЫС

Скотаренко Т. А.

Ключевые слова: надпочечники, асептический перитонит, криоконсервированная плацента, адаптация.

Каждый день на организм человека действует большое количество факторов окружающей среды. К ним относятся физические, химические и биологические факторы как природного, так и искусственного происхождения. Потому можно считать, что наш организм находится в состоянии постоянной адаптации. Изучение же надпочечника, как элемента гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая реагирует на изменение гомеостаза, становится актуальным. Целью работы было морфометрическое исследование коркового вещества надпочечника при введении криоконсервированной плаценты, а так же при асептическом перитоните. Определено, что при введении криоконсервированной плаценты кора надпочечника реагирует существенным увеличением размеров зон на 5-7 сутки. При асептическом перитоните толщина зон максимально проявляется на 14 сутки исследования. Во время коррекции асептического перитонита путем введения ККП максимальное увеличение морфометрических показателей толщины зон коры надпочечника наблюдалось на 10-е сутки.

Summary

RESPONSES OF ADRENAL CORTEX AREAS IN RATS DURING TRANSPLANTATION OF CRYOPRESERVED PLACENTA

Skotarenko T. A.

Key words: adrenal glands, aseptic peritonitis, cryopreserved placenta, adaptation.

Nowadays, the human body is influenced by a large number of environmental factors every day. These include physical, chemical and biological factors, both of natural and artificial origin. Therefore we can assume that our body is in a state of constant adaptation, and the study of adrenal as a part of the hypothalamic-pituitary-adrenal system that responds to changes of the homeostasis, is of great clinical value. The aim of the work was to carry out morphometric study of the adrenal cortex during administering cryopreserved placenta in the case of aseptic peritonitis. It was established that during the transplantation of cryopreserved placenta the adrenal cortical substance (glomerular, fasciculate area, reticular area) responded significantly by increasing in the size of the layers in 5-7 days. During simulation of the aseptic peritonitis thickness of the layers was registered to be the largest in the size on the 14th day of the study. During the correction of aseptic peritonitis via CPP administering a maximum increase of the morphometric parameters of the thickness of a cortical substance layers was observed on the 10th day.

УДК: 616.24-092.9:615

Сухомлин Т.А., Юдіна К.Є.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ ЗМІН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті представлені результати вивчення впливу ліпіну на зміни ліпідного складу легеневої тканини легень щурів на моделі експериментальної опікової хвороби. Дослідження змін ліпідного обміну та перекисного окиснення ліпідів при опіковій хворобі сприятиме пошуку ефективних методів лікування. Опікову хворобу моделювали шляхом занурення задньої кінцівки щурів у гарячу воду на 7 сек. Ліпін (ліпосомна форма фосфатидилхоліну) вводили внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг відразу після опіку. В гомогенаті легень визначали вміст фосфоліпідів, холестеролу, тригліцеридів та вільних жирних кислот. Було встановлено, що вміст фосфоліпідів та тригліцеролів в легеневій тканині щурів знизився порівняно з контролем, максимально на 1 та 7 добу, що відповідає стадії опікового шоку та ранньої токсемії. Рівень вільних жирних кислот та холестеролу в легенях щурів зріс. Дані зміни демонструють розвиток перекисного окиснення ліпідів і порушення ліпідного обміну в легенях. За умов корекції ліпіном рівень фосфоліпідів, холестеролу, вільних жирних кислот та тригліцеридів повернувся до вихідних показників на 28 добу. В умовах опікової хвороби спостерігається зменшення вмісту фосфоліпідів тригліцеридів, зростання вільного холестеролу та жирних кислот. Показана здатність ліпіну нормалізувати ліпідний обмін в легенях щурів при опіковій хворобі.

Ключові слова: легені, опікова хвороба, фосфоліпіди, холестерол, ліпін

Робота є фрагментом НДР «Біохімічні і патофізіологічні механізми ушкодження внутрішніх органів при опіковій хворобі», державний реєстраційний номер №0111U005142.

Вступ

Опікова травма є важливою та актуальною проблемою сучасної медицини. За даними ВООЗ, частка опіків серед усіх видів травм складає 8-12%, при цьому вони посідають третє місце в структурі смертності внаслідок загального травматизму [3]. Високий рівень смертності пов'язаний з розвитком опікової хвороби, що супроводжується виникненням шоку, поліорганної недостатності та сепсису. Опікова хвороба являє собою сукупність складних патогенетичних реакцій, які базуються на стресовій реакції організму при термічній травмі. При опіковій хворобі значно зростає утворення активних форм кисню з наступним ушкодженням тканин [8, 12]. Це призводить до дисбалансу між напруженістю вільнорадикальних процесів і активністю антиоксидантної системи. Як наслідок, розвивається оксидативний стрес. Велике значення у виникненні пошкодження клітин при опіковій хворобі має активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Ступінь вираженості процесів ПОЛ залежить від розмірів та глибини опіків. В стані оксидативного стресу виникають значні зміни ліпідного складу в плазматичних мембранах клітин легень та порушується утворення сурфактанту [7, 11, 14].

Ліпін є ліпосомальною формою природного ліофілізованого яєчного фосфатидилхоліну та належить до метаболіотропних препаратів [9]. У водних розчинах ліпін переходить у суспензію з утворенням ліпосом. Ліпосоми – це наночастинки, які можуть виконувати роль переносників лікарських засобів, а також мають власні ефекти, впливаючи на процеси ПОЛ та стабілізуючи ліпідний склад мембран. Ліпін володіє антигіпоксичною, антиоксидантною, та мембранопротекторною дією. Крім того, він покращує мікроцир-

куляцію та нормалізує вміст сурфактанту. Ліпін широко використовується при різних захворюваннях, що супроводжуються гіпоксією. Але в літературі мало відомостей про можливість застосування ліпіну при опіковій хворобі.

Мета дослідження

Метою дослідження було вивчення впливу ліпіну на зміни ліпідного обміну легень щурів в умовах експериментальної опікової хвороби (ЕОХ) в докладній динаміці.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 112 білих щурах-самцях, вагою 180-200г, відповідно до Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Щури утримувались у стандартних умовах віварію, на звичайному раціоні. Експериментальну опікову хворобу (ЕОХ) моделювали за методом Довганського [1] шляхом занурення задньої кінцівки щура з епільованою шкірою у гарячу воду (t 70-75 °C) протягом 7 сек, під легким ефірним наркозом. За таких умов утворювався опік III ступеню, площа якого становила 12-15% поверхні тіла тварини. Евтаназію тварин здійснювали під ефірним наркозом на 1, 7, 14, 21, 28 добу, що відповідає стадіям опікового шоку, токсемії та септикотоксемії. Ліпін вводили внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг відразу після моделювання ЕОХ. В гомогенаті легеневої тканини визначали вміст фосфоліпідів (ФЛ), триацилгліцеролів (ТГ) та вільних жирних кислот (ВЖК) та холестеролу.

Математичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програм статистичного пакета аналізу даних в Microsoft Excel. Отримані результати дослідження статистично обробляли з використанням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок та U-критерію Маннайтні.

Результати та обговорення

Активация перекисного окиснення ліпідів посідає важливе місце в розвитку пошкодження клітин при опіковій хворобі та призводить до змін ліпідного обміну.

При вивченні ліпідного обміну при опіковій хворобі, отримані такі дані.

Вміст фосфоліпідів (таблиця 1) на 1 добу ЕОХ максимально знижувався у 1,34 рази ($p<0,05$), що припадає на стадію опікового шоку. Далі рівень фосфоліпідів підвищився, проте за-

лишався нижче за контрольний. На 7 добу ЕОХ, що відповідає стадії ранньої токсемії, рівень фосфоліпідів був нижче у 1,27 разу ($p<0,05$), на 14 добу – у 1,21 разу ($p<0,05$), на 21 добу – у 1,09 разу відповідно.

Вміст триацилгліцеролів у легеневій тканині при ЕОХ також знижувався, на 1 добу – у 1,85 рази ($p<0,05$), та був мінімальним на 7 добу (стадія токсемії) – у 1,94 рази ($p<0,05$). Потім рівень ТГ починав поступово зростати, але залишався вірогідно нижчим за вихідні показники.

Таблиця 1.
Вміст фосфоліпідів та тригліцеридів у тканинах легень щурів за умов ЕОХ, ($M\pm m$; $n=7$)

Групи тварин	Фосфоліпід, мкмоль/г	Тригліцериди, мкмоль/г
1. Контроль	35,31 \pm 0,13	13,81 \pm 0,05
2. ЕОХ 1-а доба	26,49 \pm 0,24*	7,19 \pm 0,01*
3. ЕОХ 7-а доба	27,63 \pm 0,31*	6,23 \pm 0,01*
4. ЕОХ 14-а доба	29,97 \pm 0,25*	8,54 \pm 0,01*
5. ЕОХ 21-а доба	32,58 \pm 0,33*	9,07 \pm 0,01*
6. ЕОХ 28-а доба	33,74 \pm 0,24	10,88 \pm 0,01*

Примітка: * - $p<0,05$ порівняно з контролем.

При ЕОХ рівень вільних жирних кислот у легеневій тканині (таблиця 2) зростав і перевищував контрольні показники в усі стадії опікової хвороби. На 1 добу ЕОХ – у 2,27 рази ($p<0,05$), на 7 добу (пік підвищення) – у 2,45 рази ($p<0,05$), на 14 добу вміст ВЖК знижувався, але перевищував контроль на 21 добу – у 1,65 рази ($p<0,05$), а на 28 добу – у 1,47 рази.

Зростання рівня ВЖК при опіковій хворобі

можна пояснити пригніченням процесів реакціювання, підвищенням активності фосфоліпази A_2 , зниженням інтенсивності окиснення ВЖК.

При ЕОХ вірогідно зростав рівень холестеролу в легеневій тканині порівняно з контролем. На 1 добу він зріс у 1,31 рази ($p<0,05$), на 7 добу – у 1,37 рази ($p<0,05$) (пік зростання), далі знижувався.

Таблиця 2.
Вміст вільних жирних кислот та загального холестеролу в тканинах легень щурів при ЕОХ, ($M\pm m$; $n=7$)

Групи тварин	Вільні жирні кислоти, мкмоль/г	Холестерол, мкмоль/г
1. Контроль	20,18 \pm 1,63	19,68 \pm 0,35
2. ЕОХ 1-а доба	45,81 \pm 3,67*	25,53 \pm 1,61*
3. ЕОХ 7-а доба	49,39 \pm 2,01*	26,61 \pm 1,52*
4. ЕОХ 14-а доба	38,82 \pm 2,71*	23,69 \pm 1,42*
5. ЕОХ 21-а доба	33,23 \pm 1,63*	22,73 \pm 1,87
6. ЕОХ 28-а доба	29,94 \pm 2,19*	21,85 \pm 1,75

Примітка: * - $p<0,05$ порівняно з контролем.

Проведений кореляційний аналіз показав, що вміст фосфоліпідів та тригліцеридів негативно корелює з показником ПОЛ. ФЛ та ТБК-реактанти ($r=-0,99$), ТГ та ТБК-реактанти ($r=-0,90$), що вказує на сильний кореляційний зв'язок. Також встановлено, що рівень ВЖК позитивно корелює з рівнем ТБК-реактантів ($r=+0,95$), як і вміст холестеролу ($r=+0,94$).

Найбільшими корелятивними зв'язками рівня ФЛ з іншими досліджуваними показниками є: позитивна кореляція з рівнем ТГ ($r=+0,92$), активністю супероксиддисмутази ($r=+0,66$), з активністю каталази ($r=+0,39$), негативні корелятивні зв'язки з рівнем ВЖК ($r=-0,96$), вмістом холестеролу ($r=-0,95$), концентрацією окисномодифікованих протеїнів ($r=-0,69$), загальною протеолітичною активністю ($r=-0,47$).

До найбільш значних корелятивних зв'язків для ТГ можна віднести позитивну кореляцію з активністю супероксиддисмутази ($r=+0,87$), з активністю каталази ($r=+0,64$), та негативну коре-

ляцію з ВЖК ($r=-0,98$), концентрацією холестеролу ($r=-0,97$), вмістом окисномодифікованих протеїнів ($r=-0,87$), вмістом молекул середньої маси ($r=-0,48$).

Рівень ВЖК позитивно корелює з концентрацією холестеролу ($r=+0,99$), вмістом окисномодифікованих протеїнів ($r=+0,80$), загальною протеолітичною активністю ($r=+0,25$), вмістом молекул середньої маси ($r=+0,42$). Відмічається негативна кореляція з активністю супероксиддисмутази ($r=-0,78$), з активністю каталази ($r=-0,53$).

Вміст холестеролу корелює позитивно з вмістом окисномодифікованих протеїнів ($r=+0,78$), загальною протеолітичною активністю ($r=+0,25$), вмістом молекул середньої маси ($r=+0,40$), та негативно корелює з активністю супероксиддисмутази ($r=-0,76$), з активністю каталази ($r=-0,50$).

При застосуванні ліпіну в умовах ЕОХ відмічалось зниження вмісту фосфоліпідів, тригліцеридів та зростання рівня ВЖК та холестеролу. Використання ліпіну також сприяло зниженню

концентрації ВЖК, в порівнянні з показниками у щурів без корекції.

Використання ліпіну достовірно підвищувало вміст фосфоліпідів в усі стадії опікової хвороби, найбільш суттєво на 1 та 7 добу, у 1,21 разу

($p < 0,05$) і 1,11 разу ($p < 0,05$) відповідно (таблиця 3).

Рівень ТГ у легеневій тканині найбільше знижувався у стадію опікового шоку у 1,27 разу ($p < 0,05$) на 1 добу, але повертався до норми на 28 добу.

Таблиця 3.

Вміст фосфоліпідів та тригліцеридів у тканинах легень щурів при ЕОХ за умов корекції ліпіном, ($M \pm m$; $n=7$)

Групи тварин	Фосфоліпиди, мкмоль/г	Тригліцериди, мкмоль/г
1. Контроль	35,31 \pm 0,13	13,81 \pm 0,05
7. ЕОХ 1-а доба	29,32 \pm 0,24*	10,15 \pm 0,14*
8. ЕОХ 7-а доба	31,69 \pm 0,31*	10,83 \pm 0,15*
9. ЕОХ 14-а доба	33,37 \pm 0,25*	11,59 \pm 0,18*
10. ЕОХ 21-а доба	34,71 \pm 0,33	12,47 \pm 0,13*
11. ЕОХ 28-а доба	35,12 \pm 0,24	13,19 \pm 0,14

Примітки: * - $p < 0,05$ порівняно з контролем.

Таблиця 4.

Вміст вільних жирних кислот та холестеролу в тканинах легень щурів при ЕОХ за умов корекції ліпіном, ($M \pm m$; $n=7$)

Групи тварин	Вільні жирні кислоти, мкмоль/г	Холестерол, мкмоль/г
1. Контроль	20,18 \pm 1,63	19,68 \pm 0,35
7. ЕОХ 1-а доба	37,56 \pm 2,52*	22,45 \pm 0,06*
8. ЕОХ 7-а доба	34,84 \pm 2,31*	22,17 \pm 0,12*
9. ЕОХ 14-а доба	31,36 \pm 2,01*	21,69 \pm 0,07*
10. ЕОХ 21-а доба	26,45 \pm 1,93*	20,32 \pm 0,04
11. ЕОХ 28-а доба	22,15 \pm 1,58	19,75 \pm 0,08

Примітки: * - $p < 0,05$ порівняно з контролем.

Пік зростання вмісту ВЖК припадав на стадію опікового шоку та підвищувався у 1,76 рази ($p < 0,05$), на 7 добу – у 1,71 рази ($p < 0,05$), на 14 добу – у 1,55 рази ($p < 0,05$), а на 28 добу повертався до контрольних показників (таблиця 4.).

Використання ліпіну дозволило нормалізувати рівень ВЖК: на 1 добу він зростав у 1,21 рази ($p < 0,05$) порівняно з тваринами без корекції.

При корекції ліпіном концентрація холестеролу суттєво не зростала (таблиця 4): на 1 добу – у 1,14 рази ($p < 0,05$), а на 7 добу – у 1,12 рази ($p < 0,05$). На 28 добу рівень холестеролу повернувся до контрольних показників.

Таким чином, в умовах ЕОХ значно активується ПОЛ, про що свідчить зменшення кількості загальних фосфоліпідів та тригліцеролів, зростання рівня вільного холестеролу та вільних жирних кислот. Найбільші зміни вмісту ФЛ були в стадію опікового шоку, пік зниження рівня ТГ та зростання рівня холестеролу відбувався у стадію ранньої токсемії, а вміст ВЖК збільшувалася в усі стадії опікової хвороби.

Отже, ліпін сприяє нормалізації показників ліпідного обміну, підвищуючи вміст фосфоліпідів, тригліцеридів та знижуючи рівень вільних жирних кислот, що може бути пов'язане зі зменшенням інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів в легеневій тканині щурів за умов експериментальної опікової хвороби.

Література

1. Довганский А.П. Материалы к патогенезу ожоговой болезни: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14765 «Патологическая физиология» / А.П. Довганский. – Кишинев, 1971. – 32 с.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск, 2000. – 463с.
3. Клименко М.О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М.О. Клименко, Л.Г. Нетухайло. – Полтава, 2009. – 118 с.
4. Мартусевич А.К. Метаболические аспекты патогенеза ожогового эндотоксикоза / А.К. Мартусевич, С.П. Перетягин, И.Е.

- Погодин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 1. – С. 30-32.
5. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін.] // під ред. І.П. Кайдашев. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
6. Небесна З.М. Ультразвукові зміни компонентів аерогематичного бар'єру в стадії токсемії опікової хвороби / З.М. Небесна, К.С. Волков // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 191-192.
7. Нетухайло Л.Г. Особенности липидного состава плазматических мембран тканей легких при остром эмоционально-болевым стрессе у крыс / Л.Г. Нетухайло, Л.М. Тарасенко // Украинский биохимический журнал. – 2001. – Т. 73, № 1. – С. 115-117.
8. Сухомлин Т.А. Процеси перекисного окиснення ліпідів у легенях щурів за умов опікової хвороби та їх корекція препаратом «Ліпін» / Т.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Том 13, вип. 4 (44). – С. 187-190.
9. Хромов О.С. Експериментальне обґрунтування застосування фосфатидилхолінових ліпосом як нового гіпотензивного засобу / О.С. Хромов, Н.В. Добреля // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 197-203.
10. Belli S. Protective role of simvastatin on lung damage caused by burn and cotton smoke inhalation in rats / S. Belli, O. Basaran, B.H. Ozdemir // J Surg Res. – 2011. – Vol. 167, № 2. – P. 283-90.
11. Ikegami M. STAT-3 regulates surfactant phospholipid homeostasis in normal lung and during endotoxin-mediated lung injury / M. Ikegami, A. Falcone, J.A. Whitsett // J Appl Physiol. – 2008. – Vol. 104. – P. 1753-1760.
12. Parihar A. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. / A. Parihar, M.S. Parihar, S. Milner, S. Bhat // Burns. – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 6-17.
13. Sen S. Surfactant therapy for acute respiratory distress in severe pediatric burn injury: a case series / S. Sen, T. Palmieri, D. Greenhalgh // J Burn Care Res. – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 88-91.
14. Sukhomlyn T.A. Changes of lipid composition in lungs of rats at burn disease / T.A. Sukhomlyn, L.G. Netyukhaylo // 7th International Congress of Pathophysiology Faculty of Sciences. – University Mohammed V. – Rabat, Morocco. – 4-7 September, 2014. – P. 117.

References

1. Dovganskij A.P. Materialy k patogenezu ozhogovoj bolezni: avtoref. dis. na soiskanie uchenoj stepeni doktora med. nauk: spec. 14765 «Patologicheskaja fiziologija» / A.P. Dovganskij. – Kishinev, 1971. – 32 s.
2. Kamyshnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biohimicheskoj laboratornoj diagnostike. – Minsk, 2000. – 463s.
3. Klivenko M.O. Opikova hvoroba (patogenezi i likuvannja) / M.O. Klivenko, L.G. Netuhajlo. – Poltava, 2009. – 118 s.
4. Martusevich A.K. Metabolicheskie aspekty patogeneza ozhogovogo jendotoksikoza / A.K. Martusevich, S.P. Peretjagin, I.E.

- I.E. Pogodin // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. – 2009. – № 1. – S. 30-32.
5. Metodi klinichnih ta eksperimental'nih doslidzhen' v medicini / [L.V. Berkalo, O.V. Bobovich, N.O. Bobrova ta in.] // pid red. I.P. Kajdashev. – Poltava: Polimet, 2003. – 320 s.
6. Nebesna Z.M. Ul'trastrukturni zmini komponentiv aerogematičnogo bar'eru v stadii toksemii opikovoї hvorobi / Z.M. Nebesna, K.S. Volkov // Ukrains'kij morfoloģichnij al'manah. – 2011. – T. 9, № 3. – S. 191-192.
7. Netjuhajlo L.G. Osobennosti lipidnogo sostava plazmaticheskih membran tkanej legkih pri ostrom jemocional'no-bolevom stresse u kryv / L.G. Netjuhajlo, L.M. Tarasenko // Ukrains'kij biohimichnij zhurnal. – 2001. – T. 73, № 1. – S. 115-117.
8. Suhomlyn T.A. Procesi perekisnogo okisnennja lipidiv u legenjah shhuriv za umov opikovoї hvorobi ta ih korekcija preparatom «Lipin» / T.A. Suhomlyn // Aktual'ni problemi suchasnoї medicini: Visnik UMSA. – 2013. – Tom 13, vip. 4 (44). – S. 187-190.
9. Hromov O.S. Eksperimental'ne obgruntuvannja zastosuvannja fosfatidilholinovih liposom jak novogo gipotenzivnogo zasobu / O.S. Hromov, N.V. Dobrelja // Visnik Dnipropetrovs'kogo universitetu. Biologija. Ekologija. – 2008. – T. 16, № 1. – S. 197-203.
10. Belli S. Protective role of simvastatin on lung damage caused by burn and cotton smoke inhalation in rats / S. Belli, O. Basaran, B.H. Ozdemir // J Surg Res. – 2011. – Vol. 167, № 2. – P. 283-90.
11. Ikegami M. STAT-3 regulates surfactant phospholipid homeostasis in normal lung and during endotoxin-mediated lung injury / M. Ikegami, A. Falcone, J.A. Whitsett // J Appl Physiol. – 2008. – Vol. 104. – P. 1753-1760.
12. Parihar A. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. / A. Parihar, M.S. Parihar, S. Milner, S. Bhat // Burns. – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 6-17.
13. Sen S. Surfactant therapy for acute respiratory distress in severe pediatric burn injury: a case series / S. Sen, T. Palmieri, D. Greenhalgh // J Burn Care Res. – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 88-91.
14. Sukhomlyn T.A. Changes of lipid composition in lungs of rats at burn disease / T.A. Sukhomlyn, L.G. Netyukhaylo // 7th International Congress of Pathophysiology Faculty of Sciences. – University Mohammed V. – Rabat, Morocco. – 4-7 September, 2014. – P. 117.

Резерат

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ТКАНЯХ ЛЕГКИХ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ
Сухомлин Т.А., Юдина К.Е.

Ключевые слова: легкие, ожоговая болезнь, фосфолипиды, холестерин, липин.

В статье представлены результаты изучения влияния липина на изменения липидного состава в легких крыс на модели экспериментальной ожоговой болезни. Исследование изменений липидного обмена и перекисного окисления липидов способствует поиску эффективных методов лечения. Ожоговую болезнь моделировали путем погружения задней конечности крыс в горячую воду на 7 сек. Липин (липосомальная форма фосфатидилхолина) вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг сразу после ожога. В гомогенате легких определяли содержание фосфолипидов, холестерина, триглицеролов и свободных жирных кислот. Было установлено, что содержание фосфолипидов и триглицерида в легочной ткани крыс понизилось в сравнении с контролем, максимально на 1-е и 7-е сутки, что соответствует стадии ожогового шока и ранней токсемии. Уровень свободных жирных кислот и холестерина в легких крыс возрастал. Данные изменения демонстрируют развитие перекисного окисления липидов и нарушение липидного обмена в легких. При коррекции липином уровень фосфолипидов, холестерина, свободных жирных кислот и триглицеридов вернулся к исходным показателям на 28-е сутки. В условиях ожоговой болезни наблюдается уменьшение количества общих фосфолипидов и триглицеролов, увеличение уровня свободного холестерина и жирных кислот. Показана способность Липина нормализовать липидный состав в легких крыс при ожоговой болезни.

Summary

EXPERIMENTAL CORRECTION OF CHANGES IN LIPID METABOLISM IN LUNG TISSUES UNDER BURN DISEASE

Sukhomlyn T. A., Yudina K. Ye.

Key words: lungs, burn disease, phospholipids, cholesterol, lipin

This article describes the results obtained by studying influence of Lipin on the changes in lipid composition in rats lungs under modelled burn disease. Investigating the changes in lipid metabolism and lipid peroxidation in the lungs under burn disease can contribute into searching for effective methods of the treatment. Burn disease was modeled by dipping the hind limbs of rats into 75°C bath for 7s. Lipin, phosphatidylcholine liposomes, was injected intraperitoneally (50 mg/kg) just following the burn. Lung tissues were studied to assess the content of phospholipids, free cholesterol, triacylglycerols and fatty acids. We found that the content of phospholipids and triglycerols in the lungs of the rats decreased compared with the control animals. Content of fatty acids, cholesterol in the lungs of rats increased. These changes showed the development of lipid peroxidation and metabolic disorders in the lungs of rats. Under the Lipin correction the level of phospholipids, cholesterol, fatty acids and triglycerols in lungs of rats returned to normal parameters on the 28th day. Under burn disease we observed the decrease in phospholipids and triglycerols, the increase in the level of free cholesterol and fatty acids. We can conclude the experimental correction by Lipin leads to normalization of lipid composition in lung tissues of the rats subjected to burn disease.

УДК 611.781

Тихонова О.А., Соколенко В.Н., Совгиря С.Н., Тарасенко Я.А., Винник Н.И.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМЫ И СТРОЕНИЯ СТЕРЖНЕВЫХ ВОЛОС МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г.Полтава.

В настоящее время в литературе не представлены натуральные иллюстративные характеристики стержневых волос человека. Необходимость в этих сведениях возникает в процессе изучения строения кожи волосистого отдела головы мужчин. В статье приведены результаты анализа макро- и микроскопического строения стержневых волос мужчин молодого возраста разной расовой принадлежности. Полученные данные свидетельствуют о том, что стержневые волосы мужчин имеют расовые особенности, а также, в противовес данным литературы, содержат мозговое вещество. В дальнейших исследованиях планируется, с учетом результатов полученных при микроструктурном анализе, комплексное изучение морфологических изменений, происходящих в волосистом отделе головы человека, при андрогенной алопеции.

Ключевые слова: волосяной фолликул, мозговое вещество, корковое вещество, кутикула, сквамоциты.

Статья является фрагментом научно-исследовательской работы ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия» «Структурна та тривимірна організація екзокринних залоз і органів травного тракту людини в нормі» (реєстраційний номер 0111U 004878).

Известно, что стержневые (или свободные) волосы головы человека относятся к длинным волосам. Среди всего этнического многообразия выделяется в основном три типа, не учитывая разнообразия в окраске. К ним относятся: прямые, волнистые и шерстистые, или курчавые. Первые распространены преимущественно среди людей монголоидной расы, вторые типичны для европеоидной расы, а шерстистые (курчавые) присущи негроидной расе [1,2,5,6]. Но, несмотря на их доступность для морфологических исследований, в настоящее время в литературе не представлены натуральные иллюстративные характеристики стержневых волос человека. Необходимость в этих сведениях возникла у нас в процессе изучения строения кожи волосистого отдела головы мужчин, когда оказалось, что волосяные фолликулы ее являются источниками образования разных по калибру корневых волос.

Цель исследования

Побудительным мотивом для проведения данного исследования явились противоречия в литературе об их структуре. И, наконец, объективное представление о них требуется при анализе результатов изучения кожи волосистого отдела головы мужчин в процессе андрогенного облысения.

Объект и методы исследования

Благодаря разнородному контингенту студентов, обучающихся на первом курсе, нам представилась возможность получить образцы данных типов волос. Для этого на добровольных началах привлечены студенты мужского пола, в

возрасте от 18 до 21 года, являющиеся гражданами Украины (3 человека – шатены, 2 человека – блондины), Китая (2 человека – представители монголоидной расы) и Африки (2 человека – представители негроидной расы). Кроме того, дополнительно включены молодые люди из Узбекистана (2 человека) и Ирана (2 человека), как представители среднеазиатского региона. Небольшие пряди волос, длиной примерно 1,5 см, отрезали ножницами в теменной области, отступая от поверхности кожи приблизительно на 1 см. Каждую прядь волос помещали в произвольном порядке в центр предметного стекла. Затем их рассматривали под бинокулярной лупой и в световом микроскопе и фотографировали при небольшом увеличении. После этого, на данные пучки волос наносили 1–2 капли свежеприготовленной эпоксидной смолы, обладающей прекрасными просветляющими свойствами, благодаря которым представляется возможность изучать внутреннее строение волос при больших увеличениях светового микроскопа [4]. Использовали также метод изготовления угольных реплик с внешней поверхности стержневых волос, для изучения их в трансмиссионном электронном микроскопе ЭМВ- 100 Л [3].

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании оказалось, что среди всех представленных нами типов, волнистую форму имели русые волосы. При произвольном помещении их на предметное стекло, они приобретали хаотично путаное расположение (рис.1).

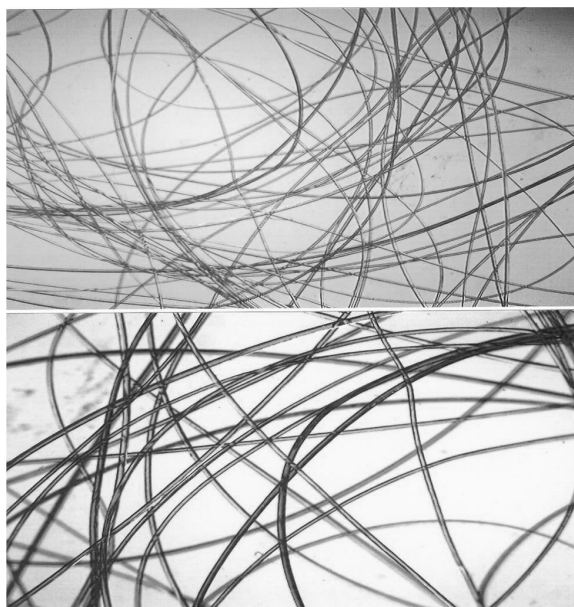


Рис. 1. Обзорные снимки стержневых волос.
Русые волосы (блондин - Украина).
Увеличение: верхний – х2; нижний – х4.

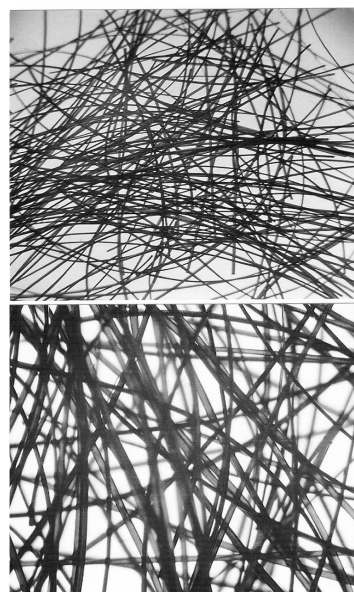


Рис. 2. Обзорные снимки стержневых волос.
Каштановые волосы (шатен - Украина).
Увеличение: верхний – х2; нижний – х4.

Несколько близкую с ними картину представляют волосы молодых людей среднеазиатского региона. Основное различие между ними, естественно, заключается в окраске. Интересно, что у шатенов волосы имеют прямую форму, в связи с чем при произвольном помещении их на поверхность предметного стекла они располагаются преимущественно параллельными ря-

дами (рис.2).

То же характерно и для волос монголоидного типа, однако, в результате того, что в них содержится большое количество меланина, то сердцевина их, в отличие от каштановых волос, в проходящем свете микроскопа не просматривается (рис.3).

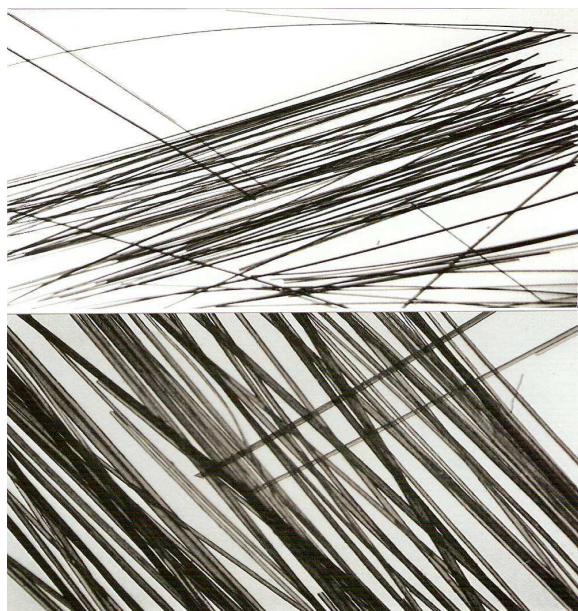


Рис. 3. Обзорные снимки стержневых волос.
Темные волосы (брюнет - Иран).
Увеличение: верхний – х2; нижний – х4.

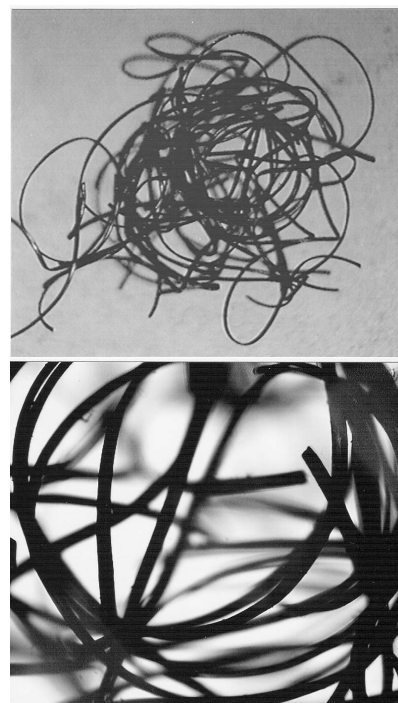


Рис. 4. Обзорные снимки стержневых волос.
Шерстистые волосы (негроидный тип - Африка).
Увеличение: верхний – х2; нижний – х4.

Совсем особую, отличающуюся от всех остальных, форму имеют волосы негроидного типа. На поверхности предметного стекла они всегда располагаются кучно в виде разнообразных завитков и спиралей (рис.4). Из-за высокого содержания пигмента сердцевина их просматривается с большим трудом.

Представленные нами обзорные иллюстрации однозначно свидетельствуют, что стержневые (свободные) волосы европеоидного и монголоидного типов представляют собой смесь толстых, тонких и средних по толщине волос, среди которых в количественном отношении преобладают первые. Исключением являются волосы негроидного типа, которые в массе своей по толщине заметно не отличаются.

В настоящее время у нас имеются все основания говорить, что толстые стержневые волосы являются продолжением соответствующих корневых, которые образуются в гиподермальных волосяных луковицах, в то время как продуцентами средних и тонких являются поверхностные интрадермальные волосяные луковицы. Согласно данным литературы [1, 2, 5, 6], корневые отделы волос состоят из сердцевинки – мозгового вещества и коркового вещества, покрытого снаружи тончайшей кожицей – кутикулой. В стержневых отделах волос наличие мозгового вещества отрицается. Полученные нами результаты дают возможность это проверить.

На рис.5 представлены три микрофотографии, каждая из которых демонстрирует один и тот же волос, заснятый поочередно при малом поступательном смещении по глубине фокуса объективной линзы светового микроскопа.

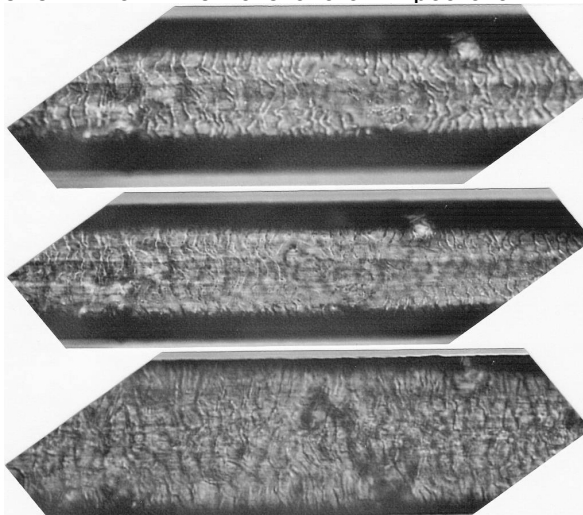


Рис.5. Русый волос. Увеличение: $\times 25$.

Становится заметно, что краевая тень постепенно сужается, расширяя обзор внешней поверхности волоса, которая несет достаточно отчетливые черты клеточных элементов кутикулы, покрывающих в виде рыбной чешуи корковое вещество волоса. Известно, что свободные края данных роговых чешуек направлены к концу стержневого волоса, то есть – в направлении

его роста. Данные микрофотографии позволяют отметить центрально проходящую в продольном направлении волоса полоску, которая является теневым отображением на его внешнюю поверхность мозговой сердцевинки.

Следовательно, в противоположность данным литературы, результаты наших исследований свидетельствуют о наличии в стержневых (свободных) волосах мозгового вещества.

Получить представление о структуре коркового вещества с помощью световой микроскопии позволяют препараты свободных волос, заключенных в уплотненном виде в эпоксидную смолу. При максимальном увеличении нетрудно увидеть, что оно представлено плотной композицией уплотненных чешуек, которые в продольном сечении имеют вытянутую вдоль оси волоса веретенообразную форму. Данная форма в определенной мере соответствует фибриллярной структуре твердого кератина, из которого, как известно, состоит корковое вещество волос. Особого внимания заслуживает самый периферический, поверхностный слой коркового вещества. Оказывается, что он представлен роговыми чешуйками, каждая из которых, выходя из поверхностной толщи коркового вещества, накладывается своим свободным краем поверх нижележащей роговой чешуйки.

Этот факт подтверждают и полученные нами электронограммы, которые в отчетливой форме демонстрируют сильно изрезанную форму свободных краев роговых чешуек (сквамоцитов), которыми они накладываются на внешнюю поверхность нижележащих ороговевших клеток. При этом поверхность последних, в подавляющем большинстве наблюдений, являлась совершенно гладкой. Только в некоторых случаях на ней различаются ультрамикроскопические воронки.

Выводы

1. Стержневые (свободные) волосы людей европеоидного и монголоидного типа представляют собой смесь разных по толщине (толстых, средних и тонких) волос, среди которых в количественном отношении преобладают толстые. Исключением являются волосы негроидного типа, которые в массе своей по толщине не отличаются.

2. В противоположность данным литературы, результаты наших исследований свидетельствуют о наличии в стержневых волосах мозгового вещества. Однако им обладают не все волосы. При этом наличие его не зависит от толщины волос, в связи с чем волосы любого калибра подразделяются на содержащие и не содержащие мозговое вещество, и находятся между собой примерно в равном долевым соотношении.

3. Корковое вещество свободных волос представлено плотной композицией роговых чешуек, которые имеют вытянутую вдоль оси волоса веретенообразную форму. Поверхност-

ный слой коркового вещества представлен роговыми чешуйками, каждая из которых, выходя из поверхностной толщи коркового вещества, накладывается своим свободным краем поверх нижележащей роговой чешуйки, образуя в целом наружную оболочку волоса – кутикулу. Следовательно, последняя не является самостоятельным образованием, а представляет собой органическую целостность с корковым веществом.

Перспективы дальнейших исследований

В наших дальнейших исследованиях планируется, с учетом результатов полученных нами при микроструктурном анализе, комплексное изучение морфологических изменений, происходящих в волосистом отделе головы человека, при андрогенной алопеции.

Литература

1. Быков В. Л. Цитология и общая гистология: функциональная морфология клеток и тканей человека / В. Л. Быков. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1998. – 520 с.

2. Кожные и венерические болезни: учебник / О. Л. Иванов, В. А. Молочков, Ю. С. Бутов, С. С. Кряжева. – Москва: Шико, 2002. – 480 с.
3. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. / Карупу В.Я. – К. : Выща школа, 1984. – 240 с.
4. Костиленко Ю.П. Методы работы с полутонкими эпоксидными срезами в гистологической практике. / Ю.П. Костиленко, Е.В.Ковалев // Архив анатомии.-1978. - №12. - С.68-72.
5. Хэм А. Гистология. / А. Хэм, Д. Кормак. - Москва: Мир, 1983. – Т.4.- 245 с.
6. Chen W. Expression of sex-determining genes in the scalp of men with androgenetic alopecia. / W. Chen, CC. Yang, RY. Tsai [et.al.] – 2007. – V.214, № 3. – P.199-204.

References

1. Bykov V. L. Citologija i obshhaja gistologija: funkcional'naja morfolologija kletok i tkanej cheloveka / V. L. Bykov. – Sankt-Peterburg: SOTIS, 1998. – 520 s.
2. Kozhnye i venericheskie bolezni: uchebnik / O. L.Ivanov, V. A. Molochkov, Ju. S. Butov, S. S. Krjazheva. – Moskva: Shiko, 2002. – 480 s.
3. Karupu V.Ja. Jelektronnaja mikroskopija. / Karupu V.Ja. – K. : Vyshha shkola, 1984. - 240 s.
4. Kostilenko Ju.P. Metody raboty s polutonnymi jepoksidnymi srezami v gistologicheskoj praktike. / Ju.P. Kostilenko, E.V.Kovalev // Arhiv anatomii.-1978. - №12. - S.68-72.
5. Hjem A. Gistologija. / A. Hjem, D. Kormak. - Moskva: Mir, 1983. – T.4.- 245 s.
6. Chen W. Expression of sex-determining genes in the scalp of men with androgenetic alopecia. / W. Chen, CC. Yang, RY. Tsai [et.al.] – 2007. – V.214, № 3. – P.199-204.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМИ ТА БУДОВИ СТЕРЖНЬОВОГО ВОЛОССЯ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ

Тихонова О.О., Соколенко В.М., Совгиря С.М., Тарасенко Я.А., Винник Н.І.

Ключові слова: волосяний фолікул, мозкова речовина, кіркова речовина, кутикула, сквамцити.

На даний час в літературі не представлені природні ілюстративні характеристики стержньового волосся людини. Необхідність в цих відомостях виникає в процесі вивчення будови шкіри волосистого відділу голови чоловіків. В статті приведені результати аналізу макро- та мікроскопічної будови стержньових волос чоловіків молодого віку різної расової належності. Одержані дані свідчать про те, що стержньове волосся чоловіків має расові особливості, а також, протилежно даним літератури, містить мозкову речовину. У подальших дослідженнях планується, з урахуванням результатів отриманих при микроструктурному аналізі, комплексне вивчення морфологічних змін, що мають місце у волосистому відділі голови людини, при андрогенній алопеції.

Summary

PECUES IN SHAPE AND STRUCTURE OF GUARD HAIR IN MALE ADOLESCENTS

Tikhonova A.A., Sokolenko V.M., Sovhyrya S. M., Tarasenko Ya. A, Vinnik .N. I.

Key words: hair follicle medulla, cortical substance cuticle, skvamotsyty.

Currently there are no illustrative characteristics of natural human guard hair in literature available. We face the necessity in this information while teaching the structure of hairy part of the skin in males. This article presents the analysis of macro- and microscopic structure of the quard hair in male adolescents of different races. The data obtained poin out the guard hair in males possesses racial characteristics, and, contrary to the literature, contains medulla. Further studies are planned to be focused on comprehensive study of the morphological changes that occur in the hairy part of head in males with androgenic alopecia.

УДК 616.24-006.04-007.1

Филенко Б.М., Ройко Н.В., Проскурня С.А.

ОЦІНКА ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРІВ ПРОЛІФЕРАЦІЇ Kі67

ТА ЦИКЛІН D1 ПРИ ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ З ОРОГОВІННЯМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава.

Вивчення проліферативної активності неопластичної клітини за допомогою імуногістохімічного методу дослідження має важливе інформативне значення для обґрунтування морфогенезу та прогнозування перебігу онкозахворювань. Мета дослідження полягає в оцінці значення експресії маркерів проліферації Kі67 та циклін D1 в морфогенезі плоскоклітинного раку легень з ороговинням. При проведенні імуногістохімічного дослідження використовували моноклональні антитіла Kі-67 та cyclin D. Дослідження дозволило встановити загальну закономірність експресії маркерів проліферації при плоскоклітинному раку легень з ороговинням. Найвища проліферативна активність спостерігається у ракових комплексах з ліпід-позитивними раковими перлинами, що відповідає 24% та 34% імуногістохімічного мічення клітин з маркерами циклін D1 та Kі67 відповідно. Зниження здатності клітин до поділу змінюється у напрямку набуття клітинами цитодиференційних ознак, що становить ІМ 21% та 22% у комплексах з ШИК-позитивними перлинами та 12% і 18% – з тіонін-позитивними перлинами.

Ключові слова: плоскоклітинний рак легень з ороговинням, проліферація, імуногістохімія.

Робота є фрагментом НДР «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», № держреєстрації 0110U008151.

Рак легень займає провідне місце серед онкологічних захворювань та у структурі смертності від злоякісних новоутворень [11; 14]. Згідно сучасної патоморфологічної класифікації до основних гістогенетичних форм бронхогенних раків, які об'єднали в групу недрібноклітинний рак, відносять плоскоклітинний рак, аденокарциному, крупноклітинний та диморфний рак, а також особливий варіант аденокарциноми – бронхіо-лоальвеолярний рак [1; 19].

Площоклітинний рак складає 40-70% всіх випадків бронхогенного раку, та має чіткий зв'язок з екзогенними канцерогенними факторами [9; 20]. В залежності від вираженості ознак кератинізації з формуванням ракових перлин та наявності міжклітинних зв'язків розрізняють високодиференційований та низькодиференційований рак [19].

Проте, незалежно від гістогенетичного варіанту та ступеня диференціювання, ключову роль у розвитку ракових пухлин відіграє безконтрольна проліферація клітин, яка призводить до збільшення кількості анапластичних елементів. В останні роки широкого розповсюдження набуло використання імуногістохімічних маркерів проліферації, основними з яких є Kі-67 та циклін D1 [3].

Незважаючи на широке використання антигену Kі-67 для діагностики різних патологічних процесів, існують певні труднощі в інтерпретації результатів імуногістохімічного забарвлення з його використанням, в тому числі і при пухлинах легень. Це може бути пов'язано з використанням різних антитіл до Kі-67 та внутрішньопухлинною гетерогенністю забарвлення клітин, що спостерігається і при плоскоклітинному раку легень. Крім того, рівень гіперекспресії у злоякісних новоутвореннях легень, за даними різних авторів, є неоднозначним показником та може коливатися в межах 18–57,2% [13], що пояснюється різним підходом до визначення ступеня імуногістохіміч-

ного забарвлення. Деякі автори гіперекспресію Kі-67 вважають при забарвленні більше 10% позитивних клітин, інші відзначають гіперекспресію за наявності 20% забарвлених клітин або 35% і вище [16].

Встановлено, що експресія маркеру Kі-67 залежить від гістогенезу пухлини, корелює зі ступенем її диференціювання [4; 7] та є важливим маркером проліферативної активності пухлини. Це вказує на його цінне прогностичне значення. Ризик рецидиву прямо пов'язаний з високою експресією фактору проліферації [15]. Проте, не встановлено чіткого зв'язку експресії маркеру проліферації Kі67 зі ступенем диференціювання плоскоклітинного раку легень та його роль в морфогенезі даного високодиференційованого гістологічного варіанту пухлини [10].

Регуляція поділу клітини відбувається на всіх етапах її життєвого циклу. Перехід клітини із точки G₀ в G₂ характеризується утворенням комплексів циклінів групи D. Показники експресії цикліну D1 є вагомим прогностичним маркером проліферативної активності пухлинної клітини, що значно вище при циклін D1-позитивних пухлинах ніж у циклін D1-негативних неоплазіях. Прогностичні показники п'ятирічного виживання хворих на рак легень з вираженою експресією цикліну D1 краще, порівняно з пацієнтами з циклін D1-негативними пухлинами (89% і 64% відповідно). Отже, гіперекспресія цикліну D1, як правило, сприятливий прогностичний фактор. Ці дані свідчать про причетність цикліну D1 до розвитку та прогресування раку легень, його проліферативну активність і клінічний прогноз у пацієнтів [17; 18]. При ультраструктурно диференційованому плоскоклітинному раку легень не виявлено співвідношення між вираженою експресією цикліну D1 і ступенем диференціювання. Це свідчить про певні молекулярні зміни, пов'язані з деякими субклітинними особливостями недріб-

ноклітинного раку легень [8].

Отже, вивчення описаних молекулярних властивостей неопластичної клітини за допомогою імуногістохімічного методу дослідження має важливе інформативне значення для обґрунтування морфогенезу та прогнозування перебігу онкозахворювань.

Мета дослідження

Мета дослідження полягає в оцінці значення експресії маркерів проліферації Ki67 та циклін D1 в морфогенезі плоскоклітинного раку легень з ороговінням.

Матеріали та методи дослідження

Морфологічні дослідження проводились на післяопераційному матеріалі 24 хворих на плоскоклітинний рак легень з ороговінням. Шматочки для гістологічного та імуногістохімічного досліджень брали з різних ділянок пухлини, які фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну з наступною парафіновою проводкою. З одержаних блоків робили серійні зрізи товщиною 7-10 мкм, які забарвлювались гематоксиліном та еозином.

При проведенні імуногістохімічного дослідження парафінові зрізи відібраних блоків наносили на спеціальні адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus. Після депарафінізації та регідратації зрізів проводили температурне демаскування антигенів. Далі проводили інкубацію зрізів з первинними антитілами у вологих камерах при температурі 23-25°C впродовж 30 хвилин. В якості первинних використовували моноклональні антитіла Ki-67 (клон SP6, LabVision) та cyclin D1 (клон SP4, LabVision). Ідентифікація реакції проводилась завдяки нанесенню хромогену DAB з проявом у вигляді коричневого забарвлення специфічних структур. Для ідентифікації тканинних структур зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра впродовж 1-3 хвилин.

Вивчення забарвлених препаратів проводилось на цифровому світловому мікроскопі фірми «Olympus BX41» з використанням об'єктивів Ч10, Ч20, Ч40, Ч100, а їх фотозйомка – на цифрову фотокамеру фірми «Olympus C 4040».

При оцінці імуногістохімічної реакції з антитілами онкомаркера Ki-67, які реагують лише з клітинами в G₁-, S- і G₂-періодах циклу виявляли ядерне забарвлення бурого кольору. Маркер cyclin D1 характеризувався також інтрануклеарною експресією бурого кольору різної інтенсивності. В залежності від інтенсивності забарвлення, ступінь експресії оцінювався як негативний (-), низький (+), помірний (++) та високий (+++).

У кожному спостереженні частка імуногістохімічно мічених ядер з Ki67 та циклін D1 визначалась у відсотках: підраховувався відсоток клітин з маркером у 10 полях по 100 клітин, а також середній відсоток, а його показник оцінювався як індекс імуногістохімічного мічення клітин (IM%). Експресія досліджених білкових маркерів оцінювалась в залежності від гістотопографічних зон плоскоклітинного раку з ороговінням [6].

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати дослідження та їх обговорення

На основі попередньо проведених досліджень встановлено, що ракові комплекси при плоскоклітинному раку легень з ороговінням, незалежно від гістохімічного типу «ракової перлини» [12], мають три ідентичні зони: зона інвазії, зона проліферації та зона диференціювання [6]. Імуногістохімічні дослідження підтверджують дане припущення та визначення експресії маркерів проводилось саме за цими зонами.

Комплекси плоскоклітинного раку легень з ороговінням, які містять ліпід-позитивні «ракові перлини», характеризуються високою (+++) експресією цикліну D1 в зоні інвазії та проліферації, що виявляється темно-коричневим ядерним забарвленням. У зоні диференціювання експресія даного маркера не виявляється (-).

Показники експресії Ki67 в пухлинних комплексах плоскоклітинного раку легень з ороговінням, які містять ліпід-позитивні «перлини» співпадають з показниками експресії цикліну D1, тобто відзначається висока (+++) ядерна експресія в зонах інвазії та проліферації при відсутності (-) візуалізації в зоні диференціювання.

Отже, необхідно відмітити, що ступінь проліферативної активності ракових клітин найвища в зонах інвазії та проліферації і, відповідно, індекс імуногістохімічного мічення клітин (IM%) з маркером Ki 67 складає 34%, а з циклін D1 – 26%.

Проліферативна активність клітин в комплексах плоскоклітинного раку легень з ороговінням, що містять ШИК-позитивні «ракові перлини», характеризується переважанням помірної (++) експресії онкомаркерів Ki67 та цикліну D1 з зоні інвазії, що проявляється коричневим забарвленням ядер при наявності поодиноких клітин з ядерною гіперекспресією. Проте, у зоні проліферації відмічається зниження експресії онкомаркера цикліну D1 (+), яке проявляється незначним світлокоричневим інтрануклеарним забарвленням при збереженні імуногістохімічного забарвлення ядер з використанням маркера Ki67 (++). Зона диференціювання характеризується відсутністю забарвлення ядер з використанням онкомаркерів цикліну D1 та Ki67, тобто негативною (-) експресією даних маркерів. Це свідчить про поступове зменшення проліферативної активності клітин від зони інвазії до диференціювання з поступовим їх дозріванням на набуттям специфічних функцій.

Необхідно зазначити, що ступінь проліферативної активності ракових клітин найвища в зонах інвазії та проліферації, хоча у порівнянні з

аналогічними зонами у комплексах з ліпід-позитивними перлинами та знижується, ІМ з маркером Ki67 склав 22% та з циклін D1 – 21%.

Ракові комплекси плоскоклітинного раку легень з ороговінням, які містять тіонін-позитивні «перлини», характеризуються зниженням проліферативної активності у порівнянні з ліпід- та ШИК-позитивними комплексами. Дане положення підтверджується слабкою (+) експресією цикліну D1 в зоні інвазії та проліферації, що проявляється світло-коричневим забарвленням ядер клітин. Зони проліферації та диференціювання характеризуються повною відсутністю візуалізації даного маркера. Проте, відмічається певне збереження експресії онкобілка Ki67 у порівнянні з ліпід- та ШИК-позитивними комплексами. Так,

зона інвазії характеризується помірною (++) експресією маркера Ki67 коричневого кольору. У зоні проліферації відмічається виражена (+++) реакція з антигеном Ki67, що проявляється темно-коричневим ядерним забарвленням. Одночасно в зоні диференціювання відсутня експресія до маркера Ki67, що свідчить про втрату клітинами здатності до ділення.

Ступінь проліферативної активності ракових клітин пухлинних комплексів з тіонін-позитивними «перлинами» має неоднозначний характер, що характеризується індексом імуногістохімічного мічення клітин з маркером Ki67 в середньому 18%, а з циклоном D1 – 12%.

Результати проведеного дослідження можна представити у вигляді таблиці.

Таблиця 1

Імуногістохімічна характеристика проліферативної активності плоскоклітинного раку легень з ороговінням

Тип «перлини»	Зони пухлинних комплексів	Циклін D1	Ki 67	ІМ (%)	
				Циклін D1	Ki 67
Ліпід-позитивні	Інвазії	+++	+++	26±4,3	34±3,5
	Проліферації	+++	+++		
	Диференціювання	-	-		
ШИК-позитивні	Інвазії	++	++	21±2,6	22±2,5
	Проліферації	+	++		
	Диференціювання	-	-		
Тіонін-позитивні	Інвазії	+	++	12±2,1	18±2,2
	Проліферації	+	+++		
	Диференціювання	-	-		

Отже, в ході проведеного імуногістохімічного дослідження з визначенням проліферативної активності плоскоклітинного раку легень з ороговінням встановлено, що показники експресії маркерів Ki67 та цикліну D1 є неоднозначним. Простежується виражена проліферативна активність ракових клітин поблизу базальних відділів ракових комплексів, тобто в зоні інвазії, що підтверджує дослідження ряду авторів. Крім того, поступове зниження експресії маркерів Ki67 та цикліну D1 корелює зі ступенем диференціювання клітин, тобто набуття клітинами здатності синтезувати цитокератини та вираженості міжклітинних зв'язків [5; 2]. Проте, незважаючи на те, що плоскоклітинний рак легень з ороговінням відноситься до високодиференційованого злоякісного новоутворення, проліферативна активність клітин в пухлинних комплексах відрізняється в залежності від наявності різних типів «ракових перлин». Це, напевно, має значення як у морфогенезі так і для прогнозу перебігу даного захворювання.

Висновки

Дослідження дозволило встановити загальну закономірність експресії маркерів проліферації при плоскоклітинному раку легень з ороговінням. Найвища проліферативна активність спостерігається у ракових комплексах з ліпід-позитивними раковими перлинами, що відповідає 24% та 34% імуногістохімічного мічення клітин з маркерами циклін D1 та Ki67 відповідно. Зниження здатності клітин до поділу змінюється у напрямку набуття клітинами цитодиференційних ознак, що стано-

вить ІМ 21% та 22% у комплексах з ШИК-позитивними перлинами та 12% і 18% – з тіонін-позитивними перлинами.

Перспективним є комплексне вивчення імуногістохімічного профілю плоскоклітинного раку легень з ороговінням, враховуючи проліферативну активність, апоптоз та ступінь диференціювання з обґрунтуванням їх ролі в морфогенезі даного гістогенетичного типу раку.

Література

1. Акопов А. Современные подходы к классификации рака легкого / А. Акопов // Врач. – 2011. – № 12. – С. 7-12.
2. Болгова Л.С. Гистологические и иммуногистохимические исследования в уточнении гистогенеза рака легкого / Л.С. Болгова, Т.Н. Туганова, О.И. Алексеенко и др. / Онкология. – 2010. – Том 12, №4. – С.331-334.
3. Иммуногистохимические методы: Руководство / Ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck.: DAKO / Пер. с англ. под ред. Г.А.Франка, П.Г.Малькова. – М., 2011. – 224 с.
4. Туманский В.А. Показатели пролиферативной активности опухоли у больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого / В.А. Туманский, А.И. Шевченко, А.П. Колесник и др. // Патология. – 2010. – Том 7, №2. – С. 81-84.
5. Филенко Б.М. Особливості експресії високомолекулярного цитокератину та Е-кадгерину при плоскоклітинному раку легень з ороговінням / Б.М. Филенко, Ю.А. Гасюк, С.А. Проскурня, Н.В. Ройко // Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2015. – Т.15, Вип. 4(52). – С. 276-280.
6. Филенко Б.М. Гістотопографічні особливості плоскоклітинного раку легень з ороговінням центральної локалізації / Б.М. Филенко, Н.В. Ройко, С.А. Проскурня // Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції. – Київ, 2014. – С. 12-14.
7. Ahn H.K. Clinical significance of Ki-67 and p53 expression in curatively resected non-small cell lung cancer / H.K. Ahn, M. Jung, S.Y. Ha, [et al.] // Tumour Biol. – 2014. – Vol. 35(6). – P. 5735-5740.
8. Bombi J.A. Ultrastructural and Molecular Heterogeneity in Non-Small Cell Lung Carcinomas: Study of 110 Cases and Review of the Literature / J.A. Bombi, A. Martinez, J. Ramirez [et al.] // Ultrastructural Pathology. – 2002. – Vol. 26 (4). – P. 211-218.

9. Cornfield J. Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions / J. Cornfield, W. Haenszel, E. C. Hammond, A. M. Lilienfeld, M. B. Shimkin [et al.] // International Journal of Epidemiology. – 2009. – № 38 (5). – P. 1175–1191.
10. Daisuke M. Ki-67 labeling index affects tumor infiltration patterns of lung squamous cell carcinoma / M. Daisuke, M. Ryota, M. Tomohiko et al. // Molecular medicine reports. – 2015. – №12. – P. 7303-7309.
11. Ferlay J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 / Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. // GLOBOCAN 2008. Int J. Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–2917.
12. Gasyuk Y. Histochemical polymorphism of keratin pearls in squamous cell carcinoma of the lung / Y. Gasyuk, B. Filenko // Canadian Scientific Journal. – 2014. – № 2. – C. 18-24.
13. Haga Y. Ki-67 Expression and Prognosis for Smokers With Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer / Y. Haga, K. Hiroshima, A. Iyoda [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol 75. – P. 1727-1733.
14. Jemal A. Global Cancer Statistics / A. Jemal, F. Bray, M. M. Center et al. // Ca Cancer J Clin. – 2011. – Vol. 61, № 2. – P. 69–90.
15. Kazuhiro T. Ki-67 is a strong prognostic marker of non-small cell lung cancer when tissue heterogeneity is considered / T. Kazuhiro, T. Tomonori, H. Tomayoshi // BMC Clinical Pathology. – 2014. – Vol. 14 (23). Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1472-6890/14/23>.
16. Maddau C. Prognostic significance of p53 and Ki-67 antigen expression in surgically treated non-small cell lung cancer: immunocytochemical detection with imprint cytology / C. Maddau, M. Confortini, S. Bisanzzi [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 125, №3. – P. 425-431.
17. Mishina T. Cyclin D1 expression in non-small-cell lung cancers: its association with altered p53 expression, cell proliferation and clinical outcome / T. Mishina, H. Dosaka-Akita, I. Kinoshita [et al.] // Br. J. Cancer. – 1999. – Vol. 80(8). – P. 1289–1295.
18. Radovik S. Non-small cell lung carcinoma: cyclin d1, bcl-2, p53, ki-67 and her-2 proteins expression in resected tumors / S. Radovik, M. Babix, M. Dorix [et al.] // Bosnian journal of basic medical sciences. – 2007. – Vol. 7 (3). – P. 205-211.
19. Travis W.D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of the lung. Pleura. Thymus and Heart / W.D. Travis, E. Brambilla, H.K. Muller-Hermelink, C.C. Harris. – Lyon: IARC Press, 2004. – 344 p.
20. Wang X.-R. The roles of smoking and cooking emissions in lung cancer risk among Chinese women in Hong Kong / X.-R. Wang, Y.-L. Chin, H. Qiu [et al.] // Annals of Oncology. – 2009. – Vol. 20. – № 4. – P. 746-751.
6. Filenko B.M. Gistotopografichni osoblivosti ploskoklitinnogo raku legen z orogovinnym tsestralnoyi lokalizatsiyi / B.M. Fylenko, N.V. Roiko, S.A. Proskurnia // Visnyk Ukrainsoi medychnoi stomatolohichnoi akademii «Aktualni problemy suchasnoi medytsyny». – 2015. – T.15, Vyp. 4(52). – S. 276-280.
7. Ahn H.K. Clinical significance of Ki-67 and p53 expression in curatively resected non-small cell lung cancer / H.K. Ahn, M. Jung, S.Y. Ha, [et al.] // Tumour Biol. – 2014. – Vol. 35(6). – P. 5735-5740.
8. Bombh J.A. Ultrastructural and Molecular Heterogeneity in Non-Small Cell Lung Carcinomas: Study of 110 Cases and Review of the Literature / J.A. Bombh, A. Marthnez, J. Ramhrez [et al.] // Ultrastructural Pathology. – 2002. – Vol. 26 (4). – P. 211-218.
9. Cornfield J. Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions / J. Cornfield, W. Haenszel, E.C. Hammond, A.M. Lilienfeld, M.B. Shimkin [et al.] // International Journal of Epidemiology. – 2009. – № 38 (5). – P. 1175–1191.
10. Daisuke M. Ki-67 labeling index affects tumor infiltration patterns of lung squamous cell carcinoma / M. Daisuke, M. Ryota, M. Tomohiko et al. // Molecular medicine reports. – 2015. – №12. – P. 7303-7309.
11. Ferlay J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 / Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. // GLOBOCAN 2008. Int J. Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–2917.
12. Gasyuk Y. Histochemical polymorphism of keratin pearls in squamous cell carcinoma of the lung / Y. Gasyuk, B. Filenko // Canadian Scientific Journal. – 2014. – № 2. – C. 18-24.
13. Haga Y. Ki-67 Expression and Prognosis for Smokers With Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer / Y. Haga, K. Hiroshima, A. Iyoda [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol 75. – P. 1727-1733.
14. Jemal A. Global Cancer Statistics / A. Jemal, F. Bray, M.M. Center et al. // Ca Cancer J Clin. – 2011. – Vol. 61, № 2. – P. 69–90.
15. Kazuhiro T. Ki-67 is a strong prognostic marker of non-small cell lung cancer when tissue heterogeneity is considered / T. Kazuhiro, T. Tomonori, H. Tomayoshi // BMC Clinical Pathology. – 2014. – Vol. 14 (23). Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1472-6890/14/23>.
16. Maddau C. Prognostic significance of p53 and Ki-67 antigen expression in surgically treated non-small cell lung cancer: immunocytochemical detection with imprint cytology / C. Maddau, M. Confortini, S. Bisanzzi [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 125, №3. – P. 425-431.
17. Mishina T. Cyclin D1 expression in non-small-cell lung cancers: its association with altered p53 expression, cell proliferation and clinical outcome / T. Mishina, H. Dosaka-Akita, I. Kinoshita [et al.] // Br. J. Cancer. – 1999. – Vol. 80(8). – P. 1289–1295.
18. Radovik S. Non-small cell lung carcinoma: cyclin d1, bcl-2, p53, ki-67 and her-2 proteins expression in resected tumors / S. Radovik, M. Babix, M. Dorix [et al.] // Bosnian journal of basic medical sciences. – 2007. – Vol. 7 (3). – P. 205-211.
19. Travis W.D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of the lung. Pleura. Thymus and Heart / W.D. Travis, E. Brambilla, H.K. Muller-Hermelink, C.C. Harris. – Lyon: IARC Press, 2004. – 344 p.
20. Wang X.-R. The roles of smoking and cooking emissions in lung cancer risk among Chinese women in Hong Kong / X.-R. Wang, Y.-L. Chin, H. Qiu [et al.] // Annals of Oncology. – 2009. – Vol. 20. – № 4. – P. 746-751.

References

1. Akopov A. Sovremennyye podhody k klassifikatsii raka legkogo / A. Akopov // Vrach. – 2011. – № 12. – S. 7-12.
2. Bolgova L.S. Gistologicheskie i immunogistohimicheskie issledovaniya v utochnenii gistogeneza raka legkogo / L.S. Bolgova, T.N. Tuganova, O.I. Alekseenko i dr. // Onkologiya. – 2010. – Tom 12, № 4. – S.331-334.
3. Immunogistohimicheskie metody: Rukovodstvo / Ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck.: DAKO / Per. s angl. pod red. G.A.Franka, P.G.Malkova. – M., 2011. – 224 s.
4. Tumanskiy V.A. Pokazateli proliferativnoy aktivnosti opuhli u bolnykh s rannimi stadiyami nemelkoletochnogo raka legkogo / V.A. Tumanskiy, A.I. Shevchenko, A.P. Kolesnik i dr. // Patologiya. – 2010. – Tom 7, №2. – S. 81-84.
5. Fylenko B.M. Osoblyvosti ekspresii vysokomolekuliarnoho tsytokeratynu ta E-kadherynu pry ploskoklitinnomu raku lehen z orohovinniam / B.M. Fylenko, Iu.A. Hasiuk, S.A. Proskurnia, N.V. Roiko // Visnyk Ukrainsoi medychnoi stomatolohichnoi akademii «Aktualni problemy suchasnoi medytsyny». – 2015. – T.15, Vyp. 4(52). – S. 276-280.

Реферат

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ KI67 И ЦИКЛИН D1 ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКИХ С ОРОГОВЕНИЕМ

Филенко Б.Н., Ройко Н.В., Проскурня С.А.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак легких с орогованием, пролиферация, иммуногистохимия.

Изучение пролиферативной активности неопластической клетки с помощью иммуногистохимического метода исследования имеет важное информативное значение для обоснования морфогенеза и прогнозирования течения онкозаболеваний. Цель исследования заключается в оценке значения экспрессии маркеров пролиферации Ki67 и циклин D1 в морфогенезе плоскоклеточного рака легких с орогованием. При проведении иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела Ki67 и циклин D1. Исследование позволило установить общую закономерность экспрессии маркеров пролиферации при плоскоклеточном раке легких с орогованием. Самая высокая пролиферативная активность наблюдается в раковых комплексах с липид-положительными раковыми жемчужинами, что соответствует 24% и 34% иммуногистохимического мечения клеток с маркерами циклин D1 и Ki67 соответственно. Снижение способности клеток к делению меняется в направлении обретения клетками цитодифференциальных признаков, что составляет 21% и 22% иммуногистохимического мечения в комплексах с ШИК-положительными жемчужинами и 12% и 18% - с тионин-

положительными жемчужинами.

Summary

ASSESSMENT OF EXPRESSION OF PROLIFERATION MARKERS Ki67 AND CYCLIN D1 IN KERATINIZING SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LUNG

Filenko B.N., Royko N.V., Proskurnya S.A.

Key words: keratinizing squamous cell carcinoma of lung, proliferation, immunohistochemistry.

Studying proliferative activity of neoplastic cells by immunohistochemistry has important informative value for the study of morphogenesis and prognosis of cancer. The paper was aimed to assess the expression value of proliferation markers Ki67 and cyclin D1 in the morphogenesis of keratinizing squamous cell carcinoma of lung. During immunohistochemical study monoclonal antibodies Ki67 and cyclin D1 were used. The study allowed us to establish a common pattern of proliferation marker expression in keratinizing squamous cell carcinoma of lung. The highest proliferative activity was observed in cancer complexes with lipid-positive pearls that corresponded to 24% and 34% of immunohistochemical labeling cells with cyclin D1 and the markers Ki67 respectively. Reducing the ability of cells division was changing towards the acquiring cytodifferentiation characteristics, representing 21% and 22% of immunohistochemical labeling in complexes with PAS-positive pearls and 12% and 18% in the form of thionine-positive pearls.

УДК 611.817.18:572.087

Шиян Д.Н.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯДЕР И ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ МОЗЖЕЧКА

Харьковский национальный медицинский университет

Изучением морфологических особенностей подкорковых узлов головного мозга занимались многие исследователи. На сегодня метод препарирования головного мозга претерпел существенные изменения, благодаря чему были описаны и детально изучены различные его отделы. В то же время авторы совершенно недостаточно использовали макро-микроскопический метод. Исследование проведено на 340 препаратах мозжечка людей, умерших в возрасте от 20 до 99 лет. В работе заявлен способ исследования ядер и проводящих путей мозжечка, включающий предварительную обработку, благодаря которой препарат сохраняет свои топографоанатомические особенности, способен долгое время храниться, эластичен, серое вещество приобретает контрастную насыщенную окраску и четко дифференцируется с белым веществом, проводящие пути легко препарировать макромикроскопическим методом под бинокулярной лупой по В. П. Воробьеву. Может быть использован при изучении строения структур серого и белого вещества ЦНС.

Ключевые слова: мозжечок, ядра мозжечка, морфология.

Данная работа является фрагментом НИР «Морфологічні особливості органів і систем тіла людини на етапах онтогенезу», № гос. регистрации 0144U004149.

Изучением морфологических особенностей подкорковых узлов головного мозга занимались многие исследователи [1, 7, 15, 16]. Одной из первых работ, в которой имеются рисунки головного мозга, изготовленного методом препарирования, была работа Виессенса (Vieussens, 1685) [2, 5]. На сегодня метод препарирования головного мозга претерпел существенные изменения, благодаря чему были описаны и детально изучены различные его отделы [3, 8, 14, 17]. Методы препарирования головного мозга довольно разнообразны, начиная от обычного препарирования, т.н. расщипывания, и заканчивая современными методами макро-микроскопического препарирования под бинокулярной лупой. Так, Розетт (Rosett, 1933) для изучения проводящих путей головного мозга проводил их автоматическое внутреннее расслоение путем градуированных взрывов ткани головного мозга при помощи углекислоты [4]. С. Б. Дзугаева в 1939 г. разработала способ предварительной обработки мозга, с помощью которого, методом расщипывания, выполнила ряд препаратов

проводящих путей головного мозга [6].

В. А. Бец, положивший основу изучения цитоархитектоники головного мозга, указывал на необходимость восполнить пробел между анатомическими и гистологическими исследованиями [6]. Большинство работ по изучению мозга посвящено или макроскопической анатомии или гистологии этих образований [9, 11, 13]. В то же время авторы совершенно недостаточно использовали макро-микроскопический метод, предложенный академиком В. П. Воробьевым и усовершенствованный в дальнейшем его учениками [10, 12]. Под «макро-микроскопической областью» принято считать область, которая лежит между полем зрения анатома и полем зрения гистолога. К этой же области относятся также образования, сделать которые видимыми препятствует нечеткость их границ, а поэтому их форма, строение, топография не могут быть обнаружены макроскопически.

Цель исследования

Разработать новый и более приемлемый в

современной нейроморфологии метод исследования ядер и проводящих путей мозжечка.

Объект и методы исследования

Исследование проведено на 340 препаратах мозжечка людей, умерших в возрасте от 20 до 99 лет. В данной работе были использованы макромикроскопический (препарирование под бинокулярной лупой по В. П. Воробьеву), морфометрический.

Результаты исследования и их обсуждение

Макромикроскопический метод препарирования под бинокулярной лупой по В. П. Воробьеву остается до настоящего времени в сущности единственным, позволяющим обнаружить морфологические особенности подкорковых образований с учетом всех мельчайших деталей и их топографии (например, ядра мозжечка), более детально описать ход и особенности строения нервных волокон головного мозга. Более широкое применение этого метода дает возможность углубить и расширить исследование морфологии мозжечка и его ядер.

Так, препараты ядер мозжечка, полученные макро-микроскопическим методом, дают возможность видеть сам объект с морфологическими деталями, его форму, величину и топографо-анатомические взаимоотношения, дают натуральные соотношения.

Для исследования ядер мозжечка макро-микроскопическим методом препарирования под бинокулярной лупой по В.П. Воробьеву существенную роль играет предварительная обработка мозжечка. Так как мозжечок в нефиксированном состоянии совершенно непригоден для препарирования его ядер и проводящих путей, нами разработан способ предварительной обработки, который придает препарату необходимую эластичность и позволяющий хорошо его

фиксировать.

После вскрытия черепа головной мозг извлекается таким образом, что ножки мозга, ствол и мозжечок остаются нетронутыми, тем самым сохраняется их естественное топографоанатомическое положение. После чего под намет мозжечка через шприц наливаем 10% раствор формалина, так, чтобы все пространство между мозжечком и твердой мозговой оболочкой было заполнено. По видимым артериям (задние мозговые или базилярная артерии) через канюлю без особого усилия проводим их наполнение 5-10% формалином. Такого рода предварительная фиксация должна длиться не менее 1 часа, далее следует осторожно извлечь мозжечок вместе со стволом и как можно большей частью спинного мозга, пересекая его как можно глубже. Следует отметить, что при извлечении мозжечка из задней черепной ямки нельзя оттягивать его за полушария, чтобы не деформировать их. Извлеченный таким образом комплекс подвешиваем за спинной мозг и погружаем на время от трех до пяти суток в сосуд с 10 % раствором формалина, таким образом, чтобы он находился по центру сосуда и не прикасался к его стенкам. Уплотненный таким образом мозжечок промываем проточной водой 2-3 минуты (для устранения запаха формалина). Подвергаемый такой обработке мозг уплотняется, но для препарирования нервных волокон белого вещества необходимо, чтобы волокна кроме плотности приобретали бы и эластичность, для этого мы подвергаем мозг специальной обработке.

Препарат переносят в раствор, состоящий из 400 мл дистиллированной воды, 200 мл 40-50% спирта (C_2H_5OH) 400 мл чистого глицерина (пропан-1,2,3-триол), 20 г поваренной соли ($NaCl$), 20 г соли аммония (NH_4Cl) и 0,5 г пепсина (можно не животного происхождения).



Рис. 1. Ядра мозжечка. Висцеральная поверхность. Мужчина, 48 лет. Макромикроскопический метод препарирования под бинокулярной лупой по В.П. Воробьеву с предварительной обработкой по описанному способу.



Рис. 2. Ядра мозжечка. Дорсальная поверхность. Женщина, 54 года. Макромикроскопический метод препарирования под бинокулярной лупой по В.П. Воробьеву с предварительной обработкой по описанному способу.

В этом растворе мозжечок находится минимум 5 дней, для сокращения времени следует удалить оставшиеся оболочки мозжечка. При более длительном пребывании в этом растворе

мозжечок не теряет приобретенную эластичность, в отличие от других способов обработки мозга. В этом растворе мозг может оставаться длительное время, а препарировать можно на-

чинать на 2-3 день обработки. При этой фиксации пепсин в присутствии соли аммония и поваренной соли частично разрушает белковую структуру ткани мозжечка. Благодаря тому, что клеточная масса мозжечка раньше разрушается, чем масса его проводящих путей, препарат приобретает необходимую эластичность. Нервные элементы делаются более плотными, между тем как соединительная ткань, связывающая их между собой, размягчается. Так же предлагаемый раствор способствует сохранению окраски серого вещества мозжечка, которое приобретает контрастную насыщенную сероватую окраску и четко дифференцируется с белым веществом на протяжении всего периода хранения (рис. 1).

Хорошие результаты получаются при обработке вышеуказанным способом и старого фиксированного в формалине мозжечка (рис. 2).

Выводы

Таким образом, в заявляемом способе исследования ядер и проводящих путей мозжечка используется предварительная обработка мозга, благодаря которой препарат сохраняет свои топографоанатомические особенности, способен долгое время храниться, эластичен, серое вещество приобретает контрастную насыщенную окраску и четко дифференцируется с белым веществом, проводящие пути легко препарировать макромикроскопическим методом под бинокулярной лупой по В. П. Воробьеву. Может быть использован при изучении строения структур серого и белого вещества ЦНС.

Перспективы дальнейших исследований

Результаты, полученные в ходе выполнения данного исследования, будут использованы при выполнении ряда научных работ Харьковского национального медицинского университета. Так же, в патологоанатомической службе с целью выявления патологических процессов в подкорковых образованиях мозжечка, детализация зон поражения мозжечка. По макромикроскопическим препаратам ядер мозжечка, полученных данным способом, разработана их компьютерная 3D модель, позволяющая выполнять реконструкцию ядер мозжечка с последующим применением данных результатов при проведении компьютерного томографического исследования головного мозга и мозжечка.

Литература

1. Бехтерев В. М. Проводящие пути спинного и головного мозга: руководство к изучению внутренних связей мозга. В 2 ч. Ч. 2: Волокна мозжечка, волокна мозговых полушарий и общий обзор проводящих систем / В. М. Бехтерев. – 2-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург, 1898. – 383 с.
2. Вербицкая Л. Б. Цитоархитектоника коры и ядер мозжечка человека в онтогенезе : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.02 «Анатомия человека» / Вербицкая Лидия Борисовна. – АМН СССР. – Москва, 1966. – 19 с.
3. Виллигер Э. Головной и спинной мозг: пособие по изучению морфологии и хода волокон / Э. Виллигер; пер. с 10-го немецкого издания М. М. Аникина и Э. В. Шмидта. – Москва ; Ленинград : Гос. изд-во, 1930. – 375 с.

4. Гавашели О. А. К методике исследования ядра мозжечка человека / О. А. Гавашели // Вопросы морфологии нервной системы / под ред. В. Н. Терновского. – Москва : Медгиз, 1960. – С. 224–230.
5. Гренадеров Ю. В. К методике изучения внутриорганных сосудов мозга / Ю. В. Гренадеров // Вопросы морфологии нервной системы / под ред. действ. члена АМН СССР В. Н. Терновского. – Москва : Медгиз, 1960. – С. 219–223.
6. Козлова Г. П. Индивидуальная анатомическая изменчивость ядер мозжечка / Г. П. Козлова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1980. – Т. 79, вып. 79. – С. 16–21.
7. Комароми Л. Вскрытие головного мозга : путеводитель по топографической анатомии и по технике проведения вскрытия / Л. Комароми. – Будапешт : АН Венгрии, 1961. – 123 с.
8. Кононова Е. П. Мозжечок / Е. П. Кононова // Многоотомное руководство по неврологии / ред. И. Н. Филимонов. – Москва : МЕДГИЗ, 1959. – Т. 1 : Анатомия и гистология нервной системы. – С. 389–143.
9. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – 4-е изд. – Ленинград : Медгиз, 1961. – 343 с.
10. Пат. 55427 Україна, МПК G01N 1/30. Спосіб забарвлювання препаратів головного мозку / Шиян Д. М., Коробкова Л. К., Лупир В. М. ; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – u021007778 ; заявл. 21.06.2010 ; опубл. 10.12.2010. Бюл. № 23.
11. Соловьев С. В. Методика исследования серого вещества мозжечка человека / С. В. Соловьев, Б. И. Хубутия, С. П. Герасин // Российский медико-биологический вестник им. И. П. Павлова. – 2000. – № 1/2. – С. 185–186.
12. Шиян Д. Н. Гистологический метод окраски ядер мозжечка / Д. Н. Шиян // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 1, ч. 1. – С. 251–253.
13. Akakin A. The dentate nucleus and its projection system in the human cerebellum: the dentate nucleus microsurgical anatomical study / A. Akakin, M. Peris-Celda, T. Kilic [et al.] // Neurosurgery. – 2014. – Vol. 74, № 4. – P. 401–425.
14. Green M. J. Developmental origins of diversity in cerebellar output nuclei [Electronic resource] / M. J. Green, R. J. Wingate // Neural Dev. – 2014. – Vol. 9. – DOI: 10.1186/1749-8104-9-1.
15. Grimaldi G. Topography of cerebellar deficits in humans / G. Grimaldi, M. Manto // Cerebellum. – 2012. – Vol. 11, № 2. – P. 336–351.
16. Saab C. Y. The cerebellum: organization, functions and its role in nociception / C. Y. Saab, W. D. Willis // Brain Res. Brain Res. Rev. – 2003. – Vol. 42, № 1. – P. 85–95.
17. Voogd J. The anatomy of the cerebellum / J. Voogd, M. Glickstein // Trends Neurosci. – 1998. – Vol. 21, № 9. – P. 370–375.

References

1. Behterev V. M. Provodjashhie puti spinnoho i golovnoho mozga: rukovodstvo k izucheniju vnutrennih svyazej mozga. V 2 ch. Ch. 2: Volokna mozzhechka, volokna mozgovykh polusharij i obshhij obzor provodjashhih sistem / V. M. Behterev. – 2-e izd., ispr. i dop. – Sankt-Peterburg, 1898. – 383 s.
2. Verbičkaja L. B. Citoarhitektonika kory i jader mozzhechka cheloveka v ontogeneze : avtor. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 14.00.02 «Anatomija cheloveka» / Verbičkaja Lidija Borisovna. – AMN SSSR. – Moskva, 1966. – 19 s.
3. Villiger Je. Golovnoj i spinnoj mozg: posobie po izucheniju morfolologii i hoda volokon / Je. Villiger; per. s 10-go nemeckogo izdaniya M. M. Anikina i Je. V. Shmidta. – Moskva ; Leningrad : Gos. izd-vo, 1930. – 375 s.
4. Gavasheli O. A. K metodike issledovanija jadra mozzhechka cheloveka / O. A. Gavasheli // Voprosy morfolologii nervnoj sistemy / pod red. V. N. Ternovskogo. – Moskva : Medgiz, 1960. – S. 224–230.
5. Grenaderov Ju. V. K metodike izuchenija vnutoriorgannykh sosudov mozga / Ju. V. Grenaderov // Voprosy morfolologii nervnoj sistemy / pod red. dejstv. chlena AMN SSSR V. N. Ternovskogo. – Moskva : Medgiz, 1960. – S. 219–223.
6. Kozlova G. P. Individual'naja anatomicheskaja izmenchivost' jader mozzhechka / G. P. Kozlova // Arhiv anatomii, gistologii i jembiologii. – 1980. – T. 79, vyp. 79. – S. 16–21.
7. Komaromi L. Vskrytie golovnoho mozga : putevoditel' po topograficheskoj anatomii i po tehnike provedenija vskrytija / L. Komaromi. – Budapesht : AN Vengrii, 1961. – 123 s.
8. Kononova E. P. Mozzhechok / E. P. Kononova // Mnogotomnoe rukovodstvo po nevrologii / red. I. N. Filimonov. – Moskva : MEDGIZ, 1959. – T. 1 : Anatomija i gistologija nervnoj sistemy. – S. 389–143.
9. Merkulov G. A. Kurs patologogistologicheskoi tehniki / G. A. Merkulov. – 4-e izd. – Leningrad : Medgiz, 1961. – 343 s.
10. Pat. 55427 Ukraina, MПК G01N 1/30. Sposib zabarvljuvannja preparativ golovnoho mozku / Shijan D. M., Korobkova L. K., Lupir V. M. ; zavjannik ta patentovlasnik Harkivskij nacionalnij medicnij universitet. – u021007778 ; zavjail. 21.06.2010 ; opubl. 10.12.2010. Bjul. № 23.

11. Solov'ev S. V. Metodika issledovaniya serogo veshhestva mozghechka cheloveka / S. V. Solov'ev, B. I. Hubutija, S. P. Gerasin // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. I. P. Pavlova. – 2000. – № 1/2. – S. 185–186.
12. Shijan D. N. Gistologicheskij metod okraski jader mozghechka / D. N. Shijan // Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. – 2013. – T. 16, № 1, ch. 1. – S. 251–253.
13. Akakin A. The dentate nucleus and its projection system in the human cerebellum: the dentate nucleus microsurgical anatomical study / A. Akakin, M. Peris-Celda, T. Kilic [et al.] // Neurosurgery. – 2014. – Vol. 74, № 4. – P. 401–425.
14. Green M. J. Developmental origins of diversity in cerebellar output nuclei [Electronic resource] / M. J. Green, R. J. Wingate // Neural. Dev. – 2014. – Vol. 9. – DOI: 10.1186/1749-8104-9-1.
15. Grimaldi G. Topography of cerebellar deficits in humans / G. Grimaldi, M. Manto // Cerebellum. – 2012. – Vol. 11, № 2. – P. 336–351.
16. Saab C. Y. The cerebellum: organization, functions and its role in nociception / C. Y. Saab, W. D. Willis // Brain Res. Brain Res. Rev. – 2003. – Vol. 42, № 1. – P. 85–95.
17. Voogd J. The anatomy of the cerebellum / J. Voogd, M. Glickstein // Trends Neurosci. – 1998. – Vol. 21, № 9. – P. 370–375.

Реферат

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯДЕР ТА ПРОВІДНИХ ШЛЯХІВ МОЗОЧКА

Шиян Д. М.

Ключові слова: мозочок, ядра мозочка, морфологія.

Вивченням морфологічних особливостей підкіркових вузлів головного мозку займалися багато дослідників. На сьогодні метод препарування мозку зазнав істотних змін, завдяки чому були описані і детально вивчені різні його відділи. У той же час автори зовсім мало використовували макромікроскопічний метод. Дослідження проведено на 340 препаратах мозочка людей, які померли у віці від 20 до 99 років. У роботі заявлений спосіб дослідження ядер і провідних шляхів мозочка, що включає попередню обробку, завдяки якій препарат зберігає свої топографоанатомічні особливості, здатний тривалий час зберігатися, еластичний, сіра речовина набуває контрастну насичену забарвлення і чітко диференціюється з білою речовиною, провідні шляхи легко препарувати макромікроскопічним методом під бінокулярною лупою по В. П. Воробйову. Може бути використаний при вивченні будови структур сірої і білої речовини ЦНС.

Summary

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES IN STUDYING CEREBELLAR NUCLEI AND CONDUCTING TRACTS OF CEREBELLUM

Shyian D. N.

Key words: cerebellum, cerebellar nuclei, morphology.

Many researchers focused on the study of the morphological features of subcortical nuclei of the brain. Today, the brain dissection method has undergone significant changes that have contributed much in the detailed description and study of its various parts. At the same time, the authors did not sufficiently use the macro-microscopic techniques. The study was performed on 340 specimens of the cerebellum of human individuals who died at the age of 20 to 99 years. We used the method of studying nuclei and conducting cerebellar pathways that included special pre-treatment which enabled the preparation to retain its topographic and anatomical features and to be stored for a long period of time, gray matter of the brain got a contrasting rich color and clearly differed from the white matter. Conducting tracts could be easily dissected by macro- and microscopic methods under binocular magnifying glass according to V. P. Vorobiev. It can be used to study structures of gray and white matter of the CNS.

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

УДК 37.01:61:378.147

Асламова М.В.

ВИХОВАННЯ МОРАЛЬНО-ЕТИЧНОЇ КУЛЬТУРИ МАЙБУТНЬОГО ЛІКАРЯ В УМОВАХ МЕДИЧНОГО ВИШУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Розглядаються філософські, соціальні, психологічні та педагогічні аспекти виховання особистісних якостей лікаря в період професійної підготовки, а також структура професійно-етичної культури майбутнього лікаря, формування якої здійснюється через рефлексивну і творчу діяльність особистості з метою самореалізації. Представлено цілі та засоби такого виховання в умовах медичного вишу. У статті також розглядаються завдання сучасної вищої медичної освіти, з'ясовуються взаємозв'язок між навчальним і виховним завданнями медичного вишу як основою формування професіоналізму лікаря.

Ключові слова: майбутній лікар, виховання, виховне середовище, аксіологічний підхід, студент, викладач, морально-етичні якості, професійна культура, професійно-етична культура, рефлексія, самореалізація.

Постановка проблеми дослідження

Високоморальна особистість майбутнього лікаря має стати результатом виховних зусиль його родини, педагогів загальноосвітніх закладів, проте важливу роль має відігравати й процес професійної підготовки в медичному вищому навчальному закладі, де провідні особистісні якості остаточно набувають сенсу професійних.

Метою сучасного реформування системи вищої медичної освіти України стало збереження здоров'я населення; підвищення якості медичних послуг і освітньої та наукової діяльності вищих навчальних закладів. Основні принципи сучасної медичної освіти – це її безперервність і ступеневість; динамічний характер навчання; підготовка висококваліфікованих спеціалістів; відкритість системи підготовки; забезпечення об'єктивного контролю рівня якості освіти; поєднання теорії та практики; формування загальнолюдських цінностей, морально-етичної культури.

На думку вчених, велике значення в підготовці сучасних висококваліфікованих фахівців галузі медицини має формування морально-етичної (професійної) культури особистості. Так, Л. В. Богданова розглядає професійну культуру як органічний сплав кваліфікації й моральності, що функціонує на основі трудової моралі [1].

Аналіз досліджень, на які спирається автор

Морально-етичні якості як загальнолюдське і водночас соціально детерміноване явище всебічно вивчалися науковцями. Розглядаючи мораль як певну форму свідомості – сукупність усвідомлюваних принципів, правил, норм поведін-

ки, а морально-етичні якості – як відображення цих принципів, правил і норм у індивідуальних особистісних характеристиках, учені здавна трактували це явище як одне з найбільш значущих у суспільстві. З філософської точки зору основні складові й детермінанти моралі визначали Аристотель, Ф.Бекон, Г.Ионас, Ю.Хабермас, В.Шинкарук. Соціальні аспекти моралі й етики вивчали С.Архангельський, М.Боришевський, С.Ільєнко, А. Малихін, І.Міхеєва, В.Рибалка, І. Фролов. Психолого-педагогічні основи та шляхи виховання морально-етичних якостей у різних вікових категорій досліджували В.Болотіна, О.Вишневський, І.Зязюн, В.Пікельна, І.Потапова, І.Прокопенко, Ю.Щербяк, Н.Щуркова та багато інших.

Процес професійної підготовки майбутніх медиків вивчали численні дослідники: О.Андрійчук (виховання гуманності студентів медичного коледжу), Х.Мазепа (організаційно-педагогічні умови виховної роботи в медичному коледжі) Л.Перемибіда (розвиток деонтологічної культури учнів медичного ліцею). Безпосередньо виховні аспекти діяльності вищих медичних закладів освіти досліджувалися в наукових працях Л. Артамонової, С. Белан, Г. Бурчинського, Л. Котлярової, І. Ніколайчук, О. Уваркіної та ін. Склався цілісний науковий напрям – медична деонтологія, яка розглядає систему вимог до морально-етичної сфери діяльності лікаря. Проте педагогічний аспект виховання морально-етичної культури майбутніх лікарів у навчально-виховному процесі медичного університету досі мало досліджений.

Мета

Обґрунтування змісту виховного впливу на майбутнього лікаря в умовах навчального процесу в медичному виші.

Виклад основного матеріалу

Необхідність дослідження й розв'язання зазначеної проблеми, її актуальність і доцільність зумовлені наявними суперечностями між:

- об'єктивною потребою суспільства у високо-професійних медиках, які здатні ефективно працювати в несприятливій соціально-економічній ситуації, та недостатньою спрямованістю підготовки лікаря в умовах вищої школи на актуалізацію і розвиток його самоврядності на високоморальних засадах;

- необхідністю для ефективної лікарської діяльності цілеспрямованої особистісної активності випускника медичного вишу і недостатністю засобів мотивації для її формування в студентів;

- усвідомленістю важливості та складності процесу виховання конструктивних засад організації професійної взаємодії випускника вищої школи і недостатньою розробленістю в сучасній педагогічній науці та практиці ефективних засобів, спрямованих на забезпечення цього процесу.

Дослідження основ, норм, регуляторів та зразків етичної культури лікаря має тривалу історію. Першим відомим писемним зразком етичного кодексу лікаря є Аюрведа, в Давній Греції - це клятва Гіппократа, яка стала основою для європейської медицини. Підкреслюючи її важливість і для сучасного лікаря, зазначимо, що єдиним доповненням клятви Гіппократа стало положення „зобов'язуюся вчитися все життя”, прийняте на II деонтологічному конгресі [2].

Розглядаючи проблеми гуманізації професійного виховання майбутнього лікаря, представника однієї з найгуманніших професій, ми зіткнулися, однак, із низкою проблем формування його професійної особистості. Найпоширенішими з них ми вважаємо такі:

1. Проблема самооцінки. Сучасна молода людина має надто різноманітні орієнтири, аби чітко визначити наявність і зміст проблем свого особистісного становлення. Її уявлення про належне і суще часто істотно деформовані та мають своїм джерелом не об'єктивні, науково і соціально виверені характеристики людини як члена суспільства, а сумнівні міркування, сформовані під впливом найближчого оточення, або ж хаотичні морально-етичні уявлення незрілої особистості. Внаслідок неадекватної самооцінки в студента можуть розвиватися неприйнятні для медичного працівника якості: егоцентризм, цинізм, байдужість, безвідповідальність, корисливість тощо;

2. Проблема викривлених уявлень про професію. Часто абітурієнти роблять свій вибір, орієнтуючись на зовнішні ознаки професії, з міркувань престижу, але мало замислюються над особливостями професійної повсякденності. Так,

дослідниця О. Романенко [4] наводить дані, які свідчать про в цілому недостатність обізнаності молоді щодо особливостей професії лікаря. Зокрема, за результатами опитування старшокласників і студентів-першокурсників вищого медичного навчального закладу про фактори, які вплинули на вибір професії лікаря, на поради батьків, родичів, знайомих указували 35%; на різноманітні джерела інформації – 29%; на зустрічі з лікарями та відвідування лікувальних закладів – 15%; на навчально-виховний процес у школі, організовану профорієнтаційну роботу, вчителів, вивчення окремих предметів – 10% респондентів; а про самостійно прийняте рішення вказали лише 11% респондентів. Отже, не дивно, що «серед учнів навчальних закладів довузівського рівня освіти над визначенням поняття «деонтологічна культура» та її значенням у професійній діяльності лікаря не замислювалися 74%, узагалі не чули про категорії медичної деонтології 83%, не змогли визначити відмінність деонтології від етики 91%, не виявляли інтересу до літератури медичного спрямування 62%, не знали прізвища жодного відомого вітчизняного лікаря 52%, байдуже ставилися до деонтологічної культури лікаря 63% респондентів, вважаючи, що вирішальне значення для його професійної діяльності мають тільки спеціальні знання, причому в згаданому дослідженні більшість респондентів розцінювали професійність, доброту, безкорисливість, почуття такту, дбайливість, охайність, акуратність найважливішими для лікаря рисами, однак не акцентували увагу на вимогливості до себе, відповідальності, добросовісності, наполегливості» [4];

3. Проблема недостатньої готовності до особистісного самовдосконалення, що органічно впливає з попередніх, відображаючи обмеженість системи професійно-особистісних цінностей, здатних спонукати майбутніх медиків до самовиховання, їхню слабку інтегрованість у загальну систему цінностей особистості.

Морально-етична культура лікаря - це структурний компонент професійної культури особистості лікаря, взаємопов'язаний із когнітивно-інтелектуальним, операційно-технологічним, аксіологічним, комунікативним, психологічно-рефлексивним, особистісно-творчим компонентами.

На відміну від аксіологічного компонента, спрямованого здебільшого на внутрішнє життя особистості, етичний компонент двоспрямований. Він регулює інтелектуально-когнітивну діяльність з оволодіння етичними нормами та цінностями, аналізу, формування, осмислення; психологічну і рефлексивну діяльність щодо переосмислення чинних етичних норм, правил, цінностей, саморозвитку; творчу діяльність особистості з утворення особистісно осмисленої етики на основі початкових, загальнолюдських, культурних, етичних, релігійних, професійних цінностей; комунікативну діяльність; специфічну діяль-

ність етичного судження, розв'язання конфліктів та етичного вчинку.

Отже, етичний компонент професійної культури особистості лікаря є центральним, таким, що визначає всі інші та потребує сформованості кожного окремого компонента. Морально-етична культура лікаря відображає єдність процесів створення, оволодіння, використання, аналізу, вдосконалення професійно-етичних цінностей. Етичний компонент професійної культури - це система морально-етичних якостей, які є регулятором соціальних відносин. У ній, як і в загальній та етичній культурі, існують початкові, найбільш загальні, обґрунтовані загальнолюдськими правилами уявлення про культурно, етично, релігійно, соціально верифіковані способи діяльності - норми. Професійні норми зафіксовано в професійно-етичних кодексах, однак, зважаючи на сучасну наукову і соціокультурну ситуацію, норми медичної діяльності становлять проблему наукових досліджень.

Морально-етичну культуру особистості лікаря можна визначити як інтегративний особистісний феномен, який відображає готовність фахівця до здійснення професійної діяльності. Через специфічність сучасного стану медицини лікар не тільки використовує чинні деонтологічні кодекси, а і змушений створювати власні. Це посилює роль особистості лікаря в професійній діяльності, тому потрібно виділити такі структурні компоненти морально-етичної культури: аксіологічний, технологічний, особистісно-творчий і рефлексивний.

Серед функцій, які виконує морально-етична культура, виокремимо такі: аксіологічна, регулятивно-нормативна, комунікативна, особистісно-рефлексивна, емоційно-емпатійна. Основами морально-етичної культури можна назвати:

- психологічний блок (потреби, мотиви, ціннісні установки, націленість особистості, система когнітивних здібностей, умінь, навичок);
- інформаційно-когнітивний блок (знання про системи цінностей);
- увесь комплекс переконань, вірувань і систем цінностей, які значущі для особистості та які були початково сформовані;
- операційний блок (навички рефлексивної, творчої діяльності);
- особистісно осмислена система цінностей, яка є основою для вирішення етичних конфліктів і базою для самовдосконалення особистості [3].

Отже, умовами успішної реалізації морально-етичної культури є когнітивні, рефлексивні, комунікативні здібності та вміння особистості, комплекс знань, умінь саморозвитку, потреба в самореалізації.

Таким чином, морально-етична культура особистості майбутнього лікаря - це умова підготовки висококваліфікованих спеціалістів. Формування морально-етичної культури здійснюється впродовж усього періоду навчання у ВНЗ та

професійної діяльності лікаря.

Висновки і перспективи подальших досліджень

Отже, підвищення якості підготовки спеціалістів можна досягти через створення єдиної цілеспрямованої системи етичного виховання, інтеграції можливостей усіх загальних і професійних дисциплін. Особливу значущість має отримати мовна підготовка (формування комунікативної культури), вивчення психології (емоційно-емпатійні та рефлексивні навички), вивчення філософських наук (забезпечення знаннями про відомі етичні системи і розвиток когнітивних навичок). Адже «характерними для лікарів-професіоналів є альтруїстичний та комунікативний типи емоційної спрямованості особистості, що визначає її схильність до співчуття пацієнтові, до надання йому необхідної допомоги, а також практичний тип емоційної спрямованості особистості, що визначає її схильність до ціннісних переживань у зв'язку з професійною діяльністю, а крім того, гностичний, естетичний та гедонічний типи емоційної спрямованості особистості, що визначають її схильність до позитивних емоцій під час пізнання оточуючого світу та сприйняття його краси» [4]. Професійні дисципліни мають забезпечити вдосконалення початкового рівня сформованості професійно-етичної культури та впроваджувати її в діяльність (становлення професійної компетентності).

Подальші дослідження маємо на меті присвятити розробці й апробації навчально-методичного забезпечення занять з іноземної мови на професійно-аксіологічних засадах, а також вивченню можливостей позааудиторної роботи для виховання в майбутнього лікаря морально-етичних цінностей.

Література

1. Богданова Л. В. К вопросу о культуре профессионального общения / Л. В. Богданова // Юбилейный сб. тр. ученых РГАФК, посв. 80-летию академии. - М., 1998. - Т. 3. - 388 с.
2. Кравчук М.Г. Про правові та морально-етичні принципи біоетики в медичній освіті / Кравчук М.Г., Груша М.М., Романенко О.В. // Охорона здоров'я України. - 2008. - №1(29). - С. 158.
3. Маяковская Н.В. Профессиональное воспитание будущего врача в медицинском вузе на основе аксиологического подхода: автореф. дисс. канд. пед. наук 13.00.08 / Н.В. Маяковская. - Шуя, 2012. - 23 с.
4. Романенко О.В. Психологічні аспекти професійного становлення студента - майбутнього лікаря / О.В. Романенко. - [Ел. ресурс]. Режим доступу до дж.: <http://vuzlib.com/content/view/937/94>

Reference

1. Bogdanova L. V. K voprosu o kulture professionalnogo obscheniya / L. V. Bogdanova // Yubileynyiy sb. tr. uchenykh RGAFFK, posv. 80-letiyu akademii. - M., 1998. - T. 3. - 388 s.
2. Kravchuk M.G. Pro pravovyi ta moralno-etichni printsipi bioetiki v medichnly osviti / Kravchuk M.G., Grusha M.M., Romanenko O.V. // Ohorona zdorov'ya Ukraini. - 2008. - #1(29). - S. 158.
3. Mayakovskaya N.V. Professionalnoe vospitanie buduschego vracha v meditsinskom vuze na osnove aksiologicheskogo podhoda: avtoref. diss. kand. ped. nauk 13.00.08 / N.V. Mayakovskaya. - Shuya, 2012. - 23 s.
4. Romanenko O.V. Psihologichni aspekti profesynogo stanovlennya studenta - maybutnogo likarya / O.V. Romanenko. - [El. resurs]. Rezhim dostupu do dzh.: <http://vuzlib.com/content/view/937/94>

Реферат

ВОСПИТАНИЕ МОРАЛЬНО-ЭТИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ БУДУЩЕГО ВРАЧА В УСЛОВИЯХ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА
Асламова М.В.

Ключевые слова: будущий врач, воспитание, воспитательная среда, аксиологический подход, студент, преподаватель, морально-этические качества, профессиональная культура, профессионально-этическая культура, рефлексия, самореализация.

Рассматриваются философские, социальные, психологические и педагогические аспекты воспитания личностных качеств врача в период профессиональной подготовки, а также структура профессионально-этической культуры будущего врача, формирование которой осуществляется через рефлексивную и творческую деятельность личности с целью самореализации. Представлены цели и средства такого воспитания в условиях медицинского вуза. В статье также рассматриваются задачи современного высшего медицинского образования, выясняется взаимосвязь между учебными и воспитательными задачами медицинского вуза как основной формирования профессионализма врача.

Summary

ETHICAL EDUCATION OF FUTURE HEALTH CARE PROFESSIONALS AT MEDICAL UNIVERSITIES
Aslamova M.V.

Key words: the future doctor, education, educational environment, axiological approach, student, teacher, moral and ethical qualities, professional culture, ethical behaviour, introspection, self-actualization.

This paper focuses on philosophical, social, psychological and pedagogical aspects of education of the personal qualities typical for a good doctor in the period of professional training, the purposes and means of the education at high medical school. The article is also devoted to analyses of structure of professional ethical culture that is achieved by means of introspection and creative personal activity. We also describe the problems of present-day high medical education, the relationship between training and educational objectives at medical university.

УДК 614.216:340.116

Біланов О.С., Зінченко Н.О.

ФІЛОСОФСЬКО-ПРАВОВІ ПРОБЛЕМИ ХОСПІСНОЇ І ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Розвинення вітчизняної мережі паліативної та хоспісної допомоги має особливе значення в сучасних реаліях, коли кількість невиліковно хворих пацієнтів постійно зростає. За оцінками експертів, в Україні щорічно потребують паліативної допомоги — близько півмільйона інкурабельних хворих. Філософія паліативної допомоги — якомога краща якість життя важкохворої людини, а правові аспекти — захист її особистісних і громадянських прав. В Україні робляться тільки перші кроки в напрямку створення державної системи підготовки медичних і соціальних фахівців, які надають паліативну допомогу. Вітчизняне законодавство потребує подальшого реформування у галузі охорони здоров'я, в тому числі і паліативно-хоспісній допомозі.

Ключові слова. Паліативна, хоспісна допомога, інкурабельні хворі, філософія права, філософсько-правові проблеми медицини

Вступ

Паліативна допомога є чи не найдревнішим видом медичної допомоги хворим. Її гуманістичні ідеї пов'язані з тим часовим відрізком, коли лікарі і медсестри не мали достатніх знань і засобів для того, щоб долати важкі недуги, і єдиним, що вони могли зробити для своїх пацієнтів — це полегшити їх страждання.

Проблема ставлення медицини до невиліковно хворих пацієнтів описана у книзі Гіппократа "Про мистецтво". У ній йдеться: "Медицина ... до тих, які вже переможені хворобою, не простягає своєї руки". Ця книга Гіппократа увійшла до так званого «Корпусу Гіппократа» («Гіппократова збірка») і справила вирішальне значення на загальний лікарський звичай по можливості виключати зі своєї практики проблеми вмираючих хворих.

На превеликий жаль, сьогодні, в епоху, коли медицина досягла небувалих висот, в епоху, ко-

ли наука і техніка поставлена на служіння лікарській справі, така важлива галузь медико-соціальної роботи як паліативна допомога відійшла на другий план.

Розвинення вітчизняної мережі паліативної та хоспісної допомоги має особливе значення в сучасних реаліях, коли кількість невиліковно хворих пацієнтів постійно зростає. За оцінками експертів, в Україні щорічно потребують паліативної допомоги — близько півмільйона осіб, а саме — хворі в термінальних стадіях онкологічних та серцево-судинних захворювань, СНІДу і туберкульозу, з важкими дегенеративними хворобами головного мозку тощо.

В Україні паліативна і хоспісна допомога розвивається набагато повільніше ніж в провідних країнах Європи та США. За останні 5-10 років було зроблено великий крок вперед, проте спеціалізованих закладів, де надають таку медичну

допомогу в Україні, в тому числі і дитячих хоспісів – обмежена кількість, та і вся галузь паліативної допомоги в Україні ще далека від світових стандартів.

Для більшої частини населення України, що страждає через невиліковні хвороби, дуже важко реалізувати їхнє право на гідну смерть з різних причин: розвиток паліативної та хоспісної допомоги стримується численними проблемами законодавчого, організаційного, технічного, кадрового, морально-етичного характеру.

Відповідно до сучасних міжнародних підходів та концепцій, паліативна медицина повинна бути невід'ємною, інтегрованою складовою медичного обслуговування та соціальної опіки. Декларація ВООЗ (1990) та Барселонська декларація (1996) закликають усі держави світу включити паліативну допомогу в структуру національних систем охорони здоров'я.

Отже, предметом нашого дослідження є паліативно-хоспісна допомога як філософсько-правова проблема медицини.

Мета роботи

Проаналізувати філософські та правові аспекти сучасного стану розвитку паліативно-хоспісної допомоги в Україні використовуючи дані наукової літератури, ресурси Інтернет тощо.

Основна частина

У 1982 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запровадила паліативну допомогу (palliative care) як окремий напрямок медичної допомоги та соціальної опіки пацієнтів з важкими невиліковними хворобами та обмеженою тривалістю (прогнозом) життя. Головною метою паліативної допомоги є покращання якості життя людини в її фінальному періоді, максимальне полегшення фізичних та моральних страждань пацієнта та його близьких, збереження людської гідності пацієнта в кінці життя [2].

Заклад, де невиліковні (інкурабельні) хворі можуть отримати професійну, спеціалізовану, комплексну й багатопрофільну паліативну допомогу, в багатьох країнах, називається хоспісом. Від латинського хоспіс («hospice») – гостинність. Це означає, що перебування в хоспісі хворої людини повинно супроводжуватися належним доглядом медичного персоналу, а також волонтерів.

У 2011 році вперше в історії незалежної України у Законі України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення надання медичної допомоги» від 07.07.2011 р., № 3611-VI, у Розділі V. Медична допомога, у Статті 35-4. «Паліативна допомога» було «узаконене» визначення паліативної допомоги:

«На останніх стадіях перебігу невиліковних захворювань пацієнтам надається паліативна допомога, яка включає комплекс заходів, спрямованих на полегшення фізичних та емоційних

страждань пацієнтів, а також надання психосоціальної і моральної підтримки членам їх сімей» [1].

Цей підхід включає забезпечення адекватного знеболення пацієнта. При цьому біль розглядається як комплексне фізичне, соціальне, психологічне, духовне страждання. Відповідно, паліативна допомога складається з медичного, соціального, психологічного та духовного компонентів [3]. Тому паліативна опіка може успішно здійснюватися лише за умови співпраці і спільної турботи про невиліковно хворих лікарями, священиками, соціальними працівниками, волонтерами, родичами та приятелями.

Паліативна допомога має власну філософію, яка почала формуватися у другій половині ХХ ст.

Філософія паліативної допомоги - якомога краща якість життя людини до останньої її хвилини за негативних обставин, зумовлених важкою хворобою.

Узагальнюючи вищесказане, можна сказати, що в сучасній медицині відбувається як би "розширення" її предмета - пацієнта, хворої людини – який включається в повсякденність медичної практики не лише з боку свого фізіологічного, "соматичного" статусу, але і в психосоматичній, психологічній якості, в усьому різноманітті своєї особи і в усій багатоаспектності своїх зв'язків з суспільством, з культурою.

Паліативна медицина спрямована на розв'язання тих проблем інкурабельного (невиліковного) хворого, які не розв'язані і є медичними, психологічними або соціальними факторами, які травмують його психіку. Медичні проблеми включають боротьбу з болем, контроль симптомів хвороби, організацію догляду за хворим. Соціальні проблеми стосуються умов і якості життя, питань матеріального забезпечення тощо.

Найскладнішими у ряді випадків виявляються психологічні проблеми.

Психологічний компонент паліативної допомоги вирішує завдання полегшення психоемоційних станів, пов'язаних з невиліковним захворюванням, подолання стресу, тривожності, депресії хворих, їхніх родичів та персоналу, залученого до надання паліативної допомоги, обговорення та підготовки до смерті, допомоги близьким родичам підчас і після важкої втрати.

Філософія хоспісу включає такі принципи:

“1. Перший принцип – самовизначення пацієнта, означає зміну від концентрації на лікуванні хвороби до фокусування на турботі, що скерована цінностями пацієнта і його сім'ї. Цей принцип передбачає відповідну турботу за пацієнтом і його сім'єю, що враховує культурні особливості місцевості звідки пацієнт. Важливим аспектом цього принципу є врахування релігійних вірувань та культурних вподобань пацієнта і його сім'ї про кінець життя.

2. Другий принцип – людський підхід у турботі за пацієнтом наприкінці життя, у якому основна увага приділяється забезпеченню підтримки па-

цієнта наскільки повно це можливо. Оскільки усі аспекти є дотичними до підтримки пацієнта і потреби мають бути задоволеними максимально швидко, відповідно усі фахівці, що входять до мультидисциплінарної команди хоспісу, повинні адресно розв'язувати усі проблеми.

3. Третій принцип – визнання смерті, як фінальної стадії розвитку людини, за якої особистість має можливість для духовного вдосконалення. Мультидисциплінарний підхід має забезпечити належну турботу, щоб створити умови пацієнту і його сім'ї.

Моральними критеріями, які дають право працювати у паліативній допомозі є: духовність і моральність, милосердя і співчуття, тактовність, чуйність і доброта, висока ступінь вміння відкликатись на чужий біль, справедливість і відкритість, чесність і добросовісність, Високі комунікативні здібності, культура спілкування, вміння виходити з конфліктних ситуацій тощо.

Для розуміння специфіки, філософії, ідей хоспісу добровольці, як і персонал, повинні знати ці заповіді, а також деонтологічні принципи стосунків: "медперсонал - пацієнт", "персонал - пацієнт - родичі", "персонал - волонтери", які базуються в хоспісі на таких основних принципах: поважати життя, гідність кожного пацієнта і кожного працівника, в хоспіс приходять не помирати, а жити до кінця повноцінно, раціонально використати всі можливі ресурси, позитивне мислення допомагає як тривалості життя так і його якості, звести до мінімуму можливості нашкодити тощо.

Отже, філософія є методологічною основою пізнавальної діяльності медичних працівників, вона забезпечує науковість вивчення і вирішення медико-теоретичних проблем, в даному випадку, проблем паліативно-хоспісної допомоги. Цінність філософських знань в сучасних умовах визначається їх конкретністю, практичністю і зверненням до проблем сенсу життя людини.

З точки зору медико-соціального значення та актуальності даної проблематики набуває адміністративно-правове забезпечення надання паліативної та хоспісної допомоги (Ю. Губський, А. Царенко, О. Бабійчук, А. Шевчик, І. Сенюта, Я. Радиш, О. Віннік).

З другої половини двадцятого сторіччя особлива увага світової спільноти була привернута до проблеми забезпечення прав людини, їхнього захисту, цінності людського життя і здоров'я. В міжнародних документах та у міжнародній практиці приділяється особлива увага забезпеченню права людини на ефективну медико-соціальну допомогу, забезпечення на випадок хвороби, інвалідності, настання старості, на гідність, на покращення якості життя під час невиліковної хвороби та на зменшення страждань. Численні порушення прав людини, грубі порушення етичних

норм з боку лікарів (наприклад, проведення дослідів на людях), які мали місце під час Другої світової війни, призвели до усвідомлення необхідності створення універсальних міжнародно-правових стандартів у галузі охорони здоров'я, які відображені в ряді важливих міжнародно-правових актів. З того часу, в світі створено декілька визначних міжнародних організацій, які розробляють та відслідковують дотримання етичних, правових та технологічних стандартів та протоколів у сфері медицини. Останнім часом розвивається пацієнтський рух, який у співпраці з професійними асоціаціями впливає на уряди держав задля дотримання вказаних норм.

Міжнародні стандарти, зафіксовані у відповідних правових актах, встановлюють і розвивають принципи поваги до людини, до її життя, честі і гідності в різноманітних сферах, в тому числі й у галузі охорони здоров'я.

Важливим призначенням стандартів в сфері медицини є належна організація системи охорони здоров'я населення в цілому, та захист прав та інтересів кожного пацієнта зокрема. Стандартизації в сфері охорони здоров'я, в першу чергу, підлягають права і обов'язки та взаємовідносини суб'єктів процесу – медичних працівників, пацієнтів, а також медична інформація, обсяги медичної допомоги, вимоги до її якості та безпеки, рівня освіти та кваліфікації медичного персоналу.

Багато законів, наказів, інструкцій і положень, що регулюють надання медичної допомоги в Україні, діють ще з радянських часів і потребують якомога скорішого приведення у відповідність із міжнародними стандартами. Більшість міжнародно-правових норм з питань надання медичної допомоги загалом і паліативної допомоги, зокрема, поки що не мають для України обов'язкового характеру. Ці твердження є справедливими також і для соціальної складової паліативної допомоги. Наприклад: Лісабонська декларація, прийнята 34 Всесвітньою медичною асамблеєю у вересні-жовтні 1981р. (Лісабон, Португалія), Загальна декларація прав людини, Конвенція ООН тощо.

До обов'язкових міжнародних актів в Україні, як правило, належать лише найбільш загальні документи, що містять лише окремі права і свободи, які повинні гарантуватися людині. До них належать: Загальна декларація прав людини (1948р.), Конвенція Ради Європи про захист прав людини та основоположних свобод (1950р.), Міжнародний пакт про економічні, соціальні та культурні права (1966р.) та ряд інших документів.

Не мають обов'язкового характеру для України і документи Всесвітньої медичної асоціації (ВМА), яка видала значну кількість важливих документів.

Адміністративно-правове регулювання пи-

тань надання паліативної та хоспісної допомоги на національному рівні регулюється наступними нормативними документами України: Закон України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я... від 7 липня 2011 р. № 3611-VI «Ст. 35-4. Паліативна допомога»; Наказ МОЗ України № 463 від 26 червня 2009 р. «Про затвердження заходів щодо розвитку паліативної допомоги в Україні на 2009–2010 рр.»; Наказ МОЗ України від 15 липня 2011 р. «Про затвердження Методичних рекомендацій щодо розрахунку потреби населення у медичній допомозі. П. V-Розрахунок потреби населення у паліативній допомозі»; Наказ МОЗ України від 25 квітня 2012 р. № 311 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі»; Наказ МОЗ України «Про організацію паліативної допомоги в Україні», затверджений за № 41 від 21 січня 2013 р. та деякі інші.

Упродовж 2008–2012 рр. фахівцями ДП «Інститут паліативної та хоспісної медицини МОЗ України», кафедри ПХМ НМАПО імені П.Л.Шупика за участі структурних підрозділів МОЗ України та громадських організацій, насамперед Всеукраїнської ради захисту прав та безпеки пацієнтів і ВБО «Ліга сприяння розвитку паліативної та хоспісної медицини», було розроблено низку важливих нормативно-правових актів щодо розвитку паліативної та хоспісної медицини в Україні [7].

Отже, основною причиною зазначеної ситуації є нерозвиненість в Україні сегменту медичного права в частині спеціальних прав паліативного пацієнта [4], практична невідпрацьованість науково-методологічних засад щодо захисту особистісних та громадянських прав інкурабельних хворих, а тому й відсутність спеціальних законів, урядових постанов та підзаконних нормативних актів МОЗ України, зокрема відповідних стандартів і протоколів, що мають регулювати правовідносини між пацієнтом (його близькими або юридичними представниками) і закладом охорони здоров'я та медичним персоналом і пацієнтом при наданні паліативної допомоги. Відповідно до зазначеного робляться тільки перші кроки в напрямку створення державної системи підготовки медичних і соціальних фахівців, які надають паліативну допомогу [5].

Вітчизняне законодавство так чи інакше знає впливу міжнародних правових норм і стандартів, тому потребує подальшого реформування і приведення до відповідності з європейськими та міжнародними стандартами, в тому числі й у галузі охорони здоров'я.

У результаті відсутності в Україні сучасної нормативно-правової бази стосовно забезпечення невід'ємних особистісних прав невиліковно хворих і пацієнтів, які помирають, на отримання необхідної фармакотерапевтичної допомоги [6] сотні тисяч пацієнтів у термінальній стадії онкологічних та багатьох хронічних невиліковних захворювань, які потребують паліативної та хоспісної допомоги, помирають вдома наодинці, страждаючи від болю, депресії, інших обтяжливих симптомів хвороби, за відсутності необхідного знеболення, професійного догляду, соціальної та психологічної підтримки.

Література

1. Верховна Рада України. Закон України Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення надання медичної допомоги. Закон від 07.07.2011 № 3611-VI.
2. Бабійчук О. М. Нормативно-правова база паліативної допомоги, як напрямку медичного права. Стан та перспективи розвитку в Україні / О. М. Бабійчук // Актуальні питання надання паліативної та хоспісної допомоги в Україні. Медико-юридичні та фармацевтичні аспекти : мат. другої наук.-практ. конф. – К., 2013. – С. 43–48.
3. «Паліативна допомога в Україні: складові та шляхи розвитку». Матеріали науково-практичної конференції. – м. Харків 18-19 вересня 2014р.
4. Звіт за результатами дослідження щодо дотримання прав тяжкохворих (невиліковних) громадян і членів їх родин в Україні / [Бабійчук О., Вольф О., Гавришева І., Говда Н., Губський Ю. та ін.]. – К.: Університет «Україна», 2013. – 100 с.
5. Губський Ю. І. Паліативна та хоспісна медицина: принципи, фармакотерапевтичні та немедикаментозні підходи / Губський Ю. І., Царенко А. В., Бабійчук О. М. // Місце народної і нетрадиційної медицини в паліативній допомозі : мат. Міжн. наук.-практ. конф., присв. Всесвітньому Дню паліативної та хоспісної допомоги, 10–11 жовтня 2013 р. – К., 2013. – С. 30–32.
6. Контроль болю в онкології. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах / [Хобзей М. К., Губський Ю. І., Ліщишина О. М., Бабійчук О. М. та ін.]. – К.: МОЗ України, 2011. – 295 с.
7. Бабійчук О. М. Адміністративно-правове регулювання та юридичні аспекти в паліативній та хоспісній медицині. [Електронний ресурс] / О. М. Бабійчук // Журнал «Адміністративне право і процес». – 2014. – №4(10). – Режим доступу до ресурсу: <http://aplaw.knu.ua>.

References

1. Verhovna Rada Ukraini. Zakon Ukraini Pro vnesennja zmin do Osnov zakonodavstva Ukraini pro ohoronu zdorov'ja shhodo udoskonalennja nadannja medichnoï dopomogi. Zakon vid 07.07.2011 № 3611-VI.
2. Babijchuk O. M. Normativno-pravova baza paliativnoï dopomogi, jak naprjamok medichnogo prava. Stan ta perspektivi rozvitku v Ukraini / O. M. Babijchuk // Aktual'ni pitannja nadannja paliativnoï ta hospisnoï dopomogi v Ukraini. Mediko-juridichni ta farmaceutichni aspekti : mat. drugoï nauk.-prakt. konf. – S. 43–48.
3. «Paliativna dopomoga v Ukraini: skladovi ta shljahi rozvitku». Materiali naukovopraktichnoï konferencii. – m. Harkiv 18-19 veresnja 2014r.
4. Zvit za rezul'tatami doslidzhennja shhodo dotrimannja prav tiazhkohvori (nevilikovnih) gromadjan i chleniv ih rodin v Ukraini / [Babijchuk O., Vol'f O., Gavrishcheva I., Govda N., Gubskij Ju. ta in.]. – K.: Universitet «Ukraina», 2013. – 100 s.
5. Gubskij Ju. I. Paliativna ta hospisna medicina: principi, farmakoterapevtichni ta nemedikamentozni pidhodi / Gubskij Ju. I., Carenko A. V., Babijchuk O. M. // Misce narodnoï i netradicijnoï medicini v paliativnij dopomogi : mat. Mizhn. nauk.-prakt. konf., prisv. Vsesvitn'omu Dnju paliativnoï ta hospisnoï dopomogi, 10–11 zhovtnja 2013 r. – K., 2013. – S. 30–32.
6. Kontrol' bolju v onkologii. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah / [Hobzej M. K., Gubskij Ju. I., Lishishina O. M., Babijchuk O. M. ta in.]. – K.: MOZ Ukraini, 2011. – 295 s.
7. Babijchuk O. M. Administrativno-pravove reguljuvannja ta juridichni aspekti v paliativnij ta hospisnij medicini. [Elektronnij resurs] / O. M. Babijchuk // Zhurnal «Administrativne pravo i proces». – 2014. – №4(10). – Rezhim dostupu do resursu: <http://aplaw.knu.ua>.

Реферат

ФИЛОСОФСКО-ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХОСПИСНОЙ И ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ В УКРАИНЕ

Биланов О.С., Зинченко Н.А.

Ключевые слова: паллиативная, хосписная помощь, incurable больные, философия права, философско-правовые проблемы медицины

Развитие отечественной системы паллиативной и хосписной помощи имеет особенное значение в современных реалиях, когда количество неизлечимых больных постоянно увеличивается. За оценками экспертов, в Украине каждый год почти полмиллиона incurable больных нуждаются в хосписно-паллиативной помощи. Философия паллиативной помощи – как можно лучшее качество жизни больного человека, а правовые аспекты – защита личностных и гражданских прав incurable больных. К сожалению, сегодня, когда медицина достигла небывалых высот, такая важная отрасль медико-социальной работы, как паллиативная помощь, отошла на второй план. В Украине делаются только первые шаги в направлении создания государственной системы подготовки медицинских и социальных специалистов, способных оказать паллиативную помощь. Отечественное законодательство требует дальнейших реформ в такой важной отрасли, как охрана здоровья, в том числе и паллиативно-хосписной помощи.

Summary

PHILOSOPHICAL AND LEGAL ISSUES OF HOSPICE AND PALLIATIVE SUPPORT IN UKRAINE

Bylanov O.S., Zinchenko N.A.

Key words: palyatyvnaya, hospysnaya assistance, unremediable Patients, philosophy of law, philosophical and legal issues, medicine

The development of the national system of palliative and hospice care is of particular importance in today's realities, when the number of incurable patients is constantly increasing. According to the expert estimates, every year in Ukraine nearly a half of a million incurable patients need hospice and palliative care. The philosophy of palliative care is to provide the best possible quality of life of the sick persons, and the legal aspects is aimed at protecting personal and civil rights of incurable patients. Medicine has reached unprecedented heights, but such an important branch of medical and social work as palliative care is on the background. Ukraine has just start stepping towards the development of state system of training for health and social professionals able to provide palliative care. Domestic legislation requires further reforms in such important sectors as health care, including palliative and hospice care.

УДК 614.2-057.17:378

Лехан В.М., Крячкова Л.В., Заярський М.І., Максименко О.П.

ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ФОРМУВАННЯ УПРАВЛІНСЬКИХ КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ У ЛІКАРІВ НА ДОДИПЛОМНОМУ ЕТАПІ ЇХ НАВЧАННЯ ТА ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПІДГОТОВКИ УПРАВЛІНСЬКИХ КАДРІВ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У статті проаналізовано стан підготовки спеціалістів керівної ланки охорони здоров'я, починаючи з додипломного рівня навчання. Обґрунтовані відповіді на проблемні запитання: на базі яких спеціалістів готувати менеджерів охорони здоров'я; яка система підготовки керівних медичних кадрів є найбільш ефективною, які напрями удосконалення післядипломної освіти є пріоритетними та які управлінські компетентності необхідні формувати у лікарів на додипломному етапі.

Ключові слова: керівники закладів охорони здоров'я, додипломна і післядипломна освіта, управлінські компетенції.

Специфіка об'єкта управління - системи охорони здоров'я (ОЗ) робить керівництво ним надзвичайно складним завданням, особливо в умовах перебудови галузі. Однак переважна частина управлінських методів, що використовуються у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), запозичені або з радянської моделі, або з інших галузей. Вони неефективні та не відповідають основним завданням, що стоять перед системою ОЗ на сучасному етапі розвитку. Модифікації управління ЗОЗ останніх років не стали кардинальними змінами застарілих підходів до менеджменту. У діяльності головних лікарів переважає господарча робота [4] та фандрейзинг - процес залучення

фінансових засобів або інших ресурсів, які заклад не в змозі забезпечити самостійно [6].

Українські вчені розробляють заходи щодо вирішення проблеми удосконалення сфери управління охороною здоров'я [4 - 6], однак залишається недостатньо розробленим питання оцінки готовності організаторів охорони здоров'я до професійної діяльності в нових умовах та їх відповідної професійної підготовки з позицій компетентісного підходу, що і обумовило актуальність проведеного дослідження.

Метою дослідження

Метою дослідження був аналіз стану підгото-

вки спеціалістів керівної ланки охорони здоров'я для визначення перспективних шляхів його удосконалення з позицій компетентісного підходу та обґрунтування формування управлінських компетенцій у лікарів на додипломному етапі їх навчання.

Об'єкт і методи дослідження

Для виконання поставлених завдань використувався комплекс методів дослідження: історичний, бібліосемантичний, соціологічний та соціально-психологічний. Соціологічне опитування проводилося серед організаторів охорони здоров'я (керівників закладів ОЗ, їх заступників та ін.) за самостійно розробленою анкетною. Соціально-психологічне дослідження виконане за методикою М. Вудкока і Д. Френсіса «Аналіз управлінських обмежень» [2]. Дослідженням охоплено 123 керівники.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) з використанням описових та аналітичних медико-статистичних методів.

Результати досліджень та їх обговорення

На теперішній час кваліфікаційні вимоги до керівників (ЗОЗ) передбачають наявність повної вищої освіти за напрямом підготовки «Медицина», проходження інтернатури за однією зі спеціальностей медичного профілю з подальшою спеціалізацією через певний час практичної діяльності з «Організації і управління охороною здоров'я». Інтернатури за даною спеціальністю в Україні не існує. Однак дискусійним питанням до теперішнього часу, як у нашій країні [5, 6], так і за кордоном [9 - 15] залишається базова підготовка управлінських медичних кадрів.

Єдиного стандарту щодо вирішення цього питання у країнах Європейського союзу не існує. У низці країн (Болгарія, Фінляндія, Італія, Румунія та ін.) медична освіта для керівників медичних закладів є обов'язковою. В більшості країн Західної Європи (Австрія, Бельгія, Данія, Німеччина та ін.) навпаки – медична спеціалізація не є формальною вимогою, втім, кандидати на посаду керівника (здебільшого спеціалісти з вищою освітою в економіці, управлінні, соціальних науках тощо) добровільно, та часто за власний кошт, отримують додаткове навчання за спеціальністю «Управління охороною здоров'я» [5]. Провідним чинниками такої градації є більш високий рівень оплати праці практикуючих лікарів порівняно з менеджерами, що зменшує привабливість для лікарів управлінської діяльності, та часте використання медицини у якості бізнесу.

Деякі фахівці вважають, що підготовка управлінців медичної галузі на базі вищої медичної освіти є не обов'язковою. В якості аргументів називають зростаючу важливість для керівника медичного закладу саме «загальних» управлінських знань, вмінь та навичок (управління фін-

ансами, маркетинг, закупівлі, логістика тощо). Прихильники даного підходу зазначають, що у випадку надання більшої автономії ЗОЗ в Україні, клінічні компетенції керівників стануть менш важливими, а для управління закладом потрібні будуть адміністратори, обізнані у фінансових, бухгалтерських та правових питаннях [5, 6].

Однак у англійській літературі зростає потік публікацій про антагонізм, існуючий між лікарями і адміністраторами-немедиками. Медичний персонал ЗОЗ витрачає багато свого робочого і неробочого часу на критику керівників без медичної освіти, висловлюючи сумніви щодо мотивів рішень, які вони приймають [9]. Цей конфлікт почав затихати, коли наприкінці 90-х років минулого століття з'явилася нова спеціальність – лікар-адміністратор (медичний менеджер). Серед їх переваг називають те, що вони користуються більшою довірою у лікарів, а наявність базової медичної професії дозволяє їм частіше (у порівнянні з їх колегами немедиками) виступати проти управлінських рішень, наслідки яких вони вважають непридатними для роботи [14]. Лікарі-адміністратори можуть реалізувати декілька стратегій щодо поліпшення управління, зокрема застосовувати більш прозорі комунікації між менеджерами і лікарями та більшою мірою залучати лікарів до процесу прийняття управлінських рішень [12].

На нашу думку, доцільність підготовки керівників ЗОЗ з числа практикуючих лікарів обумовлена, перш за все, збігом технології прийняття рішень в управлінській та медичній сферах, що передбачає всебічний аналіз ситуації, виявлення існуючих альтернатив вирішення проблеми, визначення найбільш ефективного шляху її розв'язання та пошук нових альтернатив у разі неможливості втілення рішення у життя. Наша думка підтверджується результатами досліджень закордонних фахівців, які доводять, що ідеальними кандидатами на зайняття управлінських посад є хірурги, які відзначаються швидкістю реагування на проблемні ситуації та анестезіологи, здатні працювати за чітким алгоритмом [13].

Збіг клінічних та управлінських підходів до прийняття рішень підтверджується результатами власних досліджень, згідно яких, медіанне значення – Me (25 %; 75 %) співвідношення управлінської та професійної діяльності для усіх опитаних керівників ОЗ складає 1,5 (1; 3) та зменшується з досвідом до значення 1 (0,3; 0,9) (рис. 1).

Дослідження американських вчених довело, що в ефективності адміністративної та управлінської діяльності керівників без медичної освіти та лікарів-адміністраторів відсутні суттєві розбіжності [15]. Це підтверджується досвідом відомого американського медичного закладу – клініки «Мейо», яка з часів заснування завжди керувалася лише медиками. На теперішній час на керівні посади призначаються лікарі у віці 40–50

років, що зарекомендували себе, за результатами надання медичної допомоги, як досвідчені професіонали медичної сфери. У клініці також

обов'язкова ротація управлінської ланки, яка відбувається кожні 8–10 років [1].

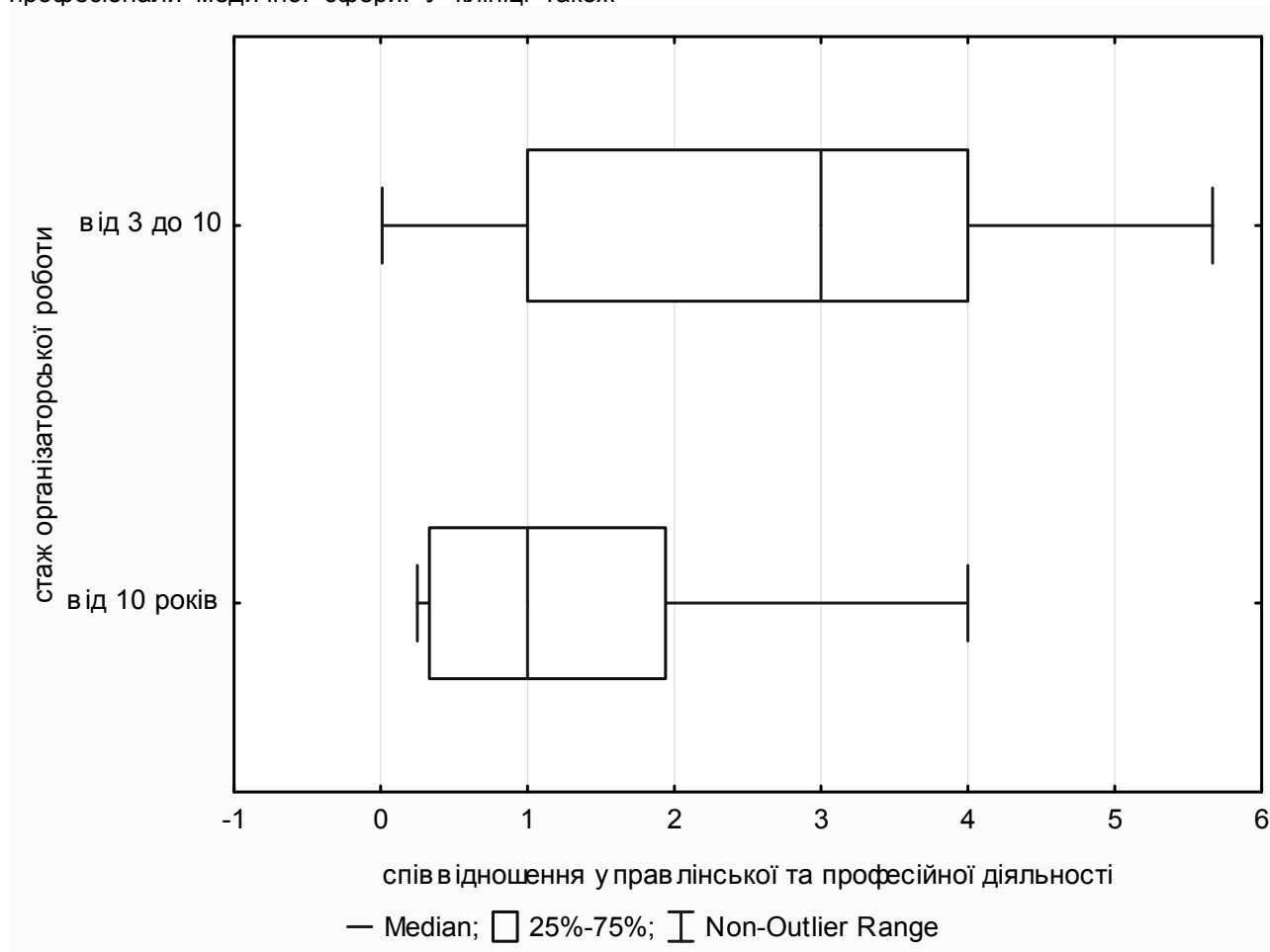


Рис. 1. Оцінка співвідношення управлінської та професійної медичної діяльності керівниками ОЗ (середні значення – Ме (25 %; 75 %)).

Доцільність правильного підбору кадрів та їх своєчасної ротації підтверджується результатами власних досліджень, згідно яких частка керівників зі стажем управлінської роботи від 3-х до 10-ти років не зовсім упевнених у своїх професійних управлінських якостях складає 14,29%, тоді як у керівників зі стажем понад 10 років – 7,14% ($p < 0,05$). Враховуючи те, що навіть через 10 років певна частка керівників не вважає себе професіоналами керівної роботи, ця категорія людей не повинна була загалом потрапляти у

сферу управлінської діяльності, що свідчить про недосконалість системи підбору кадрів та просування на керівні посади у нашій країні. Загалом, за даними опитування, 26,3% керівників ЗОЗ не вважають себе професіональними медичними менеджерами, а розподіл частки управлінської та професійної діяльності у роботі опитаних складає: 44,4% на професійну медичну діяльність та 55,6% на управлінську роботу, питома вага останньої зростає зі стажем роботи (табл. 1).

Таблиця 1.

Розподіл різних видів діяльності у керівників закладів охорони здоров'я в залежності від стажу роботи (у % на 100 опитаних)

Стаж роботи	Професійна медична діяльність	Управлінська діяльність
До 3	99,0	1,0
Від 3 до 10	35,7	64,3
Від 10 років	49,2	50,8
Усі опитані	44,4	55,6

В умовах українських реалій, більшість управлінців прагнуть підтримувати свої клінічні знання не через гарантоване продовження медичної практики, а через ризик у будь-який час, при зміні вищого керівництва, державного або галузевого курсу, стати незатребуваним у сфері

управління та у системі охорони здоров'я.

Ще з більшими ризиками щодо подальшого працевлаштування стикаються фахівці без досвіду роботи за медичною спеціальністю (наприклад, економісти та аналітики), що отримали підготовку за програмами з організації та управлін-

ня охороною поза межами вищого медичного навчального закладу, у школах громадського здоров'я чи в інших структурах. Така освіта не визнається достатньою для кар'єри управлінця у секторі охорони здоров'я. Однією з найбільш важливих проблем, з якою стикаються професіонали при створенні подібних освітніх програм, є пошук ніші для випускників у сфері охорони здоров'я, забезпечення можливостей для їх подальшого працевлаштування [5].

Щодо необхідного професійного стажу перед початком управлінської кар'єри, ми підтримуємо думку провідних фахівців з менеджменту щодо необхідності підготовки керівників, після отримання лікарями певного практичного досвіду, тривалість якого, на нашу думку, повинна складати не менше ніж 3 та не більше 10-ти років. Такий стан речей виправдано тим, що всюди у світі для вступу на керуючі посади у охороноздоровчій галузі необхідний певний професійний (не менше 2 - 3 років) та життєвий досвід, який іноді сягає 10 років. Брак відповідних посад знань заповнюється шляхом офіційного навчання менеджменту, наприклад за магістерською програмою з «Управління Бізнесом» (MBA) [1, 5].

За кордоном, зокрема у США та Великобританії, набуває популярності концепція міждисциплінарної освіти для лікарів на ранніх стадіях професійного навчання. Розробляються комбіновані програми з отримання, окрім магістерського і наукового ступеня з медицини (MD), сту-

пеню з бізнесу (MBA) або управління охороною здоров'я [7, 10].

Ми підтримуємо думку вітчизняних та закордонних фахівців [5, 11, 13] щодо необхідності формування на додипломному рівні у якості основної компетенції знання системи охорони здоров'я, свого місця та ролі в ній і доцільності включення цих компетенцій до стандарту освіти лікаря (рис. 2).

Однак для виховання ефективних керівників зобов'язана існувати спеціальна система післядипломної підготовки медичних кадрів, в якій визначне місце повинні займати питання лідерства, доказової медицини, якості та безпеки пацієнтів [8].

Післядипломна підготовка фахівців за спеціальністю «Організація і управління охороною здоров'я» у нашій країні найчастіше відбувається на 2-х місячних курсах спеціалізації. За підтримки Європейського союзу розроблено та впроваджено багатопрофільну програму навчання з управління охороною здоров'я, що базується на компетентісному та модульному підходах за програмою 1,6 річної спеціалізації [5]. Підготовка фахівців на 18-ти місячних курсах спеціалізації має певні позитивні результати (табл. 2), що проявляються у кращому розумінні випускниками особливостей управлінської праці, більш досконалому формуванні навичок вирішувати проблеми та зменшенні загальної кількості управлінських обмежень ($p < 0,05$).

Галузеві компетентності	Менеджерські (фахові) компетенції	Підприємницькі (ділові) компетенції	Особистісні та міжособистісні компетенції
<ul style="list-style-type: none"> • знання системи охорони здоров'я • управління медичними процесами • управління якістю медичної допомоги • збирання і аналіз даних • аналітичне мислення 	<ul style="list-style-type: none"> • системне мислення • організування, делегування • стратегічне планування • контроль, прийняття рішень • кадрова робота, лідерство, управління конфліктами 	<ul style="list-style-type: none"> • управління змінами, ресурсами, витратами, • фінансова обізнаність • бюджетування 	<ul style="list-style-type: none"> • створення команди, мотивація, комунікації • інтелект, етичні цінності • особистісний розвиток

Рис. 2. Перелік та зміст управлінських компетенцій, необхідних керівникам системи охорони здоров'я [3].

Таблиця 2.
Кількість ($M \pm m$) та частота обмежень ($P \pm p$, %) управлінської діяльності за якими виявлено розбіжності ($p < 0,05$)

Тривалість спеціалізації	Недостатність навичок вирішувати проблеми	Нерозуміння особливостей управлінської праці	Кількість обмежень
Спеціалізація 2 міс.	51,8 \pm 0,24	68,3 \pm 0,23	4,97 \pm 0,14
Спеціалізація 18 міс.	29,4 \pm 0,23	33,3 \pm 0,22	4,0 \pm 0,15

Оновлення програми 2-х міс. спеціалізації з «Організації і управління охороною здоров'я» відбулося у 2014 р. Позитивним моментом є те, що використовувався компетентісний підхід, який відбиває здатність керівників ЗОЗ застосовувати знання, вміння та особистісні якості для успішної діяльності у сфері управління [5, 6].

Однак, як і строки навчання (перехід з 2-х міс.

до 18-міс.), так і перелік та зміст управлінських компетенцій у галузі ОЗ потребує перегляду. Згідно власних досліджень [3], для ефективної управлінської діяльності у сучасних умовах необхідна наявність у керівників ЗОЗ галузевих, менеджерських (фахових), підприємницьких (ділових) і особистісних/міжособистісних компетенцій (рис. 2).

Результати соціологічного опитування керівників ОЗ (рис. 3) також вказують на необхідність перегляду управлінських компетенцій. Переважними джерелами отримання необхідної інфор-

мації та засобами оволодіння необхідними навичками управлінці вважають літературні публікації та курси підвищення кваліфікації.

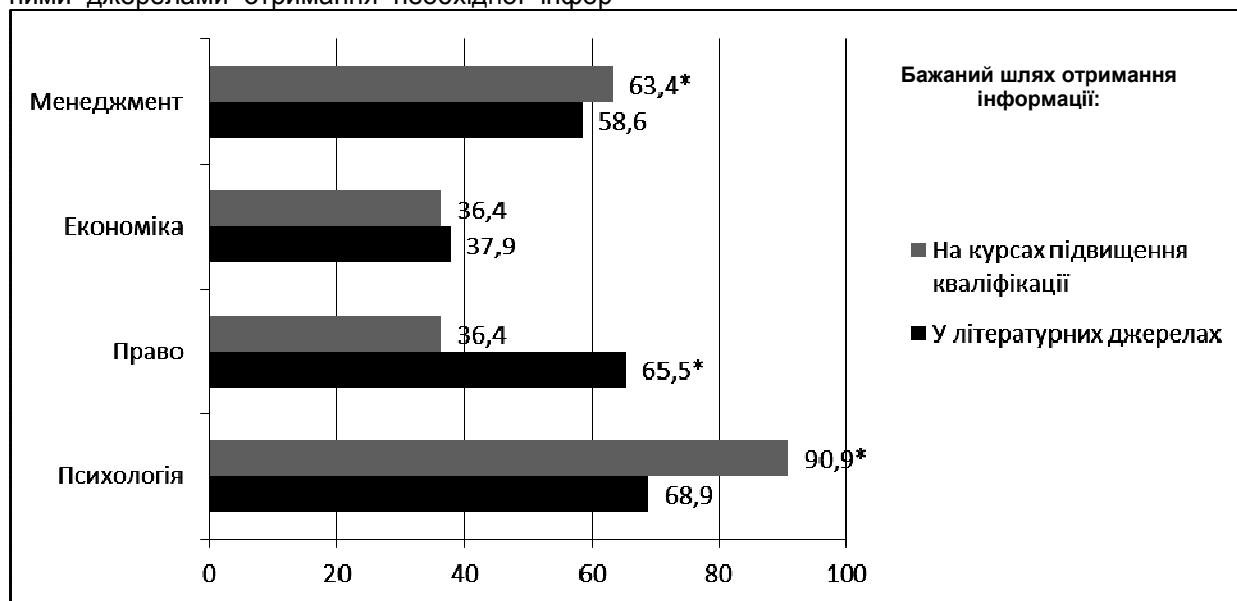


Рис. 3. Частка керівників ОЗ, що мають потреби у отриманні додаткової інформації (у % на 100 опитаних).

Примітка: * - $p < 0,05$

Опитування показало, що однією з головних управлінських реальностей є налагодження міжособистісних відносин з різними групами спілкування (начальством, колегами, пацієнтами), тому знання з психології застосовуються керівниками частіше і вважаються найбільш корисними. Несприятливою тенденцією можна вважати те, що існує невелика потреба у знаннях з економіки та менеджменту, що пов'язано з існуючими умови управління, коли більшою мірою цінуються особисті комунікації, а не управлінський професіоналізм.

Висновки

Складна специфіка системи охорони здоров'я як об'єкта управління дає підстави стверджувати необхідність підготовки керівної ланки галузі з числа практикуючих лікарів з відповідним досвідом роботи (не менше 3-х років та не більше 10 років). Професійний менеджер ОЗ повинен досконало знати галузь (мати фахову галузеву освіту) та вміти керувати (мати професійну управлінську освіту). Брак знань про систему охорони здоров'я у керівників галузі різних рівнів може стати серйозним бар'єром, як для працевлаштування фахівця, так і для ефективного функціонування охорони здоров'я. Формувати відповідну компетенцію потрібно починаючи з додипломного рівня навчання у вищому медичному закладі.

Вкрай важливою є підготовка лікарів на додипломному етапі певним управлінським компетенціям, які дозволять сформувати розуміння своєї ролі і місця у системі охорони здоров'я, отримати базові знання щодо організації власної дія-

льності та технології взаємодії з фахівцями інших спеціальностей і закладами охорони здоров'я.

Забезпечення охорони здоров'я компетентними керівними кадрами вимагає отримання лікарями відповідної спеціалізації (на кшталт 18-місячних курсів з організації та управління охороною здоров'я) або другої медичної освіти, прирівняної до неї. Навчання таких фахівців найдоцільніше проводити на базі вищих учбових медичних закладів з інтеграцією у освітню програму післядипломного рівня міждисциплінарного навчання з менеджменту, економіки, права та психології.

Існуюча підготовка за програмою 18 місячної спеціалізації поки не призводить до суттєвих зрушень в управлінні системою охорони здоров'я (26,3% опитаних керівників не вважають себе фахівцями у галузі управління), оскільки кількість таких фахівців ще недостатня (переважаючи більшість керівників навчається за програмою 2-х місячної спеціалізації), їх кар'єрний ріст та подальше працевлаштування не досконале. Однак застосування саме тривалої спеціалізації довело свою ефективність, оскільки після отримання такої освіти керівники краще розуміють особливості управлінської праці та мають меншу кількість управлінських обмежень ($p < 0,05$). Поряд з цим підготовка менеджерів ОЗ не має обмежуватися формальним рівнем освіти, необхідно постійно проводити їх фахове вдосконалення, підвищувати кваліфікацію шляхом безперервної професійної та самостійної освіти.

Необхідне суттєве удосконалення механізмів, які регулюють процедуру відбору керівного пер-

соналу для охорони здоров'я. Просування по кар'єрних сходах та доступ до обіймання керівних посад повинні базуватися на формалізованих критеріях з доведеною ефективністю на основі сучасних наукових уявлень та компетентного підходу. Також необхідне надання певних гарантій управлінцям щодо продовження їх професійної кар'єри у якості керівників при проведенні перетворень у галузі, змінах вищого керівництва, політичного курсу тощо.

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні ефективності роботи керівників закладів охорони здоров'я, які отримали післядипломну освіту за різними навчальними програмами.

Література

1. Берри Л. Практика управління Mayo Clinic. Уроки лучшей в мире сервисной организации / Л. Берри, К. Селтман; пер. с англ. А. Козлова. – М.: Эксмо, 2013. – 384 с.
2. Вудкок М. Раскрепощенный менеджер. Для руководителя-практика: Пер. англ. / М. Вудкок, Д. Фрэнсис. – М.: «Дело», 1991. – 320 с.
3. Крячкова Л.В. Застосування компетентного підходу для післядипломного навчання керівників медичних закладів шляхам забезпечення чутливості охорони здоров'я / Л.В. Крячкова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2015. – № 2. – С. 113 – 117.
4. Панчишин Н. Я. Оцінка ефективності управління в системі охорони здоров'я / Н. Я. Панчишин, В. Л. Смирнова // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2012. – № 3 (53). – С. 57 – 59.
5. Програма післядипломної підготовки керівників медичних закладів за спеціальністю «Управління охороною здоров'я» / [Проект ЄС «Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні»] // Представництво Європейської Комісії в Україні. – К., 2009. – 44 с.
6. Степурко Т. Компетенції адміністраторів в охороні здоров'я: реалії та перспективи : Аналітична записка НСЗ/2013 // Т. Степурко, І. Грига. – К.: Інститут економічних досліджень та політичних консультацій, 2013. – 12 с.
7. Atun R.A. Doctors and managers need to speak a common language / R.A. Atun // BMJ. – 2003. – № 326 (7390). – P. 655.
8. Berwick D.M. Change from the inside out: health care leaders taking the helm / D.M. Berwick, D. Feeley, S. Loehrer // JAMA. – 2015. – № 313 (17). – P. 1707 – 1708.
9. Garelick A. The doctor – manager relationship / A. Garelick, L. Fagin // Advances in Psychiatric Treatment. – 2005. – № 11. – P. 424 – 431.
10. Nash D.B. Doctors and managers: mind the gap / D.B. Nash // BMJ. – 2003. – № 326 (7390). – P. 652 – 653.
11. Rubino L. G. New Leadership for Today's Health Care Professionals / L. G. Rubino, S. J. Eiparia, Y. S. R. Chassiakos. – Burlington : Jones & Bartlett Publishers, 2013. – 300 p.

12. Rundall T.G. Doctor-manager relationships in the United States and the United Kingdom / T.G. Rundall, H.T. Davies, C.L. Hodges // J. Healthc. Manag. – 2004. – № 49 (4). – P. 251 – 268.
13. Schwartz R. Physician leadership: essential skills in a changing environment / R.W. Schwartz, C. Pogge // Am J Surg. – 2000. – № 180 (3). – P. 187 – 192.
14. Simpson J. Why healthcare systems need medical managers / J. Simpson, R. Smith // BMJ. – 1997. – № 314 (7095). – P. 1636 – 1637.
15. The physician executive: role in the adaptation of American medicine / E.S. Schneller, H.P. Greenwald, M.L. Richardson, J. Ott // Health Care Manage Rev. – 1997. – № 22 (2). – P. 90 – 96.

References

1. Berri L. Praktika upravleniya Mayo Clinic. Uroki luchshej v mire servisnoj organizacii / L. Berri, K. Seltman; per. s angl. A. Kozlova. – M.: Jeksmo, 2013. – 384 s.
2. Vudkok M. Raskrepostshennyj menedzher. Dlja rukovoditelja-praktika: Per. angl. / M. Vudkok, D. Frjensis. – M.: «Delo», 1991. – 320 s.
3. Krijachkova L.V. Zastosuvannja kompetentnogo pidhodu dlja pisljadjplomnogo navchannja kerivnikov medicinih zakladiv shljaham zabezpechennja chutlivosti ohoroni zdorov'ja / L.V. Krijachkova // Ukraïns'kij zhurnal medicini, biologii ta sportu. – 2015. – № 2. – S. 113 – 117.
4. Panchishin N. Ja. Ocinka efektyvnosti upravlinnja v sistemі ohoroni zdorov'ja / N. Ja. Panchishin, V. L. Smirnova // Visnik social'noï higieni ta organizacii ohoroni zdorov'ja Ukraini. – 2012. – № 3 (53). – S. 57 – 59.
5. Programa pisljadjplomnoï pidgotovki kerivnikov medicinih zakladiv za special'nistju «Upravlinnja ohoronoju zdorov'ja» / [Proekt ES «Sprijannja reformi vtorinnoï medicinoï dopomogi v Ukraini»] // Predstavnicтво Evropejs'koï Komisii v Ukraini. – K., 2009. – 44 s.
6. Stepurko T. Kompetencii administratoriv v ohoroni zdorov'ja: realii ta perspektivi : Analitichna zapiska HC3/2013 // T. Stepurko, I. Griga. – K.: Institut ekonomichnih doslidzhen' ta politichnih konsultacij, 2013. – 12 s.
7. Atun R.A. Doctors and managers need to speak a common language / R.A. Atun // BMJ. – 2003. – № 326 (7390). – P. 655.
8. Berwick D.M. Change from the inside out: health care leaders taking the helm / D.M. Berwick, D. Feeley, S. Loehrer // JAMA. – 2015. – № 313 (17). – P. 1707 – 1708.
9. Garelick A. The doctor – manager relationship / A. Garelick, L. Fagin // Advances in Psychiatric Treatment. – 2005. – № 11. – P. 424 – 431.
10. Nash D.B. Doctors and managers: mind the gap / D.B. Nash // BMJ. – 2003. – № 326 (7390). – P. 652 – 653.
11. Rubino L. G. New Leadership for Today's Health Care Professionals / L. G. Rubino, S. J. Eiparia, Y. S. R. Chassiakos. – Burlington : Jones & Bartlett Publishers, 2013. – 300 p.
12. Rundall T.G. Doctor-manager relationships in the United States and the United Kingdom / T.G. Rundall, H.T. Davies, C.L. Hodges // J. Healthc. Manag. – 2004. – № 49 (4). – P. 251 – 268.
13. Schwartz R. Physician leadership: essential skills in a changing environment / R.W. Schwartz, C. Pogge // Am J Surg. – 2000. – № 180 (3). – P. 187 – 192.
14. Simpson J. Why healthcare systems need medical managers / J. Simpson, R. Smith // BMJ. – 1997. – № 314 (7095). – P. 1636 – 1637.
15. The physician executive: role in the adaptation of American medicine / E.S. Schneller, H.P. Greenwald, M.L. Richardson, J. Ott // Health Care Manage Rev. – 1997. – № 22 (2). – P. 90 – 96.

Реферат

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ КОМПЕТЕНЦИЙ У ВРАЧЕЙ НА ДОДИПЛОМНОМ ЭТАПЕ ИХ ОБУЧЕНИЯ И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОДГОТОВКИ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ КАДРОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Лехан В.Н., Крячкова Л.В., Заярский Н.И., Максименко О.П.

Ключевые слова: руководители учреждений здравоохранения, додипломное и последипломное образование, управленческие компетенции.

В статье проанализировано состояние подготовки специалистов руководящего звена здравоохранения, начиная с додипломного уровня обучения. Обоснованы ответы на проблемные вопросы: на базе каких специалистов готовить менеджеров здравоохранения; какая система подготовки руководящих медицинских кадров является наиболее эффективной, какие направления совершенствования последипломного образования являются приоритетными и какие управленческие компетенции необходимо прививать врачам на додипломном этапе.

Summary

SUBSTANTIATION OF THE NECESSITY TO DEVELOP MANAGERIAL COMPETENCIES OF HEALTH CARE PROFESSIONALS DURING UNDERGRADUATE TRAINING

Lekhan V.N., Kryachkova L.V., Zayarsky N.I., Maksymenko O.P.

Key words: administrator of health care institutions, undergraduate and graduate education, managerial competence.

The article is devoted to the analysis of approaches in management training of health care professionals, ranging from undergraduate level studies. We suggest answers to the problematic questions: what public health professionals are the most suitable to be trained as health care managers; what system of training of senior medical staff is necessary to instill managerial competences doctors may need at the undergraduate stage.

УДК 577.3:378.14

Макаренко О.В.

МІСЦЕ ДОСЛІДНИЦЬКОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ В ЗАГАЛЬНІЙ СИСТЕМІ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ МАЙБУТНЬОГО ЛІКАРЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Актуальним для освітньої системи України є підготовка професіонала-дослідника, який би відповідав вимогам європейської системи навчання і був конкурентоспроможним протягом всього життя. Нині у системах освіти різних країн Європи, у тому числі й України, прослідковуються дві тенденції: перехід до професійних стандартів, що базуються на високих результатах, а також системний опис кваліфікацій в термінах професійних компетенцій. Метою дослідження є встановлення місця дослідницької компетентності в загальній системі професійної компетентності майбутнього лікаря. Під час дослідження використовувались такі методи: аналіз документації та теоретичних джерел з проблеми розвитку навчального середовища в системі вищої освіти, узагальнення та оцінювання отриманих результатів. Розумові операції сприяють розвитку дослідницької компетентності. Всі вони сприяють такому компоненту діяльності, як організація пізнавальної діяльності. Серед них відсутні мотиваційний та управлінський компоненти. Необхідно ціленаправлено, спеціально організовано та з використанням новітніх освітніх технологій підходити до формування дослідницької компетентності на предметах природничо-наукового циклу.

Ключові слова: предмети природничо-наукового циклу, дослідницька компетентність, діяльнісний підхід, структура діяльності, компетенція, розумові операції.

Вступ

Актуальним для освітньої системи України є підготовка професіонала-дослідника, який би відповідав вимогам європейської системи навчання і був конкурентоспроможним протягом всього життя на всеєвропейському ринку праці. Це потребує формування національної системи кваліфікацій, узгодженої з європейською системою кваліфікацій (ЄСК). Відомо, що ЄСК складає вісім рівнів, кожен з яких визначає необхідний мінімум знань, умінь, особистісних та професійних компетенцій. Серед них до мінімального переліку вимог включено уміння щодо дослідницької діяльності. Так, на V рівні — «розробляти стратегічні і творчі підходи при дослідженні чітко визначених конкретних і абстрактних проблем», на VI рівні — «демонструвати володіння методами, демонструвати інновації у використанні методів», на VII рівні — «формувати діагностичні розв'язки проблем, що базуються на дослідженнях», на VIII рівні — «досліджувати, розробляти і адаптувати проекти, що призводять до одержання нового знання і нових рішень» [2, 3, 4, 11].

Нині у системах освіти різних країн Європи, у тому числі й України, відслідковуються дві тенденції: перехід до професійних стандартів, що базуються на високих результатах, а також системний опис кваліфікацій в термінах професій-

них компетенцій [7, 13].

Отже, здатність до дослідницької діяльності є вимогою часу для нинішніх поколінь студентів. Проблеми формування дослідницької компетентності студентів вищої школи, її зміст, структура, засоби реалізації розглянуті у роботах ряду дослідників: М. Архіпової, В. Константинова, М. Голованя, В. Загвязинського, М. Золочевської, В. Сотник та інші. [1, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 13]. Однак, автори не зупиняються на визначенні місця дослідницької компетентності природничо-науковій підготовці майбутніх лікарів.

Аналіз публікацій учених (Б. І. Коротяєва, Т. В. Кудрявцева, М. І. Махмутова, В. І. Андрєєва, Ю. Н. Кулюткіна, В. Г. Разумовського, А. М. Матюшкіна), що розглядають різні аспекти дослідницької роботи учнів і студентів, показав, що в теорії немає однозначного визначення дослідницької діяльності. Вчені, окрім поняття «дослідницької діяльності» використовують такі близькі за змістом поняття, як наукове пізнання або наукове дослідження.

Під поняттям навчальної дослідницької діяльності ми розуміємо освітню технологію, що використовує в якості головного засобу досягнення освітніх задач навчальне дослідження [8]. Дослідницька діяльність передбачає виконання студентами навчальних дослідницьких задач із за-

здаlegідь невідомим для них результатом, направлених на створення уявлень про об'єкт або явище оточуючого середовища, під керівництвом спеціаліста — керівника дослідницької роботи. Важливою ознакою дослідницької діяльності є її творчий характер, адже це «діяльність, безпосередньо пов'язана з вирішенням творчого, дослідницького завдання, що не має наперед відомого результату» [5, с. 236].

Таким чином, мета нашого дослідження — встановити місце дослідницької компетентності в загальній системі професійної компетентності майбутнього лікаря.

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження використовувались такі методи: аналіз документації та теоретичних джерел з проблеми розвитку навчального середовища в системі вищої освіти, узагальнення та оцінювання отриманих результатів.

Результати та їх обговорення

Виходячи із трьохструктурної моделі діяльності (мотивація, організація пізнавальної діяльності та управління), ми виділили компетентності: мотиваційна, організація пізнавальної діяльності та управлінська. З позиції діяльнісного підходу ми проаналізували Галузевий стандарт підготовки фахівців для системи охорони здоров'я. При цьому ми виділили наступні компетенції, які відповідають розумовим операціям:

1) Визначати: біологічну сутність механізмів розвитку хвороб, які виникають внаслідок антропогенних змін у навколишньому середовищі; прояви дії загальнобіологічних законів у ході онтогенезу людини; вплив соціальних умов та праці на розвиток і будову організму людини; критичні періоди ембріогенезу, вади розвитку людини; методи мікробіологічної і вірусологічної діагностики, етіотропної терапії та специфічної профілактики інфекційних хвороб; можливості застосування інформаційних технологій та електронно-обчислювальної техніки в медицині; основні типи патологічної реакції імунної системи і зв'язок з виникненням найбільш поширених хвороб людини; топографо-анатомічні взаємовідносини органів і систем людини.

2) Пояснювати: закономірності проявів життєдіяльності людського організму на молекулярно-біологічному та клітинному рівні; сутність та механізми прояву у фенотипі спадкових хвороб людини; фізіологічні основи методів дослідження функцій організму; біохімічні та молекулярні основи фізіологічних функцій клітин, органів і систем організму людини; механізми інтегративної діяльності організму; основні механізми біохімічної дії та принципи спрямованого застосування різних класів фармакологічних засобів; основні принципи організації різних тканин, їх взаємодію; особливості ембріонального розвитку тканин (гістогенез) і органів (органогенез); принципи формалізації і алгоритмізації медичних задач, прин-

ципи моделювання в біології та медицині; структуру імунної системи організму людини; фізичні основи діагностичних і фізіотерапевтичних (лікувальних) методів, що застосовуються у медичній апаратурі; фізичні основи та біофізичні механізми дії зовнішніх факторів (полів) на системи організму людини.

3) Робити попередній висновок щодо наявності паразитарних інвазій людини та визначати заходи профілактики захворювань.

4) Аналізувати: відповідність структури біоорганічних сполук фізіологічним функціям, які вони виконують в організмі людини; вікові особливості функцій організму та їх регуляцію; інформацію про будову тіла людини, системи, що його складають, органи і тканини; реакційну здатність вуглеводів, ліпідів, амінокислот, що забезпечує їх функціональні властивості та метаболічні перетворення в організмі; регульовані параметри; робити висновки про механізми нервової і гуморальної регуляції фізіологічних функцій організму та його систем; стан здоров'я людини за різних умов на підставі фізіологічних критеріїв; стан сенсорних процесів у забезпеченні життєдіяльності людини; функціонування ферментативних процесів, що відбуваються в мембранах і органелах для інтеграції обміну речовин в індивідуальних клітинах.

5) Використовувати методи обробки медичної інформації.

6) Демонструвати: володіння морально-етичними принципами ставлення до живої людини та її тіла як об'єкту анатомічного та клінічного дослідження; базові навички роботи з персональним комп'ютером, пошуку медичної інформації з використанням інформаційних технологій.

7) Застосовувати хімічні методи кількісного та якісного аналізу.

8) Інтерпретувати: біологічні властивості патогенних та непатогенних мікроорганізмів, вірусів та закономірності їх взаємодії з макроорганізмом, з популяцією людини і зовнішнім середовищем; механізми і закономірності функціонування збудливих структур організму; біохімічні механізми виникнення патологічних процесів в організмі людини та принципи їх корекції; закономірності ембріонального розвитку людини; значення біохімічних процесів обміну речовин та його регуляції в забезпеченні функціонування органів, систем та цілісного організму людини; мікроскопічну та субмікроскопічну структуру клітин; основні типи хімічної рівноваги для формування цілісного фізики-хімічного підходу до вивчення процесів життєдіяльності організму; особливості будови та перетворень в організмі біоорганічних сполук як основи їх фармакологічної дії як лікарських засобів; особливості фізіологічного стану організму та розвитку патологічних процесів на основі лабораторних досліджень; статеві, вікові та індивідуальні особливості будови організму людини.

9) Класифікувати: результати біохімічних досліджень та зміни біохімічних і ферментативних показників, що застосовуються для діагностики найпоширеніших хвороб людини; хімічні властивості та перетворення біонеорганічних речовин в процесі життєдіяльності організму.

10) Передбачати взаємозалежність і єдність структур і функцій органів людини, їх мінливість під впливом екологічних факторів.

11) Робити висновок про стан фізіологічних функцій організму, його систем та органів.

12) Трактувати: загальні фізичні та біофізичні закономірності, що лежать в основі життєдіяльності людини; загальні фізико-хімічні закономір-

ності, що лежать в основі процесів життєдіяльності людини; закономірності пренатального та раннього постнатального розвитку органів людини, варіанти мінливості органів, вади розвитку; мікроскопічну будову різних органів людини в аспекті взаємовідношень тканин, що входять до їх складу в різні вікові періоди, а також в умовах фізіологічної та репаративної регенерації; основні механізми формування імунної відповіді організму людини.

Ми провели ранжування за ключовими словами. Результати представлені у вигляді діаграми (Рис. 1):

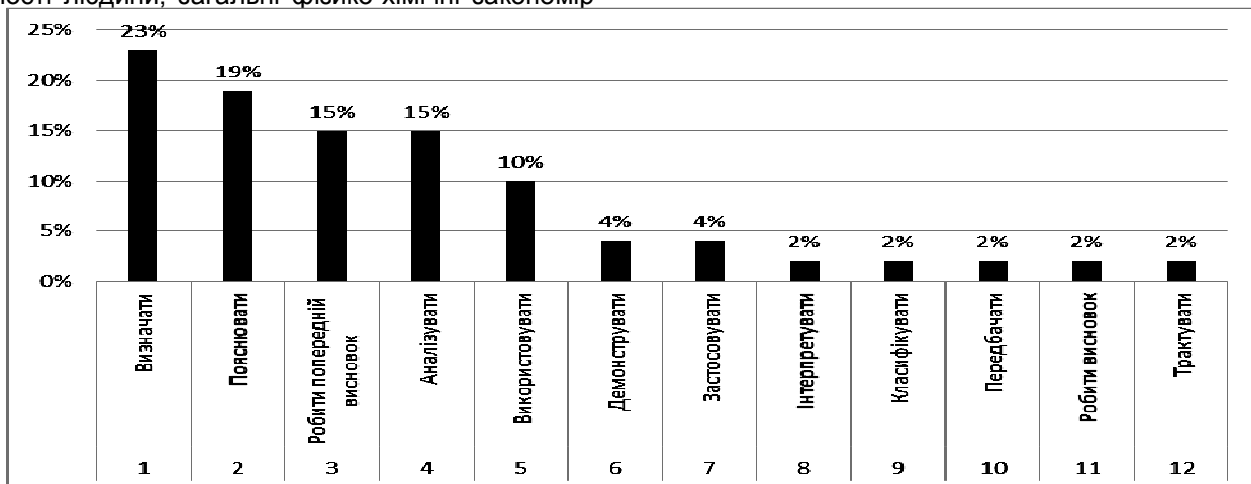


Рисунок 1.

На діаграмі видно компетенції одного рівня, які формуються на дисциплінах природничо-наукового циклу.

Зазначені вище розумові операції сприяють розвитку дослідницької компетентності. Всі вони сприяють такому компоненту діяльності, як організація пізнавальної діяльності. Серед них відсутні мотиваційний та управлінський компоненти. Діаграма показує, на які саме компоненти потрібно звернути особливу увагу.

Висновки

Сказане вище свідчить про те, що необхідно ціленаправлено, спеціально організовано та з використанням новітніх освітніх технологій підходити до формування дослідницької компетентності на предметах природничо-наукового циклу.

Література

- Архипова М. Дослідницька компетентність майбутніх інженерів-педагогів / Марія Архипова // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції «Професійне становлення особистості: проблеми і перспективи», м. Хмельницький, 22 — 24 жовтня, 2009 р. — Хмельницький, 2009. — С. 144 — 148.
- Байденко В. І. Компетентностный подход к проектированию государственных стандартов высшего профессионального образования (методологические вопросы) : метод. пособ. — М. : Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, — 2005. — 114 с.
- Болонский процесс: поиск общности европейских систем высшего образования (проект TUNING) / Под науч. ред. В. И. Байденко. — М. : Исслед. центр проблем качества подготовки специалистов, 2006. — 24 с.
- Головань М. С. Сутність та зміст поняття «дослідницька компетентність» / М. С. Головань, В. В. Яценко // Теорія та методика навчання фундаментальних дисциплін у вищій школі :

Збірник наукових праць / НМетАУ. — 2012. — Випуск VII. — С. 55 — 62.

- Головань М. С. Модель формування дослідницької компетентності / М. С. Головань // Сучасні проблеми та перспективи навчання дисциплін природничо-математичного циклу : Матеріали II Всеукраїнської науково-практичної конференції (21-22 березня 2012 року) - СДПУ ім. А. С. Макаренка. — Суми, 2012. — С. 21 — 23.
- Енциклопедія освіти / Акад. пед. наук України; головний редактор В. Г. Кремень. — К. : Юрінком Інтер, 2008. — 1040 с.
- Зимняя И. А. Компетентностный подход. Каково его место в системе современных подходов к проблемам образования? (Теоретико-методологический подход) / И. А. Зимняя // Высш. образование сегодня. — 2006. — № 8. — С. 21 — 26.
- Золочевська М. В. Формування дослідницької компетентності учнів при вивченні інформатики : метод. посібник / М. В. Золочевська. — Харків : ХГПІ, 2009. — 92 с.
- Константинов В. А. Методика формирования исследовательской деятельности студентов в условиях университетского ботанического сада: автореферат дис. канд. пед. наук: спец. : 13.00.08 «Теория и методика профессионального образования» / В.А. Константинов. — Астрахань, 2010. — 23 с. [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://yandex.ua/yand.searchrmd=169494&text>
- Печеніна Н. А. Науково-дослідницька діяльність студентів [Навч.-метод. посібник для студ. історичного факультету КДПУ денної та заочної форм навчання] / Н. А. Печеніна, А. В. Тарасов — Кривий Ріг, 2011. — 129 с.
- Рындина Ю. В. Формирование исследовательской компетентности студентов в рамках аудиторных занятий / Ю. В. Рындина // Молодой ученый. — 2011. — Т. 2, № 4. — С. 127 — 131.
- Сотник В. Г. Исследовательская компетентность как один из компонентов профессиональной компетентности учителя биологии / В. Г. Сотник : Высшее образование в XXI веке : все-российская науч.-практ. конф. — СПб. : ЛГУ им. А. С. Пушкина, — 2005. — С. 85 — 87.
- Титаренко Л. М. Формування екологічної компетентності студентів біологічних спеціальностей університету / Л. М. Титаренко. Автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. пед. наук 13.00.07 «Теорія та методика виховання». — К. : 2007. — 19 с.

References

1. Arhipova M. Doslidnic'ka kompetentnist' majbutnih inzheneriv-pedagogiv / Marija Arhipova // Materiali V mizhnarodnoї naukovo-praktichnoї konferencії «Profesijne stanovlennja osobistosti: problemi i perspektivi», m. Hmel'nic'kij, 22 — 24 zhovtnja, 2009 r. — Hmel'nic'kij, 2009. — S. 144 — 148.
2. Bajdenko V. I. Kompetentnostnyj podhod k proektirovaniju gosudarstvennyh standartov vysshego professional'nogo obrazovanija (metodologicheskie voprosy) : metod. posob. — M. : Issledovatel'skij centr problem kachestva podgotovki specialistov, — 2005. — 114 s.
3. Bolonskij process: poisk obshhnosti evropejskih sistem vysshego obrazovanija (proekt TUNING) / Pod nauch. red. V. I. Bajdenko. — M. : Issled. centr problem kachestva podgotovki specialistov, 2006. — 24 s.
4. Golovan' M. S. Sutnist' ta zmist ponjattja «doslidnic'ka kompetentnist'» / M. S. Golovan', V. V. Jacenko // Teorija ta metodika navchannja fundamental'nih disciplin u vishnij shkoli : Zbirnik naukovih prac' / NMetAU. — 2012. — Vipusk VII. — S. 55 — 62.
5. Golovan' M. S. Model' formuvannja doslidnic'koї kompetentnosti / M. S. Golovan' // Suchasni problemi ta perspektivi navchannja disciplin prirodnic'ho-matematichnogo ciklu : Materiali II Vseukraїns'koї naukovo-praktichnoї konferencії (21-22 bereznja 2012 roku) - SDPU im. A. S. Makarenka. — Sumi, 2012. — S. 21 — 23.
6. Enciklopedija osviti / Akad. ped. nauk Ukraїni: golovnij redaktor V. G. Kremen'. — K. : Jurinkom Inter, 2008. — 1040 s.
7. Zimnjaja I. A. Kompetentnostnyj podhod. Kakovo ego mesto v sisteme sovremennyh podhodov k problemam obrazovanija? (Teoretiko-metodologicheskij podhod) / I. A. Zimnjaja // Vyssh. obrazovanie segodnja. — 2006. — № 8. — S. 21 — 26.
8. Zolochivs'ka M. V. Formuvannja doslidnic'koї kompetentnosti uchniv pri vivchenni informatiki : metod. posibnik / M. V. Zolochivs'ka. — Harkiv : HGPI, 2009. — 92 s.
9. Konstantinov V. A. Metodika formirovanija issledovatel'skoj dejatel'nosti studentov v uslovijah universitetskogo botanicheskogo sada: avtoreferat dis. kand. ped. nauk: spec. : 13.00.08 «Teorija i metodika professional'nogo obrazovanija» / V.A. Konstantinov. — Astrahan', 2010. — 23 s. [Elektronnij resurs] / Rezhim dostupu: <http://yandex.ua/yand.seachrdmd=169494&text>
10. Pechenina N. A. Naukovo-doslidnic'ka dijal'nist' studentiv [Navch.-metod. posibnik dlja stud. istorichnogo fakultetu KDPU dennoi ta zaochnoi form navchannja] / N. A. Pechenina, A. V. Tarasov — Krivij Rig, 2011. — 129 s.
11. Ryndina Ju. V. Formirovanie issledovatel'skoj kompetentnosti studentov v ramkah auditornyh zanjatij / Ju. V. Ryndina // Molodoj uchenyj. — 2011. — T. 2., № 4. — S. 127 — 131.
12. Sotnik V. G. Issledovatel'skaja kompetentnost' kak odin iz komponentov professional'noj kompetentnosti uchitelja biologii / V. G. Sotnik : Vysshee obrazovanie v HHI veke : vsrossijskaja nauch.-prakt. konf. — SPb. : LGU im. A. S. Pushkina, — 2005. — S. 85 — 87.
13. Titarenko L. M. Formuvannja ekologichnoї kompetentnosti studentiv biologichnih special'nostej universitetu / L. M. Titarenko. Avtoreferat dis. na zdobuttja nauk. stupnja kand. ped. nauk 13.00.07 «Teorija ta metodika viovannja». — K. : 2007. — 19 s.

Реферат

МЕСТО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ В ОБЩЕЙ СИСТЕМЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ БУДУЩЕГО ВРАЧА.

Макаренко А. В.

Ключевые слова: предметы естественнонаучного цикла, исследовательская компетентность, деятельностный подход, структура деятельности, компетенция, мыслительные операции.

Актуальным для образовательной системы Украины является подготовка профессионала-исследователя, который бы отвечал требованиям европейской системы обучения и был конкурентоспособным в течение всей жизни. Сейчас в системах образования различных стран Европы, в том числе и Украины, прослеживаются две тенденции: переход к профессиональным стандартам, основанным на высоких результатах, а также системное описание квалификаций в терминах профессиональных компетенций. Целью исследования является определение места исследовательской компетентности в общей системе профессиональной компетентности будущего врача. В ходе исследования были использованы следующие методы: анализ документации и теоретических источников по проблеме развития учебной среды в системе высшего образования, обобщения и оценки полученных результатов. Мыслительные операции способствуют развитию исследовательской компетентности. Все они способствуют такому компоненту деятельности, как организация познавательной деятельности. Среди них отсутствуют мотивационный и управленческий компоненты. Необходимо целенаправленно, специально организовано и с использованием инновационных образовательных технологий подходить к формированию исследовательской компетентности на предметах естественнонаучного цикла.

Summary

RESEARCH COMPETENCE IN OVERALL STRUCTURE OF PROFESSIONAL COMPETENCE OF FUTURE DOCTORS

Makarenko O. V.

Key words: natural science, research competence, approach, structure of competence, mental operations.

Preparing research professionals is a quite urgent task for the educational system of Ukraine as they must meet the requirements of European education systems and must be competitive throughout life. Now the education systems of different European countries, including Ukraine follow two trends: the transition to professional standards, based on the results of high and systematic description of qualifications in terms of professional competencies. The aim of the study is to determine the place of research competence in the general structure of professional competences of the future doctor. The study was based on the analysis of documentation and theoretical sources on the issue of the development of learning environments in higher education, the synthesis and assessment of the res. Mental operations contribute to the development of research competence. All of them contribute to such activities as the organization of cognitive activities. Among them there are no motivational and managerial components. We should use focused, specially organized latest educational technologies and approaches to the formation of research competence in future healthcare professionals.

УДК 37.026

Оленець С.Ю.

ТЕХНОЛОГІЇ ЕФЕКТИВНОГО ЗАСВОЄННЯ ІНФОРМАЦІЇ ПІД ЧАС НАВЧАННЯ У ВИЩОМУ НАВЧАЛЬНОМУ ЗАКЛАДІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Об'єм даних в усьому світі подвоюється кожні два роки. Саме тому так необхідно використовувати спеціальні методи, прийоми та техніки ефективного запам'ятовування інформації. Метою даного дослідження є вивчення цих технологій для активного використання їх у вищому навчальному закладі. Серед студентів ВДНЗУ «УМСА» було проведено дослідження щодо технік запам'ятовування та використання їх студентами під час навчання. Зі ста опитаних 94% вважають, що доводиться запам'ятовувати значні об'єми інформації, при цьому тільки у 28% із них дана інформація залишається у пам'яті на довгий час. Для кращого запам'ятовування матеріалу 68% студентів використовують конспектування, структурують при цьому матеріал – 78%, складають до нього схеми – 30%; повторюють або перечитують – 38%. Дане дослідження свідчить про необхідність вивчення методик ефективного засвоєння інформації. Так, наприклад, після використання ментальних карт 83% студентів краще запам'ятовують матеріал. Швидке і якісне запам'ятовування – це одна з основних умов ефективної освіти та самоосвіти студента вищого навчального закладу. Але так як час є обмеженим ресурсом, тому дуже важливо навчитися ефективно його розподіляти.

Ключові слова: мнемотехніка, конспектування, структурування, запам'ятовування.

Згідно з дослідженням Цифрового всесвіту «Extracting Value from Chaos» («Як отримати користь від хаосу»), що проводилося агентством ICD, встановлено, що в усьому світі об'єм даних подвоюється кожні два роки. Такі значні об'єми змушують застосовувати уміння правильного засвоєння та запам'ятовування інформації. З цією метою використовуються спеціальні методи, прийоми та техніки, розглянуті у даній статті.

Метою дослідження є вивчення технологій ефективного засвоєння інформації у вищому навчальному закладі та необхідності використання їх на практиці.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед студентів ВДНЗУ «УМСА» було проведено дослідження щодо технік запам'ятовування та використання їх студентами під час навчання. Зі ста опитаних 94% вважають, що доводиться запам'ятовувати значні об'єми інформації, при цьому тільки у 28% із них дана інформація залишається у пам'яті на довгий час. Для кращого запам'ятовування матеріалу 68% студентів використовують конспектування (80% із яких пишуть конспекти тому, що вимагає викладач), структурують при цьому матеріал – 78%, складають до нього схеми – 30%. Крім того, використовуються такі технології як повторювання або перечитування матеріалу – 38%, асоціації – 8%, аналіз – 4%, мнемотехніки – 2%. Дане дослідження свідчить про необхідність вивчення методик ефективного засвоєння інформації.

Методика навчання ефективних способів запам'ятовування може бути поділена на чотири групи.

1. *Увага і враження.* Краще запам'ятовується те, на чому ми концентруємо свою увагу, тому в процесі навчання дуже важливо концентруватися на матеріалі, що вивчається. Крім того, сприйняття інформації має бути емоційно насиченим.

ченим.

2. *Асоціації.* Допомогають створювати зв'язки між новими та уже існуючими поняттями. Для розвитку асоціативного мислення корисно використовувати наступні рекомендації:

- асоціативний зв'язок має викликати справжній інтерес;
- асоціація повинна бути незвичайною, але осмисленою;
- у процесі запам'ятовування необхідно використовувати різні органи чуття;
- асоціація має містити максимально деталізоване зображення (розмір, колір і т.д.).

3. *Структурування.* При запам'ятовуванні великого об'єму інформації часто приходиться на допомогу такий метод як структурування. Структурування інформації полягає у розподілі її на групи та підгрупи за певним критерієм і встановленні логічних зв'язків між ними. Структурування – це процес одержання або надання чомусь структурної організації [1].

Під час структурування інформації необхідно щоб вона була поділена на групи та підгрупи відповідно до певного критерію; виділені групи були логічно пов'язані, побудовані у певному порядку (за важливістю, за часом, за інтенсивністю і т.д.).

Конспектування. У процесі навчання також часто доводиться записувати нову інформацію. Тому дуже важливо вміти коротко викладати її у вигляді конспекту. Конспект – це короткий письмовий виклад змісту книги, статті, лекції, тощо. У цьому значенні слову «конспект» близькі такі поняття, як «комpendіум» (стильний виклад суми основних положень якої-небудь науки) і «реферат» (короткий виклад змісту статті або книги). Однак конспект – це не просто дослівна передача сприйнятого із зовнішнього джерела матеріалу. Це також творче осмислення почутого і побаченого; вираження власних думок на папері,

момент формування сумнівів і питань [2].

«Творчий» конспект – це не тільки копіювання думок з книги авторитетного вченого або лекції викладача; це завжди рефлексивне відтворення інформації, що супроводжується виробленням у автора конспекту складної, часто зрозумілою тільки йому одному системи мнемонічних знаків, таких як підкреслення чи виділення тексту різними кольорами.

Корнельський метод конспектування. Цей вид конспектування називають Cornell note-taking system за іменем університету, в якому працював професор Уолтер Пок – автор цього методу [3]. Найважливішою відмінною рисою цього методу є поділ простору вертикально орієнтованого аркуша на три поля: два поля розділено суцільною лінією по вертикалі (в пропорції приблизно 1: 3); внизу сторінки залишають не-поділений простір шириною близько 7 см. Основною частиною при конспектуванні є права частина аркуша, куди записуються головні думки, що зазначаються викладачем у ході заняття. Причому під час перенесення вербальної інформації на папір важливо послідовно переходити від запису головної думки до фактів і прикладів, які повинні її пояснювати.

Відразу ж після закінчення лекції можна почати рефлексію відображеного у правій частині матеріалу. Для цього необхідно підібрати і впи-

сати у ліве поле максимальну кількість слів або коротких реплік – питань, які проілюструють основний зміст лекції, розміщеної у тексті праворуч.

У нижньому полі аркушу потрібно внести (після заповнення двох полів над ним) розгорнутий опис головної думки всього заняття (тобто його доміную, мовою зарубіжних педагогів – summaries), відзначити його особливості у порівнянні з іншими заняттями. Це дозволить через тривалий час значно швидше і точніше відтворити у пам'яті зміст заняття в цілому. Крім того, корисно виділяти по 10-20 хвилин на день для повторення основних фактів і закономірностей, відображених у конспектах занять. Це дозволить виключити їх швидке забування, проаналізувати і розв'язати сумнівні питання, що виникають під час заняття.

Особливого значення у конспектах набуває володіння технікою швидкісного письма і «згор-тання» матеріалу на аркуші. Наприклад, «А є причиною В» може позначатися як «А → В». Використовуються також лігатури, такі наприклад як, NB (nota bene – лат. «Запам'ятай добре»). Приклад конспекту із медичної інформатики з теми «Статистичні методи обробки результатів медико-біологічних даних» представлено на рис. 1.

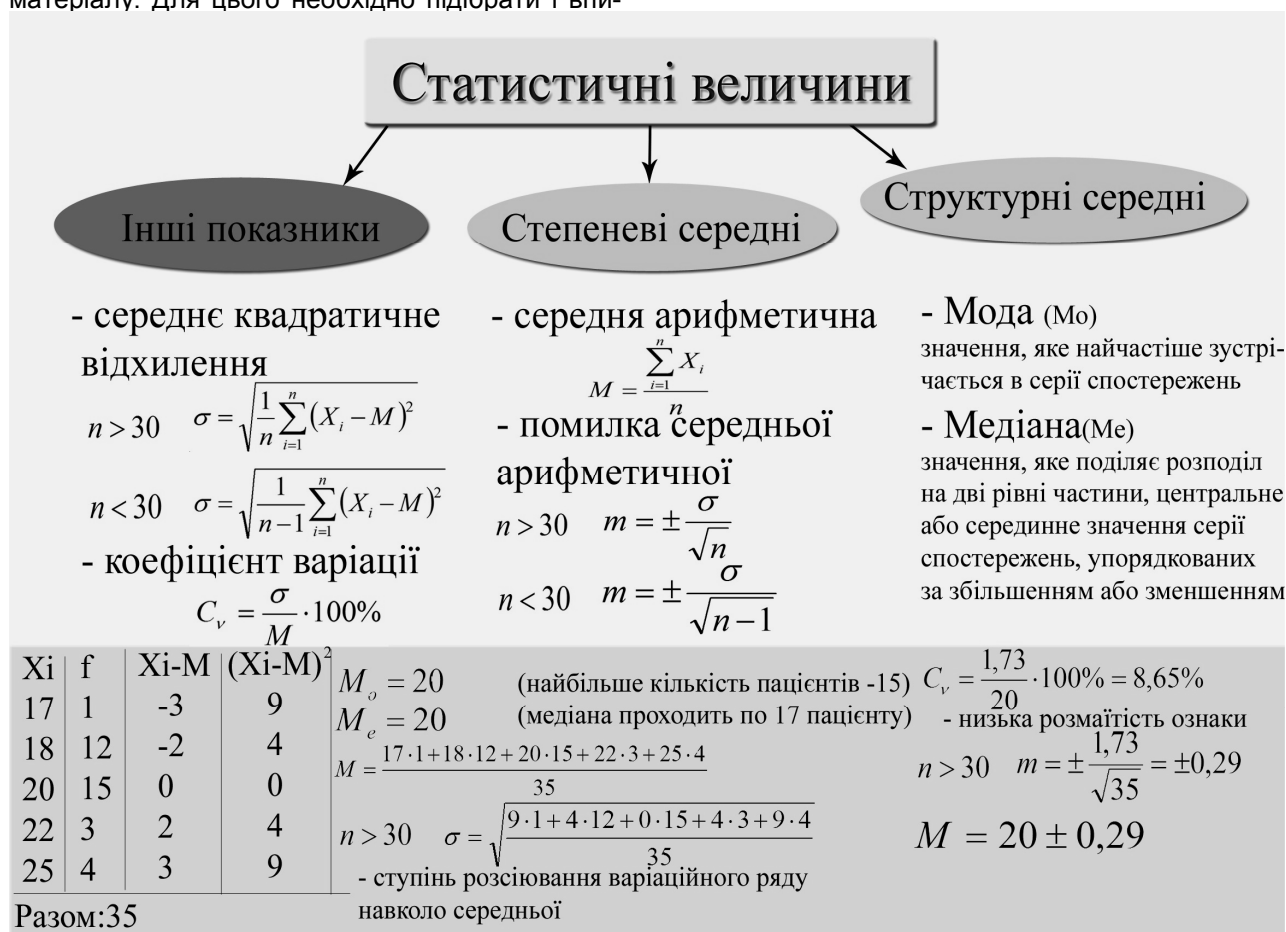


Рис. 1 Статистичні методи обробки результатів медико-біологічних даних

У психологічній науці багатьма дослідниками крім конспектування прийняті такі методи опрацювання навчального тексту як: усний та письмовий переказ, відповіді на запитання за змістом, узагальнення, розв'язання психологічних завдань, методика доповнення (відновлення пропущених слів), написання тез, анотацій, складання резюме, коментування тексту, формулювання запитань, методика транспозиційного аналізу.

1. **Повторювання.** Пам'ять людини є динамічною, тому інформація, що не використовується, має тенденцію до забування.

Сучасні вчені виділяють два режими раціонального повторення вивченого матеріалу. Перший ґрунтується на тому, що для запам'ятовування інформації дуже мало часу. Тому перше повторення необхідно здійснювати відразу після закінчення читання; друге – через 20 хвилин після першого; третє – через 8 годин після другого; четверте – через 24 години після третього. Якщо ж час для повторення не обмежений та інформацію потрібно запам'ятати на тривалий період, необхідно перший раз повторювати відразу після закінчення читання; другий – через 20-30 хвилин після першого повторення; третій – через 1 день після другого; четвертий – через 2-3 тижні після третього; п'ятий – через 2-3 місяці після четвертого.

2. **Мнемотехніка.** Це система різноманітних прийомів, що полегшують запам'ятовування інформації та збільшують обсяг пам'яті шляхом утворення додаткових асоціацій [4]. Головний принцип мнемотехніки полягає у заміні абстракт-

них об'єктів поняттями, що мають візуальне, слухове або інше чуттєве уявлення, зв'язування їх із уже наявною інформацією.

Серед основних прийомів мнемотехніки можна виділити такі прийоми як метод Цицерона («римська кімната») та метод Тоні Б'юзена («карти пам'яті»).

Метод римської кімнати. Ланцюжок Цицерона або, метод римської кімнати – це досить простий і в той же час ефективний метод створення структури матеріалу, що запам'ятовується. Суть його полягає у тому, що об'єкти, які необхідно запам'ятати, подумки розставляють у добре знайомій кімнаті у строго визначеному порядку. Після цього досить згадати вище зазначену кімнату, щоб відтворити необхідну інформацію.

Пов'язувати елементи ряду, що запам'ятовуються, з предметами кімнати необхідно за допомогою асоціацій. Саме так і робив Цицерон при підготовці до своїх виступів – він прогулювався по своєму будинку і подумки розміщував ключові моменти свого виступу в ньому. Замість кімнати можна також використовувати знайому вулицю, робочий стіл або інші об'єкти, структура яких добре відома.

Метод ментальних карт. Даний метод ще називають майндмеппінг (діаграма зв'язків, інтелект карта або асоціативна карта) – це спосіб зображення структури інформації за допомогою блок-схем.

Приклад ментальної карти з медичної інформатики «Апаратне забезпечення ПК» подано на рис.2.

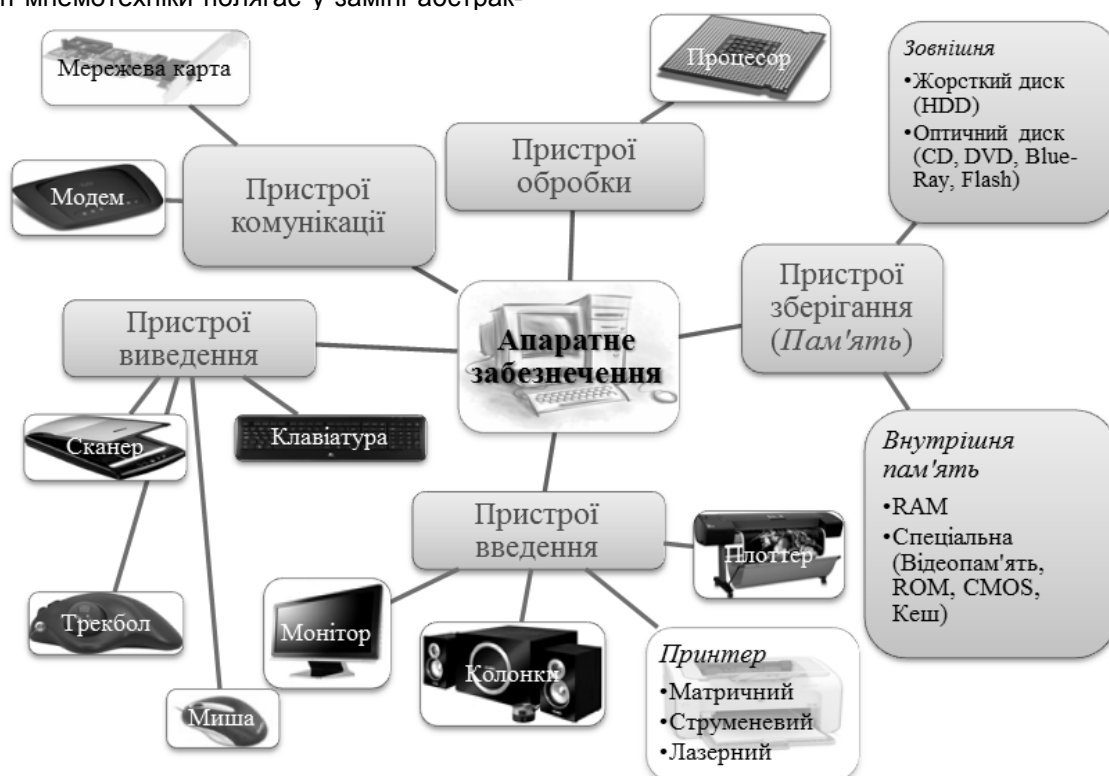


Рис. 2 Апаратне забезпечення ПК

Для того щоб побудувати ментальну карту, необхідно:

– взяти матеріал, який має бути вивчений (підручник, статтю, таблицю тощо), білий аркуш паперу, ручку і кольорові олівці;

– помістити у центрі аркушу будь-який символ або малюнок, що наочно представлятиме назву або зміст всього матеріалу;

– від центрального об'єкта до країв аркуша намалювати ланцюжок зв'язків, який буде відображати структуру досліджуваної інформації.

У результаті замість перегляду списків слів або пропозицій зверху вниз і зліва направо (як це буває у звичайних конспектах), ми побачимо головну ідею в центрі аркуша, а потім рухатимемося вітками до країв у відповідному порядку.

Наскільки ефективним є застосування ментальних карт? Було проведено дослідження за участю студентів Полтавської медичної стоматологічної академії. У результаті визначено, що 83% студентів краще запам'ятовують матеріал, представлений у вигляді ментальних карт.

Висновки

Швидке і якісне запам'ятовування – це одна з основних умов ефективної освіти та самоосвіти студента вищого навчального закладу. На це необхідний час – це аксіома. Але час є обмеженим ресурсом, тому дуже важливо навчитися його ефективно розподіляти.

На жаль, лише 64% студентів використовують спеціальні методики для запам'ятовування інформації (не знаючи при цьому їх особливостей). Це такі методики як конспектування та повторення. Лише 6% студентів відоме поняття мнемотехніки і 2% використовують асоціації. Хоча, після використання прийомів ефективного запам'ятовування інформації у 85,4% студентів матеріал залишався у пам'яті на триваліший період часу.

Література

1. Рапацевич Е.С. Большая современная энциклопедия. / Е.С. Рапацевич. – Минск: Современное слово, 2005. – 720 с.
2. Коджаспирова Г.М. Методический словарь по педагогике. / Г.М. Коджаспирова, А.Ю. Коджаспиров. – М.: ИКЦ «МарТ», 2005. – 448 с.
3. Pauk W. How to study in College / W. Pauk. – Boston: Houghton Mifflin Company, 1962. – 26 p.
4. Андреев О.А. Техника тренировки памяти. / О.А. Андреева, Л.Н.Хромов. – Краснодар: Три цвета, 2002. – 121 с.
5. Okada A. Knowledge cartography: software tools and mapping techniques. / A. Okada, Shum S. Buckingham, T. Sherborne T. – London: Springer Ltd, 2008. – 424 p.

References

1. Rapacevich E.S. Bol'shaja sovremennaja jenciklopedija. / E.S. Rapacevich. – Minsk: Sovremennoe slovo, 2005. – 720 s.
2. Kodzhaspirova G.M. Mizhdisciplinarnij slovník z pedagogiki. / G.M. Kodzhaspirova, A.Ju. Kodzhaspirov. – M.: IKC «MarT», 2005. – 448 s.
3. Pauk W. How to study in College / W. Pauk. – Boston: Houghton Mifflin Company, 1962. – 26 p.
4. Andreev O.A. Tehnika trenirovki pamjati. / O.A. Andreeva, L.N.Hromov. – Krasnodar: Tri cveta, 2002. – 121 s.
5. Okada A. Knowledge cartography: software tools and mapping techniques. / A. Okada, Shum S. Buckingham, T. Sherborne T. – London: Springer Ltd, 2008. – 424 p.

Реферат

ТЕХНОЛОГИИ ЭФФЕКТИВНОГО УСВОЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ВО ВРЕМЯ ОБУЧЕНИЯ В ВЫСШЕМ УЧЕБНОМ ЗАВЕДЕНИИ
Оленец С.Ю.

Ключевые слова: мнемотехника, конспектирование, структурирование, запоминание.

Объем данных во всем мире удваивается каждые два года. Именно поэтому так необходимо использовать специальные методы, приемы и техники эффективного запоминания информации. Целью данного исследования является изучение этих технологий для активного использования в высшем учебном заведении. Среди студентов ВГУЗУ «УМСА» было проведено исследование по техникам запоминания и использования их студентами во время обучения. Из ста опрошенных 94% считают, что приходится запоминать значительные объемы информации, при этом только у 28% из них данная информация остается в памяти на долгое время. Для лучшего запоминания материала 68% студентов используют конспектирование, структурируют при этом материал – 78%, составляют к нему схемы – 30%; повторяют или перечитывают – 38%. Данное исследование свидетельствует о необходимости изучения методик эффективного усвоения информации. Так, например, после использования ментальных карт 83% студентов лучше запоминают материал. Быстрое и качественное запоминание – это одно из основных условий эффективного образования и самообразования студента высшего учебного заведения. Но так как время является ограниченным ресурсом, очень важно научиться эффективно его распределять.

Summary

TECHNOLOGIES AIMED AT EFFECTIVE LEARNING DURING HIGH SCHOOL TRAINING
Olenets S.Yu.

Key words: mnemonics, summarizing, structuring, memorization.

The amount of data in the world is doubling every two years. That is why it is necessary to use special techniques, methods and techniques of effective storage of information. The aim of this study is to examine these technologies for active use in higher education. Among students HMEI of Ukraine "UMSA" a study was conducted on the techniques of memorization and their using by the students during training. Out of a hundred of the respondents 94% think that it is necessary to store large amounts of information, while only 28% of them remains this information for a long time in the memory. In order to better remember the material 68% of students use the note-taking, structured their material – 78%, use schemes – 30%; use repeating – 38%. This study suggests the need to explore effective methods of assimilation of information. For example, 83% of students better remember the material after use mental maps. Fast and high quality storage – is one of the basic conditions for effective education and self-education institution of higher student education. But since time is a limited resource, so it's important to learn how to effectively distribute it.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 615.371:615.06(045)

Єлисеєва І.В., Бабич Є.М., Білозерський В.І., Ждамарова Л.А., Колпак С.А.

НЕГАТИВНІ ЕФЕКТИ, ІНДУКОВАНІ АД'ЮВАНТАМИ ВАКЦИН

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків

Оглядова стаття присвячена сучасному погляду на механізми ад'ювантності і ефекти ад'ювантів вакцин на здоров'я людини, в досліджах in vitro і на тваринних моделях. Охарактеризований синдром ASIA, до якого віднесені синдром Війни у Морській Затоці (GWS), синдром макрофагального міофасцититу (MMF), силіконозис і післявакцинальні феномени. Розглянуті інші патологічні стани, котрі пов'язують з можливою дією ад'ювантів, а саме: Sick Building Syndrome (SBS), синдром Sjogren's (SjS), неврологічні дефіцити подібні до хвороби Альцгеймера, розлади спектру аутизму. За результатами експериментів простежені етапи біоперсистенції і транслокації наночастинок алюмінію у організмі. Показано переваги найстаріших та найпоширеніших ад'ювантів – солей алюмінію, та їх недоліки як імуномодуляторів. Огляд негативних ефектів ад'ювантів алюмінію викликає побоювання щодо широкого їх використання у складі вакцин.

Ключові слова: вакцини, ад'юванти, солі алюмінію, механізм дії, негативні ефекти, синдром ASIA.

Розвиток і розповсюдження нових вакцинальних та глобальних імунізаційних протоколів спричинили підйом палких дебатов про безпечність ад'ювантів та їх імунітет-підсилюючий ефект у вакцинах [1]. Ад'юванти покращують адаптивну імунну відповідь на вакцинний антиген шляхом модуляції природженого імунітету або полегшення транспорту і презентації антигену. Історія ад'ювантів починається з 1926 року, коли Alexander Glenny з колегами вперше повідомив про те, що анатоксин, преципітований на галуні (солі алюмінію), індукував сильнішу продукцію антитіл при введенні мурчакам у порівнянні з самостійною дією розчинного анатоксину. З того часу у науковому світі був запроваджений пошук альтернативних засобів, і фармацевтичними компаніями на основі імунологічних і хімічних іновацій були розроблені декілька нових ад'ювантів: MF59 – мікроемульсія «масло у воді», основана на сквалені і поверхнево-активних речовинах Tween 80 і Span 85, монофосфорилліпід А, бактеріальні АДФ-рибозильовані екзотоксини, холерний токсин, імуностимуляторний комплекс (ISCOM), поліелектроліти, поліоксидоній, тощо [2].

Солі алюмінію – ад'юванти вибору. Для інфекцій, яких можна запобігнути шляхом індукції сироватковими антитілами, ад'юванти алюмінію – алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат, алюміній-преципітовані ад'юванти – залишаються ад'ювантами вибору завдяки їх трекі безпеки, низькій ціні і ад'ювантності з різними антигенами [2, 3, 4]. Вони застосовуються у багатьох вакцинах, призначених як для дітей, так і дорослих, а саме: у дитячих вакцинах типу DTP (комбінації Дифтерія–Правець–Кашлюк), Pediarix (комбінована DTP–HBV–Polio), Pentacel (комбінована DTP–Haemophilus influenzae B (HIB)–Polio), у вакцинах HAV, HBV, HPV, HIB, пневмококових, сибіреяз-

веній вакцині, тощо.

Проте алюміній-вміщуючі ад'юванти є поганими індукторами клітинного імунітету і не є оптимальними для вакцин, де для захисту потрібен потужний клітинно-опосередкований імунітет і Th1 (Т-хелпери 1) відповіді через активацію Т-кіллерів [5]. Ад'юванти алюмінію викликають потужну Th2-імунну відповідь: Т-хелпери 2 (Th2) активують В-лімфоцити, сприяючи розвитку гуморальної імунної відповіді; продукують інтерлейкіни 4, 5, 13 шляхом підвищення обох популяцій специфічних і неспецифічних антитіло-секретуючих клітин селезінки і рівня CD19+CD27+ клітин. Також вони пригнічують секрецію Th1 поляризуючого цитокіну та IL-12 дендритними клітинами (DC) [6]. Величина гуморальних відповідей, також як і здатність адсорбувати білкові антигени, проявлені різними формулами алюміній-вміщуючих ад'ювантів, значно відрізняється [7].

Негативна дія вакцинних ад'ювантів на здоров'я людини

Загальновизнаним впродовж десятиріч застосуванням ад'ювантів алюмінію був погляд на ці нанокристалічні агломерат-формуючі речовини, як на інертні і тому нешкідливі. Проте на сьогоднішній день накопичилось багато результатів епідеміологічних, експериментальних, гістологічних досліджень, котрі свідчать про прямі токсичні ефекти ад'ювантів алюмінію на нервову систему. Було навіть продемонстровано, що алюміній діє на ЦНС на кожному рівні, включаючи зміни у генній експресії [8]. Вчені вважають, що, при певних умовах, ряд ад'ювантів призводить в дію негативні ефекти або діють як тригер у розвитку аутоімунних захворювань [2, 9, 10].

В останні роки декілька патологічних станів: синдром Війни у Морській Затоці (GWS), синдром макрофагального міофасцититу (MMF), силі-

конозис і післявакцинальні феномени визнано пов'язаними з попередньою дією ад'ювантів [1, 11, 12]. У 2011 році Shoenfeld і Agmon-Levin було запропоновано об'єднати вказані стани під загальною назвою синдрому ASIA (Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome Induced by Adjuvants), аутоімунний (аутозапальний) синдром, викликаний ад'ювантами, який характеризується як неспецифічними, так і специфічними проявами аутоімунного захворювання [13]. Показано, що 9 з 10 головних симптомів представлені у всіх вказаних станах. Аутоімунні реакції, як частину синдрому ASIA, відносять, зокрема, до алюміній-індукованої нейротоксичності [14].

Багато ветеранів війни у Персидській затоці 1990-1991 років західної армії були уражені мульти-системним розладом, іменованим як Синдром Війни у Морській Затоці. Для уражених були характерні неврологічні дефіцити, включаючи різні когнітивні дисфункції й захворювання мотонейронів, цілком подібні до класичного аміотрофічного латерального склерозу, виключаючи вік початку захворювання [15]. Головним фактором ризику для вказаного синдрому вважають множинну вакцинацію, виконану за короткий час у зоні Персидської затоки. Військова вакцина проти сибірської язви, котру призначали у режимі 6-разового введення, має за ад'ювант гідроксид алюмінію і, можливо, сквален, інший Th-2 ад'ювант [6, 15].

Про макрофагальний міофасцит (MMF) вперше було повідомлено у 1998 році, і причина його залишалася незрозумілою до 2001 року. Французька агенція AFSSAPS здійснила рекомендоване ВООЗ епідеміологічне дослідження, спрямоване на підтвердження можливого зв'язку між ушкодженням при фокальному макрофагальному міофасциті (або попередньою імунізацією вакцинами, що містять алюміній) і системними симптомами [6]. У Франції ідентифікували понад 200 встановлених випадків, ізольовані випадки були зареєстровані у інших країнах. Повідомлюється також про понад 20 випадків MMF у дітей, в т.ч. молодших 3-річного віку [16]. Різниця поміж широким застосуванням гідроксид алюмінію-вміщуючих вакцин і дуже обмеженою кількістю зареєстрованих випадків MMF може пояснюватися спостереженнями, котрі дають підстави вважати, що вакцинація може запускати MMF у взагалі чутливих осіб, зі специфічним генетичним фоном, що несуть Human Leukocyte Antigen-DRB1*01 [17, 18].

Системними симптомами MMF є відстрочена дифузна міалгія, артрити, виражена астения, м'язова слабкість, хронічна втомлюваність і лихоманка. Для таких пацієнтів, зазвичай, дорослих середнього віку, характерний міалгічний енцефаломієліт і когнітивні дисфункції, не пов'язані з біллю, втомою, депресією або тривалістю захворювання [6, 17, 18, 19, 20, 21]. Стереотипна когнітивна дисфункція є нагадуванням про когнітивні дефіцити, описані у робітників ливарських

цехів, котрі зазнають інгаляторного впливу часточок алюмінію [17, 22]. Репрезентативні риси MMF-асоційованої когнітивної дисфункції (MAKD) включають: дисекзек'юторний синдром (виконавчі функції, включаючи увагу, трудові навички і планування), порушення зорової пам'яті та згасання слуху лівого вуха у дихотонічному слуховому тесті. Довгострокове спостереження за підгрупою пацієнтів з 3 або 4 комплексними нейропсихологічними оцінками підтвердило стабільність MAKD з часом, всупереч помітним коливанням [20].

Макрофагальний міофасцит характеризується локально-стереотипним та імунологічно активним ушкодженням м'язів у місці внутрішньом'язової імунізації внаслідок персистенції гідроксиду алюмінію у макрофагах. Час, минулий від останньої імунізації гідроксид алюмінію-вміщуючою вакциною до м'язової біопсії, за різними даними, коливається від 3 місяців до 12 років [18, 19, 20]. Електронна мікроскопія, мікроаналітичні дослідження, експерименти на тваринах і епідеміологічні дослідження продемонстрували, що ушкодження відбуваються в осіб, вакцинованих вказаними препаратами завдяки багаторічній персистенції ад'юванту у місці ін'єкції [6]. В пацієнтів з MMF у 6,7 разів частіше виявлялися патологічні потенціали збудження, що свідчать про демієлінізацію ЦНС [19]. Єдиним відомим циркулюючим біомаркером MMF є селективний підйом MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) [17].

Подібний до MMF синдром був зареєстрований у близько половини пацієнтів у Центрі контролю захворювань та в Оксфордських критеріях під назвою синдрому хронічної втомленості. У третини пацієнтів розвивалося аутоімунне захворювання, таке як множинний склероз, у більшості виявлялися ледь помітні ознаки хронічної імунної стимуляції, що складали фенотип ризику розвитку ревматичної поліміалгії або ревматоїдного артриту (HLADRB1*01 група) [6]. Макрофагальний міофасцит і синдром хронічної втомлюваності є важкими станами втрати працездатності, і класичні терапевтичні підходи зазвичай є незадовільними [10, 21].

Існує думка, що до синдрому ASIA, «Shoenfeld's синдрому», може бути включений і синдром хвороби мешканців будівлі (Sick Building Syndrome – SBS), відомий з 1990-х, оскільки він характеризується подібним комплексом ознак та симптомів і, вірогідно, тими самими імунологічними механізмами, котрі підтримують загальний знаменник. SBS, головним чином, проявляється алергоподібними симптомами, котрі не мають ясної причини, і включає подразнення носу, очей і слизових оболонок, сухість шкіри, а також респіраторні симптоми і загальні симптоми втомлюваності, сонливість, головний біль і лихоманку [22].

Повідомлено про декілька випадків синдрому Sjogren's (SjS), внаслідок уведення вакцини або

внаслідок впливу силікону, – хронічного системного аутоімунного запального захворювання, характеризуваного поліендокринною недостатністю [9].

Статистичні дослідження зв'язку поміж розладами спектру аутизму продемонстрували кореляцію поміж зростаючим рівнем цієї патології і загальним використанням ад'ювантів алюмінію у вакцинах для дітей у декількох країнах Заходу. Кореляція виявилася дозозалежною і задовольняла 8 з 9 критеріїв Хілла для причинності [23].

Вважається, що у людей похилого віку дія алюмінію може вести до розвитку неврологічних дефіцитів подібних до хвороби Альцгеймера і пов'язаних з цим захворюванням та з варіантом аміотрофічного латерального склероз/паркінсон-деменція комплексом уродженців Гуама, що підтверджується у досліджах *in vitro* [24, 25, 26, 27, 28] та на тваринних моделях при ін'єкції ад'ювантів алюмінію [14, 15, 17, 23, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

В науковій літературі можна знайти й іншу позицію, котра характеризує дані про негативні ефекти вакцин, як широко відомі антивакцинні домисли, а саме: «вакцинація супроводжується побічними ефектами, котрі перевищують ускладнення відповідних інфекцій по частоті і важкості, і вакцини представляють жажливий конгломерат токсичних субстанцій, котрі протиприродно уводяться дітям». Прихильники цього погляду, ігноруючи результати численних сучасних досліджень, на основі інших літературних даних роблять заключення про відсутність реальної токсичності (включаючи нейротоксичність), канцерогенності, алергенності і аутопатогенності фенолу, формальдегіду, гідроксиду алюмінію, Твіну-80, сквалену (MF59) і етилртуті у концентраціях, знайдених у вакцинах національного календаря щеплень [36].

Механізми дії ад'ювантів

Головними субстанціями, пов'язаними з ASIA, вважають гідроксид алюмінію, сквален, силікон, мінеральне масло, а також тетраметилпентадекан, пристан та інфекційні компоненти, котрі можуть мати ад'ювантний ефект. Встановлено, що названі речовини індують аутоімунітет як у людей, так і на тваринних моделях [11, 12].

Як свідчить неспівпадіння у ідентичних близнюків і відносно недавньої ідентифікації розділеного епітопу при ревматоїдному артриті, очевидно, що при прориві толерантності і розвитку ад'ювант-індукованого аутоімунітету задіяні і генетичні фактори, і фактори оточуючого середовища [12]. Ключову роль у прояві вакцин-пов'язаних захворювань грає генетична схильність, що також підтверджується рідкістю цих феноменів. Індивідуальна чутливість може впливати як на біоперсистенцію галуну, так і на його дифузію з місць ін'єкцій [17].

MMF розкрив несподівано тривалу біоперсистенцію галуну в імунних клітинах у можливо

сприйнятливих осіб, руйнуючи попереднє фундаментальне неправильне уявлення про його біорозташування. Погано біодеградуєчі вкриті алюмінієм часточки, введені у м'язи, відразу фагоцитуються в них, потрапляють у дренажні лімфовузли, і надалі можуть розповсюджуватися серед фагоцитарних клітин по всьому тілу та повільно акумулюватися у мозку. Це наполегливо наводить на думку, що тривала біоперсистенція ад'юванту у фагоцитарних клітинах є необхідною умовою для повільної мозкової транслокації та затриманої нейротоксичності [33].

Солі алюмінію індують реакцію природженого імунітету у місці вакцинації [37]. Імунотенція відбувається через наступні послідовні кроки: утворення депо і утримка антигену у місці ін'єкції, запалення і рекрутинг антиген-презентуючих клітин, ефективне поглинання часточок антигену, адсорбованих алюмінієм, антиген-презентуючими клітинами завдяки їх корпускулярній природі та оптимальному розміру (<10 μm), созрівання дендритних клітин, стимуляція імунокомпетентних клітин через активацію комплекта, індукція еозинофілії, активація макрофагів і Т-клітинна диференціація [4]. Галун індуює запальні сигнали, котрі послідовно підсилюють продукцію антитіл [2, 7, 11, 37].

Ад'юванти алюмінію активують дендритні клітини, моноцити і макрофаги з підсиленою експресією молекул адгезії CD54 і CD58 і ко-стимулюючих молекул CD40 і CD86, вирішальних у Т-клітинній активації; індують хемокини CCL2, CCL3, CCL4 і CXCL8, котрі опосередковують рекрутинг клітин запалення у місці вакцинації і стимулюють ключові цитокіни у відповіді природженого імунітету [29, 38].

Функціонально ад'юванти діють прямо або непрямо на антиген-презентуючі клітини, і сприймаються як ті, що мають молекулярні паттерни двох типів: асоційовані як з інвазією патогену, патоген-асоційовані молекулярні паттерни (PAMPs), так і з ендегенним клітинним пошкодженням, пошкодження-асоційовані молекулярні паттерни (DAMPs), таким чином ініціюючи сенсорні шляхи і шляхи відповіді. Ад'юванти PAMP-типу є лігандами спеціальних імунних рецепторів, іменованих Toll-подібними рецепторами (TLRs), експресованих на мембранах лейкоцитів, і можуть прямо діяти на DC, впливаючи на силу, потужність, швидкість, тривалість, уклін, широту і межі адаптивного імунітету. Ад'юванти DAMP-типу сигналізують через прозапальні шляхи і стимулюють імунну клітинну інфільтрацію, презентацію антигену і созрівання ефекторних клітин. Цей клас ад'ювантів включає мінеральні солі, масляні емульсії, наночасточки і поліелектроліти і утворюють колоїди і молекулярні агрегати, комплексні, гетерогенні структури [39].

Ад'юванти алюмінію активують NLRP3 або NALP3 інфламасоми, індуюючи caspase-1 (інтерлейкін-1 ковертуючий фермент) і прозапальні цитокіни інтерлейкін (IL)-1 β і IL-18 природженими

клітинами [11, 29, 37, 38]. Активація NLRP3 ад'ювантами алюмінію відбувається множинними механізмами, такими як травма і розрив фаголізосом, генерація реактивних видів кисню, включаючи витікання K(+), і через вивільнення з ушкоджених тканин молекул, котрі утворюють пошкодження-асоційовані молекулярні паттерни (DAMP), такі як сечова кислота і АТФ [29, 38].

Вважають також, що роль NALP3 і інфламасом у клітинному шляху, індукованому галуном, залишається суперечливою [40]. Мало відомо про клітини-мішені, рецептори і сигнальні шляхи, пов'язані з галуном [27]. Механізми, через які ад'юванти алюмінію стимулюють імунні відповіді, вчені і дотепер одноставно визнають незрозумілими [2, 3, 37, 7, 17, 29, 30, 24, 38, 31, 25, 26].

Процес адсорбції антигенів є залежним від фізико-хімічних характеристик і антигенів, і ад'ювантів алюмінію. Найбільшою рушійною силою поверхневої адсорбції модельних протеїнів на різних типах ад'ювантів алюмінію є електростатичні взаємодії. Молекулярна вага білкових антигенів, хлорид натрія, фосфатний буфер, денатуруючі агенти, заряд, розмір часточок алюмінію значно змінюють їх адсорбційну здатність [4].

Дія ад'ювантів алюмінію на різні типи клітин у дослідженнях *in vitro*

Показано, що ізольовані макрофаги, стимульовані гідроксидом алюмінію, містять великі персистентні внутрішньоклітинні кристалічні включення. Макрофаги, навантажені гідроксидом алюмінію, виявили потенційну здатність індукувати відповіді МНС-II-рестрикованої антиген-специфічної пам'яті. Це дає підстави вважати, що антиген-презентуючі макрофаги відіграють ключову роль у реакції на вакцини з гідроксидом алюмінію, що може бути важливим у створенні відповідей пам'яті і довготривалого післявакцинального захисту [28].

Дослідження *in vitro* показали також, що ад'юванти алюмінію підсилюють антигенну акумуляцію у 100 разів, а презентацію антигену дендритними клітинами у 10 разів, встановлено зменшення деградації протеїну у DC після обробки ад'ювантом при порівнянні з розчинним протеїном окремо [24].

На моделі *in vitro* для дослідження механізму індукції ад'ювантами алюмінію фагоцитуючої антиген-презентуючої клітини у запальну клітину показано, що культивування людських клітин моноцитів лінії THP-1 з ад'ювантом алюмінію призводить до зменшення клітинної проліферації, пригнічення протеолітичного ферменту фаголізосоми і активності катепсину L. Пригнічення відбувалося при концентрації ад'юванту у декілька разів нижчій, чим знайдено у місці ін'єкції вакцини, що містила ад'ювант алюмінію [26].

Вперше продемонстровано, що обробка U-937 клітинної лінії моноцитів людини ад'ювантом алюмінію здатна викликати запальний стан і активацію протеолітичного каскаду. Фактично, клі-

тини, оброблені Imject Alum, дозо-залежно підвищували рівні декількох цитокінів і протеїназ, вказуючи на те, що медіатори моноцитів можуть бути можливими біомаркерами захворювань, пов'язаних з алюмінієм [41].

Запропонований неочікуваний механізм, пояснюючий, як кристалічна структура ад'ювантів алюмінію взаємодіє з імунною системою, і як мембрани плазми дендритних клітин можуть поводитися як генеральний рецептор для щільних структур. Незалежний від інфламасомних та мембранних протеїнів, галун з істотною силою зв'язує мембранні ліпіди плазми дендритних клітин. Результуючий сортуючий ліпід активує оборотну фагоцитарну відповідь, котра веде до поглинання антигену. Такі активовані дендритні клітини, без подальшої асоціації з галуном, показують високу афінність і стійке зв'язування з CD4(+) Т-клітинами через адгезивні молекули ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) і LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1). Відповіді дендритних клітин галун запускає шляхом ушкодження мембранних ліпідних структур [27].

Наслідки ін'єкцій ад'ювантів алюмінію на тваринних моделях

Безпечність ад'ювантів алюмінію визначається у великій мірі тим, чи залишається речовина локалізованою у місці ін'єкції або дифундує і акумулює у віддалених органах.

При вакцинації на тваринних моделях описано характерні властивості м'язових інфільтрованих макрофагів, які спостерігалися і у гістологічних реакціях у людей із діагнозом макрофагальний міофасцит [28].

Моделлю для розуміння локальних реакцій на алюміній-вміщуючі вакцини стали гістопатологічні дослідження змін у місці внутрішньом'язової ін'єкції адсорбованого на алюмінії правцевого анатоксину (Alum-TT), чистого правцевого анатоксину (TT) або ад'юванту алюмінію (Alum alone) у мишей, зроблені через 20 тижнів після разового введення. Спостерігалось помітне ушкодження м'язових волокон і інфільтрація нейтрофілів навкруги залишків алюмінію, і іноді, після ін'єкції Alum-TT, утворилися декілька мікроабсцесів. Декілька зрілих гранульом галуни знайдено у групі Alum-TT, тоді як у групі Alum alone була невелика кількість незрілих гранульом галуни. Група TT показала лише легке ушкодження м'язових волокон і гостре запалення у ранній стадії. У групі Alum-TT була добре розвинута лімфоїдна тканина, і гранульоматозні ушкодження видимі навіть через 20 тижнів після ін'єкції; однак ці зміни до того часу вже зменшились у групі Alum alone [35].

Імунні відповіді у м'язах мишей на алюміній-вміщуючі ад'юванти проявилися у потужному підсиленні продукції хемокінів і швидкому рекрутингу клітин CD11b(+). Нейтрофіли реагували раніше за всіх і були численнішим типом клітин, далі – моноцити і еозинофіли, пізніше – дендри-

тні клітини і макрофаги. Всі рекрутовані типи клітин поглинали ад'ювант і антиген (флуоресцентні форми антигену овалбуміну), щоб транспортувати їх до дренажних лімфовузлів. Знайдено антиген-позитивні нейтрофіли і моноцити в межах часів від моменту ін'єкції, пізніше слідували В-клітини і дендритні клітини. [31]. Флуоресцентний замінник алюмінію, поглинутий клітинами моноцитарної лінії у тканинах, потрапляв до селезінки і повільно акумулювався у мозку [32].

При дослідженні персистенції алюмінію при внутрішньом'язовому введенні CD-1 мишам галуно, галун-вміщуючої вакцини і ад'ювантів галуно, помічених нанодіамантами, оцінювались час персистенції у місці ін'єкції, транслокація галуно з місця ін'єкції до лімфоїдних органів, поведінка дорослих CD-1 мишей після внутрішньом'язової ін'єкції галуно (400µgAl/kg). Вперше показано вражаюче сповільнену системну транслокацію часточок ад'юванту. Одночасно спостерігалася помітно сповільнена транслокація галуно до дренажних лімфовузлів здебільшого до 270 дня. Переміщення до селезінки було затримано таким же чином (найбільша кількість часточок до 270 дня). Показано ранню мозкову транслокацію до 45 дня після підшкірної ін'єкції 200µgAl/kg [34].

Дослідження потенційних поведінкових фенотипів та ушкоджень центральної нервової системи з використанням підшкірних ін'єкцій гідроксиду алюмінію новонародженим CD-1 мишам у дозах, відповідних діючим календарям щеплень у країнах Скандинавії та США, одержали релевантні свідчення про пошкодження ЦНС у ранньому післянатальному періоді [23].

У безпорідних самців CD-1 мишей виявився значно підвищений апоптоз моторних нейронів і збільшення реактивних астроцитів і мікрогліальної проліферації у спинному мозку і корі. Барвник Моріна виявив присутність алюмінію у цитоплазмі моторних нейронів, у деяких нейронах був також позитивний тест на присутність гіперфосфорилизованого жовто-коричневого протеїну, патологічної ознаки різних неврологічних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера і лобно-височну деменцію. Поведінковий аналіз мишей, котрим ввели шість доз алюмінію гідрохлориду, виявив значні ушкодження моторних функцій і зменшення здатності просторової пам'яті [15].

Встановлено, що біоперсистентні часточки, вкриті галуном флуоресцентні нанопібрили, при введенні у м'язи мишей захоплюються клітинами моноцитарної лінії і потім відносяться до віддалених органів, дренажних через лімфатичні вузли і кров, вірогідно через грудну протоку, з відстроеною і кумулятивною транслокацією до мікрогліальних клітин мозку. Проникнення алюмінію до мозку, при нормальних умовах, трапляється у надзвичайно низьких рівнях, що можливо пояснює значну толерантність галуно всупереч його високому нейротоксичному потенціалу [17].

Встановлено, що у мишей ад'ювант алюмінію спричиняють клітинну смерть і відповідне вивільнення ДНК клітини хазяїна, котре діє як пошкодження-асоційований молекулярний патерн (DAMP), потужний ендogenous імуностимулюючий сигнал, опосередковуючий ад'ювантну активність галуно [29, 30]. З одного боку, ДНК хазяїна викликає первинні В-клітинні реакції, включаючи продукцію IgG1, через фактор 3 відповіді інтерферону(Irf3)-незалежні механізми. З іншого боку, ДНК хазяїна також стимулює «канонічні» T-хелперні типу 2 (Th2) реакції, пов'язані з переключенням IgE ізотипу і периферійними ефекторними реакціями, через Irf3-залежні механізми [30].

У мишей, 6-разово імунізованих галуном, були індуковані потужні запальні відповіді – підвищення Gr1(+)/CD11b(+) клітин у селезінці, рівнів TNF-альфа, багатофункціонального прозапального цитокіну, синтезованого переважно моноцитами і макрофагами, та IL-10, збільшення кількості плямистих некротичних фокусів при гістологічному дослідженні печінки, що дає підстави вважати, що істотні терапевтичні ефекти, які спостерігалися у хронічних пацієнтів з гепатитом В, імунізованих лише галуном, можуть бути приписані запальним відповідям [40].

У відсутність ад'юванту алюмінію антигени поглиналися дендритними клітинами (DC) лімфатичного вузла-резидента, котрий набуває розчинного антигену через аферентні лімфатичні судини, тоді як після ін'єкції галуно, антиген був поглинутий, оброблений і презентований моноцитами запалення, котрі мігрували з очеревини, таким чином перетворюючись на запальні DC, котрі індуквали персистентні Th2 відповіді. Підсилюючі ефекти галуно на клітинний і гуморальний імунітет були повністю усунені, коли CD11c(+) моноцити і DC були умовно вичерпані при імунізації. DC-керовані відповіді були усунені у MyD88-дефіцитних мишей і після обробки сечовою кислотою, маючи на увазі індукцію сечової кислоти. Ці дані дають підстави вважати, що ад'ювант галуно є імуногенними шляхом використання «природного ад'юванту», запальних дендритних клітин через індукцію ендogenous сигналу загрози сечової кислоти [25].

Біоперсистенція галуно може бути пов'язана з його лізосом-дестабілізуючою дією, котра вірогідно обумовлена прямим кристалічно-вимушеним проривом фаголізосомальних мембран. Макрофаги, які безперервно приймають чужорідні часточки у свій цитозоль, ймовірно повторюватимуть, з мінливою міжособистісною ефективністю, спеціалізовану форму аутофагії (ксенофагії) до тих пір, поки вони розміщують чужорідні речовини. Успішне розділення часточок у подвійних мембранних аутофагосомах і подальше злиття з відновленими та реокисленими лізосомами буде піддавати галун лізосомальному кислому рН, єдиному фактору, котрий може солюбілізувати часточки галуно.

Мозкова транслокація часточок галуни пов'язана з механізмом Троянського коня, описаним раніше для інфекційних часточок (HIV, HCV), котрі підкоряються цитокіну CCL2 (C-C motif ligand 2 або MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), сигналізуючи великому запальному моноцитарному хемоатрактанту [33].

Таким чином, огляд негативних ефектів ад'ювантів алюмінію викликає побоювання щодо широкого їх використання у складі вакцин і для застосування в якості загальних імунних стимуляторів [8]. Можливо, майбутні ад'юванти, займаючи певні передбачувані рецептори, будуть використані для обходу TLR-сигналізуючого шляху, щоб уникнути загальних побічних ефектів ад'ювант-активованих TLRs, таких як локальне запалення і загальне нездужання через імунну відповідь на антиген усього організму [5].

Відносна нестача ресурсів і фондів для розвитку ад'ювантів лише підтримує монополію галуни. Щоб дати серйозний виклик верховенству ад'ювантів алюмінію, новий ад'ювант має подолати багато великих перешкод, забезпечувати потужне підсилення дії вакцини з максимумом толерантності і безпечності, бути не менш простим, стерпним, мати мінімальну ціну, що є серйозним викликом для багатьох претендентів у ад'юванти [3].

Література

- Esposito S. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background / S. Esposito, E. Prada, M. V. Mastroioli [et al.] // *Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 60 (2-3). – P. 366-375.
- Kool M. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant / M. Kool, K. Fierens, B. N. Lambrecht // *J. Med. Microbiol.* – 2012. – Vol. 61. – P. 927-934.
- Petrovsky N. Carbohydrate-based immune adjuvants / N. Petrovsky, P. D. Cooper // *Expert Rev. Vaccines.* – 2011. – Vol. 10(4). – P. 523-537.
- Gupta R. K. Aluminum compounds as vaccine adjuvants / R. K. Gupta // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1998. – Vol. 32(3). – P. 155-172.
- Israeli E. Adjuvants and autoimmunity / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // *Lupus.* – 2009. – Vol. 18(13). – P. 1217-1225.
- Gherardi R. K. Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome / R. K. Gherardi // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2003. – Vol. 159(2). – P. 162-164.
- Cain D. W. Disparate adjuvant properties among three formulations of "alum" / D. W. Cain, S. E. Sanders, M. M. Cunningham, G. Kelsoe // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31(4). – P. 653-660.
- Shaw C. A. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? / C. A. Shaw, D. Li, L. Tomljenovic // *Immunotherapy.* – 2014. – Vol. 6(10). – P. 1055-1071.
- Colafrancesco S. Sjögren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) / S. Colafrancesco, C. Perricone, R. Priori, G. Valesini, Y. Shoenfeld // *J. Autoimmun.* – 2014. – Vol. 51. – P. 10-16.
- Exley C. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome / C. Exley, L. Swarbrick, R. K. Gherardi, F. J. Authier // *Med. Hypotheses.* – 2009. – Vol. 72(2). – P. 135-139.
- Vera-Lastra O. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum / O. Vera-Lastra, G. Medina, P. Cruz-Dominguez Mdel [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 9(4). – P. 361-373.
- Perricone, C. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects / C. Perricone, S. Colafrancesco, R. D. Mazar [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 47. – P. 1-16.
- Shoenfeld Y. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants / Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin // *J. Autoimmun.* – 2011. – Vol. 36(1). – P. 4-8.
- Shaw C. A. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity / C. A. Shaw, L. Tomljenovic // *Immunol. Res.* – 2013. – Vol. 56(2-3). – P. 304-316.
- Shaw C. A. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration / C. A. Shaw, M. S. Petrik // *J. Inorg. Biochem.* – 2009. – Vol. 103(11). – P. 1555-1562.
- Rivas E. Macrophagic myofasciitis in childhood: a controversial entity / E. Rivas, M. Gómez-Arnáiz, J. R. Ricoy [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2005. – Vol. 33(5). – P. 350-356.
- Gherardi R. K. Biopersistence and systemic distribution of intramuscularly injected particles: what impact on long-term tolerability of alum adjuvants? / R. K. Gherardi, J. Cadusseau, F. J. Authier // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 2014. – Vol. 198(1). – P. 37-48.
- Israeli E. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 41(2). – P. 163-168.
- Ragunathan-Thangarajah N. Distinctive clinical features in arthralgic patients with and without aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis: an exploratory study / N. Ragunathan-Thangarajah, C. Le Beller, P. Boutouyrie [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 128. – P. 262-266.
- Passeri E. Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF) / E. Passeri, C. Villa, M. Couette [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2011. – Vol. 105(11). – P. 1457-1463.
- Rigolet M. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis / M. Rigolet, J. Aouizerate, M. Couette [et al.] // *Front Neurol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 230.
- Israeli E. The sick building syndrome as a part of the autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants / E. Israeli, A. Pardo // *Mod. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 21(3). – P. 235-239.
- Shaw C. A. Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long term neurological outcomes / C. A. Shaw, Y. Li, L. Tomljenovic // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 128. – P. 237-244.
- Ghimire T. R. Alum increases antigen uptake, reduces antigen degradation and sustains antigen presentation by DCs in vitro / T. R. Ghimire, R. A. Benson, P. Garside, J. M. Brewer // *Immunol. Lett.* – 2012. – Vol. 147(1-2). – P. 55-62.
- Kool M. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells / M. Kool, T. Soullie, M. van Nimwegen [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205(4). – P. 869-882.
- Ohlsson L. Aluminium based adjuvants and their effects on mitochondria and lysosomes of phagocytosing cells / L. Ohlsson, C. Exley, A. Darabi [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 128. – P. 229-236.
- Flach T. L. Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity / T. L. Flach, G. Ng, A. Hari [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17(4). – P. 479-487.
- Rimaniol A. C. Aluminum hydroxide adjuvant induces macrophage differentiation towards a specialized antigen-presenting cell type / A. C. Rimaniol, G. Gras, F. Verdier [et al.] // *Vaccine.* – 2004. – Vol. 22(23-24). – P. 3127-3135.
- Oleszycka E. Immunomodulatory properties of the vaccine adjuvant alum / E. Oleszycka, E. C. Lavelle // *Curr. Opin. Immunol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1-5.
- Marichal T. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity / T. Marichal, K. Ohata, D. Bedoret [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17(8). – P. 996-1002.
- Calabro S. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes / S. Calabro, M. Tortoli, B. C. [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29(9). – P. 1812-1823.
- Gherardi, R. K. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology / R. K. Gherardi, F. J. Authier // *Lupus.* – 2012. – Vol. 21(2). – P. 184-189.
- Gherardi R. K. Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines / R. K. Gherardi, H. Eidi, G. Crépeaux [et al.] // *Front Neurol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 4.
- Crépeaux G. Highly delayed systemic translocation of aluminum-based adjuvant in CD1 mice following intramuscular injections / G. Crépeaux, H. Eidi, M. O. David [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2015. – Vol. 152. – P. 199-205.
- Goto N. Histopathological studies of reactions in mice injected with aluminum-adsorbed tetanus toxoid / N. Goto, K. Akama // *Microbiol. Immunol.* – 1982. – Vol. 26(12). – P. 1121-1132.
- Mats A. N. Antivaccine misinformation about rate of adverse effects and toxicity of vaccines / A. N. Mats, A. V. Goldstein // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2010. – Vol. (2). – P. 111-118.
- Spreafico R. The controversial relationship between NLRP3, alum, danger signals and the next-generation adjuvants / R. Spreafico, P. Ricciardi-Castagnoli, A. Mortellaro // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40(3). – P. 638-642.

38. Aimanianda V. Novel cellular and molecular mechanisms of induction of immune responses by aluminum adjuvants / V. Aimanianda, J. Haensler, S. Lacroix-Desmazes [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 30(6). – P. 287-295.
39. Powell B. S. Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes / B. S. Powell, A. K. Andrianov, P. C. Fusco // *Clin. Exp. Vaccine Res.* – 2015. – Vol. 4(1). – P. 23-45.
40. Wang X. Y. Responses to multiple injections with alum alone compared to injections with alum adsorbed to proteins in mice / X. Y. Wang, X. Yao, Y. M. Wan [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2013. – Vol. 149(1-2). – P. 88-92.
41. Ligi D. Aluminum induced inflammatory and proteolytic alterations in human monocytic cell line / D. Ligi, M. Santi, L. Croce [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2015. – Vol. 152. – P. 190-198.

References

1. Esposito S. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background / S. Esposito, E. Prada, M. V. Mastroia [et al.] // *Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 60 (2-3). – P. 366-375.
2. Kool M. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant / M. Kool, K. Fierens, B. N. Lambrecht // *J. Med. Microbiol.* – 2012. – Vol. 61. – P. 927-934.
3. Petrovsky N. Carbohydrate-based immune adjuvants / N. Petrovsky, P. D. Cooper // *Expert Rev. Vaccines.* – 2011. – Vol. 10(4). – P. 523-537.
4. Gupta R. K. Aluminum compounds as vaccine adjuvants / R. K. Gupta // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1998. – Vol. 32(3). – P. 155-172.
5. Israeli E. Adjuvants and autoimmunity / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // *Lupus.* – 2009. – Vol. 18(13). – P. 1217-1225.
6. Gherardi R. K. Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome / R. K. Gherardi // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2003. – Vol. 159(2). – P. 162-164.
7. Cain D. W. Disparate adjuvant properties among three formulations of "alum" / D. W. Cain, S. E. Sanders, M. M. Cunningham, G. Kelsoe // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31(4). – P. 653-660.
8. Shaw C. A. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? / C. A. Shaw, D. Li, L. Tomljenovic // *Immunotherapy.* – 2014. – Vol. 6(10). – P. 1055-1071.
9. Colafrancesco S. Sjögren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) / S. Colafrancesco, C. Perricone, R. Priori, G. Valesini, Y. Shoenfeld // *J. Autoimmun.* – 2014. – Vol. 51. – P. 10-16.
10. Exley C. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome / C. Exley, L. Swarbrick, R. K. Gherardi, F. J. Authier // *Med. Hypotheses.* – 2009. – Vol. 72(2). – P. 135-139.
11. Vera-Lastra O. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum / O. Vera-Lastra, G. Medina, P. Cruz-Dominguez Mdel [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 9(4). – P. 361-373.
12. Perricone, C. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects / C. Perricone, S. Colafrancesco, R. D. Mazar [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 47. – P. 1-16.
13. Shoenfeld Y. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants / Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin // *J. Autoimmun.* – 2011. – Vol. 36(1). – P. 4-8.
14. Shaw C. A. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity / C. A. Shaw, L. Tomljenovic // *Immunol. Res.* – 2013. – Vol. 56(2-3). – P. 304-316.
15. Shaw C. A. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration / C. A. Shaw, M. S. Petrik // *J. Inorg. Biochem.* – 2009. – Vol. 103(11). – P. 1555-1562.
16. Rivas E. Macrophagic myofasciitis in childhood: a controversial entity / E. Rivas, M. Gómez-Arnáiz, J. R. Ricoy [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2005. – Vol. 33(5). – P. 350-356.
17. Gherardi R. K. Biopersistence and systemic distribution of intramuscularly injected particles: what impact on long-term tolerability of alum adjuvants? / R. K. Gherardi, J. Cadusseau, F. J. Authier // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 2014. – Vol. 198(1). – P. 37-48.
18. Israeli E. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 41(2). – P. 163-168.

19. Ragunathan-Thangarajah N. Distinctive clinical features in arthralgic patients with and without aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis: an exploratory study / N. Ragunathan-Thangarajah, C. Le Beller, P. Boutouyrie [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 128. – P. 262-266.
20. Passeri E. Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF) / E. Passeri, C. Villa, M. Couette [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2011. – Vol. 105(11). – P. 1457-1463.
21. Rigolet M. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis / M. Rigolet, J. Aouizerate, M. Couette [et al.] // *Front Neurol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 230.
22. Israeli E. The sick building syndrome as a part of the autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants / E. Israeli, A. Pardo // *Mod. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 21(3). – P. 235-239.
23. Shaw C. A. Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long term neurological outcomes / C. A. Shaw, Y. Li, L. Tomljenovic // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 128. – P. 237-244.
24. Ghimire T. R. Alum increases antigen uptake, reduces antigen degradation and sustains antigen presentation by DCs in vitro / T. R. Ghimire, R. A. Benson, P. Garside, J. M. Brewer // *Immunol. Lett.* – 2012. – Vol. 147(1-2). – P. 55-62.
25. Kool M. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells / M. Kool, T. Soullie, M. van Nimwegen [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205(4). – P. 869-882.
26. Ohlsson L. Aluminium based adjuvants and their effects on mitochondria and lysosomes of phagocytosing cells / L. Ohlsson, C. Exley, A. Darabi [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 128. – P. 229-236.
27. Flach T. L. Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity / T. L. Flach, G. Ng, A. Hari [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17(4). – P. 479-487.
28. Rimaniol A. C. Aluminum hydroxide adjuvant induces macrophage differentiation towards a specialized antigen-presenting cell type / A. C. Rimaniol, G. Gras, F. Verdier [et al.] // *Vaccine.* – 2004. – Vol. 22(23-24). – P. 3127-3135.
29. Oleszycka E. Immunomodulatory properties of the vaccine adjuvant alum / E. Oleszycka, E. C. Lavelle // *Curr. Opin. Immunol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1-5.
30. Marichal T. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity / T. Marichal, K. Ohata, D. Bedoret [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17(8). – P. 996-1002.
31. Calabro S. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes / S. Calabro, M. Tortoli, B. C. [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29(9). – P. 1812-1823.
32. Gherardi, R. K. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology / R. K. Gherardi, F. J. Authier // *Lupus.* – 2012. – Vol. 21(2). – P. 184-189.
33. Gherardi R. K. Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines / R. K. Gherardi, H. Eidi, G. Crépeaux [et al.] // *Front Neurol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 4.
34. Crépeaux G. Highly delayed systemic translocation of aluminum-based adjuvant in CD1 mice following intramuscular injections / G. Crépeaux, H. Eidi, M. O. David [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2015. – Vol. 152. – P. 199-205.
35. Goto N. Histopathological studies of reactions in mice injected with aluminum-adsorbed tetanus toxoid / N. Goto, K. Akama // *Microbiol. Immunol.* – 1982. – Vol. 26(12). – P. 1121-1132.
36. Mats A. N. Antivaccine misinformation about rate of adverse effects and toxicity of vaccines / A. N. Mats, A. V. Goldshtein // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2010. – Vol. (2). – P. 111-118.
37. Spreafico R. The controversial relationship between NLRP3, alum, danger signals and the next-generation adjuvants / R. Spreafico, P. Ricciardi-Castagnoli, A. Mortellaro // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40(3). – P. 638-642.
38. Aimanianda V. Novel cellular and molecular mechanisms of induction of immune responses by aluminum adjuvants / V. Aimanianda, J. Haensler, S. Lacroix-Desmazes [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 30(6). – P. 287-295.
39. Powell B. S. Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes / B. S. Powell, A. K. Andrianov, P. C. Fusco // *Clin. Exp. Vaccine Res.* – 2015. – Vol. 4(1). – P. 23-45.
40. Wang X. Y. Responses to multiple injections with alum alone compared to injections with alum adsorbed to proteins in mice / X. Y. Wang, X. Yao, Y. M. Wan [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2013. – Vol. 149(1-2). – P. 88-92.
41. Ligi D. Aluminum induced inflammatory and proteolytic alterations in human monocytic cell line / D. Ligi, M. Santi, L. Croce [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2015. – Vol. 152. – P. 190-198.

Реферат

НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ АДЬЮВАНТАМИ ВАКЦИН

Елисеева И.В., Бабич Е.М., Белозерский В.И., Ждамарова Л.А., Колпак С.А.

Ключевые слова: вакцины, адьюванты, соли алюминия, механизм действия, негативные эффекты, синдром ASIA.

Обзорная статья посвящена современному взгляду на механизмы адьювантности и эффекты адьювантов вакцин на здоровье человека, в опытах *in vitro* и на животных моделях. Охарактеризован синдром ASIA, к которому относятся синдром Войны в Морском Заливе (GWS), синдром макрофагального миофасцита (MMF), силиконозис и послевакцинальные феномены. Рассмотрены другие патологические состояния, которые связывают с возможным действием адьювантов, а именно: Sick Building Syndrome (SBS), синдром Sjogren's (SjS), неврологические дефициты подобные болезни Альцгеймера, расстройства спектра аутизма. По результатам экспериментов прослежены этапы биоперсистенции и транслокации наночастиц алюминия в организме. Показаны преимущества наиболее распространенных и старейших адьювантов – солей алюминия и их недостатки как иммуномодуляторов. Обзор негативных эффектов адьювантов алюминия вызывает опасения относительно широкого их использования в составе вакцин.

Summary

NEGATIVE EFFECTS INDUCED BY VACCINE ADJUVANTS

Yelyseieva I. V., Babych Ye. M., Zhdamarova L. A., Belozerskiy V. I., Kolpak S. A.

Key words: vaccines, adjuvants, aluminium salts, mechanisms of action, negative effects, ASIA syndrome.

The review article is devoted to modern view on mechanisms of adjuvanticity and effects of vaccine adjuvants upon human health, *in vitro* experiments and laboratory animals models. The syndrome of ASIA which includes a Gulf War Syndrome (GWS), a syndrome of macrophagic myofasciitis (MMF), siliconosis, and post-vaccination phenomena are thoroughly described. Other pathological states associated with possible effect of adjuvants are also considered, they are Sick Building Syndrome (SBS), Sjogren's syndrome (SjS), neurological deficient condition resembling Alzheimer's disease, autism spectrum disorder. The results of the experiments enabled us to reveal the stages of biopersistence and translocation of aluminium nanoparticles in the body. Advantages of the most widespread and oldest adjuvants as aluminium salts as well as their shortcomings as immunomodulators are presented. Reviewing adverse reactions produced by adjuvants of aluminum causes concern about their wide use as a component of vaccines.

УДК: 616:34 – 008 – 053.2 – 092 – 085

Кравченко Т.Ю., Копійка Г.К., Горностаєва Н.Ю., Лосєва К.О., Годлевська Т.Л.

СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ: ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА НАПРЯМКИ ТЕРАПІЇ

Одеський національний медичний університет

В статті розглянуті етіопатогенетичні аспекти синдрому подразненого кишечника у дітей. Відповідно сучасній концепції, СПК розглядається як біопсихологічне захворювання, у розвитку якого важливу роль відіграє взаємозв'язок психологічних факторів, вегетативних дисфункцій з моторними та секреторними порушеннями різних відділів кишечника. Проаналізовані питання сучасної діагностики, клінічні прояви та підходи до терапії з урахуванням основних патогенетичних механізмів розвитку хвороби. При розробці лікувальних програм необхідно враховувати індивідуальність кожної дитини, поряд із диференційованим підходом до призначення лікарських препаратів відповідно до варіанту СПК, а також дотримуватись необхідних строків лікування, що дозволить досягти більш швидкого позитивного ефекту.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, функціональна патологія кишечника, діти, біопсихологічне захворювання.

Актуальність функціональної патології кишечника (ФПК) у структурі гастроентерологічних захворювань визначається її достатньо високою розповсюдженістю у дитячому віці. Зростання кількості функціональних порушень пояснюється з одного боку збільшенням кількості факторів ризику у формуванні даної патології, з другого – розвитком медичних знань в галузі патогенетичних аспектів, а також застосуванням нових методів та алгоритмів діагностики і лікування на ранніх стадіях розвитку процесу [1,8,20].

Розповсюдженість ФПК дуже варіабельна та складає за різними джерелами від 9 до 48% [12].

Варіабельність епідеміологічних даних багато в чому залежить від соціального, економічного, культурного статусу країни. Більш часто по допомогу з приводу ФПК звертаються у розвинутих країнах, що пояснюється високим соціально – культурним рівнем населення, а також достатнім рівнем розвитку медицини. Також функціональна патологія може приховуватись під масками інших захворювань. Пацієнти, особливо у дебюті хвороби, часто звертаються за допомогою до непрофільних спеціалістів (хірурги, ендокринологи, гінекологи).

У структурі ФПК одне з провідних місць за-

ймає синдром подразненого кишечника (СПК). Поступове становлення функцій усіх органів та систем дитини у постнатальному періоді онтогенезу, включаючи травневий апарат, повільне формування функцій з боку регуляторних систем організму сприяє розвитку функціональних порушень у дитячому віці. СПК досі залишається недостатньо вивченим захворюванням [2,3,19]. Погіршення якості життя пацієнтів з СПК часто можна порівняти з подібним станом при тяжких органічних захворюваннях. Одним із важливих питань педіатрії залишається уточнення його епідеміологічних показників, продовження вивчення патогенетичних аспектів та у відповідності з цим пошук нових напрямків у діагностиці та лікуванні.

Епідеміологічні дослідження серед дитячого населення у США показали, що ознаки СПК мають 6% молодших та 14% старших школярів [29], в Італії 13,9% дітей у віці до 12 років мали симптоми СПК, а у Китаї – 13,3% [30]. За даними епідеміологічних досліджень в Україні, на ознаки, що характерні для СПК, скаржаться біля 14% учнів середньої школи та більше 50% дітей з рецидивуючим абдомінальним больовим синдромом. У ранньому віці встановити діагноз буває досить важко. Труднощі виникають зазвичай тому, що дитина не завжди чітко може деталізувати ознаки захворювання. Це може бути однією з причин того, що реальна розповсюдженість СПК значно вище тієї, про яку свідчать епідеміологічні дані.

Синдром подразненого кишечника, згідно Римським критеріям III, визначається як функціональний кишковий розлад, при якому абдомінальний біль або дискомфорт у животі зменшується після дефекації, та пов'язаний зі зміною частоти і консистенції стільця, виникає не менш ніж 3 дні на місяць протягом останніх 3 місяців при загальній тривалості скарг не менш ніж 6 місяців [27].

До появи поняття СПК для визначення його симптомів застосовувались самі різні назви, серед яких були дискінезія товстої кишки, нервова діарея, невроз кишечника, слизова колька, спастичний коліт та ін. Проблема відсутності єдиної термінології негативно впливала на розуміння патогенезу патологічного процесу та, відповідно, відмічались труднощі у виборі та обґрунтуванні лікувальної тактики.

Сам термін «синдром подразненого кишечника» був вперше застосований у 1950 році [25], а діагноз у 1993 році був офіційно введений у МКХХ ВООЗ та класифікований під рубрикою K58. Таким чином, на сьогодні СПК має самостійний рубрикативний шифр, тобто володіє усіма необхідними ознаками та критеріями самостійної нозологічної одиниці.

Питання про причини виникнення СПК є дискусійним до тепер, тому захворювання вважається поліетіологічним. Відповідно сучасній концепції, СПК розглядається як біопсихологічне

захворювання, у розвитку якого важливу роль відіграє взаємозв'язок психологічних факторів, вегетативних дисфункцій з моторними та секреторними порушеннями різних відділів кишечника [11,12,13,18].

Серед етіологічних факторів найбільш значущими є: обтяжена спадковість, підвищена чутливість товстої кишки до розтягування, ферментативна недостатність, розлади ендокринної системи кишечника.

Окремо розглядається постінфекційна форма захворювання. Стійке нейроімунне пошкодження, яке розвивається після перенесених інфекційних захворювань кишечника, може слугувати можливою причиною формування сенсорно-моторної дисфункції. Важливе значення набувають перенесені кишкові інфекції в анамнезі, особливо у дітей з СПК із діареєю. Найбільш частими попередниками, за даними літератури, вважаються ротавірусна інфекція та сальмонельоз [21,35,36].

Загальновизнана роль психогенних дезадаптацій, вісцеральної гіперчутливості та порушень моторики кишечника у виникненні СПК [8,10]. Тобто, це захворювання є біопсихосоціальним розладом. Доведена пряма залежність виникнення СПК від наявності стресових ситуацій у житті дитини. При цьому психотравмуюча ситуація може бути перенесена задовго до початку розвитку захворювання, за декілька тижнів або місяців, та навіть мати персистуючий характер [11,13,15]. Стан центральної нервової системи (ЦНС) може відігравати першочергову роль у виникненні та прогресуванні СПК. Часто у хворих відмічаються супутні функціональні вегетативні порушення, афективні та тривожні, депресивні та іпохондричні розлади [9]. Преморбідним фоном для розвитку СПК є наявність надзвичайних для особистості дитини емоцій, які викликають перенапругу нервової системи та порушення їх реалізації у вигляді психологічного або фізичного відображення переживань. Вважається, що СПК в багатьох випадках є своєрідною формою неврозу, при якому провідними клінічними симптомами стають кишкові розлади. Дебют СПК або його загострення часто буває пов'язаний зі стресовою дією на дитину та зміною стереотипу життя. Предикторами розвитку СПК можуть слугувати наступні психотравмуючі ситуації: страх не відповідати очікуванням оточуючих, порушення взаємовідношень з однолітками, вчителями, особисті конфлікти з батьками або негативні відношення між батьками у родині. У меншій мірі, однак, також вагомими вважається зміна способу життя дитини: початок відвідування дитячого колективу (садок, школа). Надмірні навантаження на незміцнілий у фізичному та психологічному плані дитячий організм (навчальні гуртки, додаткові заняття та ін.), а також безпосередньо пов'язане з цим порушення режиму дня (їжа в сухом'ятку, тривалі перерви між їжею, малорухливий, сидячий спосіб життя) мо-

жуть при поєднаному впливі призвести до розвитку патологічного процесу у ШКТ [23,24,37,38]. Характерною преморбідною особливістю хворих з СПК є симптоматична лабільність. Короткочасні зміни частоти стулу, відчуття стиснення, розпирання, урчання в животі, що виникають на фоні емоційно значущої події (екзамени у школі, зміна колективу, урочиста подія та ін.) та безслідно проходить після припинення дії стресового фактору.

На безпосередню участь ЦНС у патогенезі СПК також вказують наступні фактори: чітка відповідь на лікарські засоби центральної дії, а також психотерапевтичні методи лікування, які застосовуються при лікуванні СПК, відсутність симптомів під час сну, коли активність ЦНС мінімальна, часто наявність поєднаної патології з іншими функціональними розладами, у розвитку яких приймає участь ЦНС [6,22].

Наявність генетичної схильності у поєднанні з впливом сенсibiliзуючого фактора можуть сприяти формуванню тривалої слідової пам'яті про біль у деяких пацієнтів [15]. У подальшому звичайні за стилем подразники можуть викликати агравовану больову реакцію, що відповідає впливу стресорного сенсibiliзуючого фактора.

Значно впливає на розвиток СПК серотонінергічна система. Одним із основних медіаторів ЦНС є серотонін, який має властивості гормону та нейротрансмітеру. Серотонінергічна система мозку приймає участь у регулюванні загального рівня активності ЦНС, рухової активності, сну, пам'яті та в значній мірі визначає емоційну поведінку людини [17].

Не дивлячись на значну різноманітність серотонінових рецепторів, у серотонінергічній системі головного мозку та шлунково-кишкового тракту (ШКТ) визначаються подібні рецепторні типи. Тривала наявність феномену вісцеральної гіперчутливості у поєднанні з підвищеною активністю серотонінергічної системи ЦНС може призводити до модифікації емоційної поведінки, психологічного статусу пацієнтів з СПК, розвитку у них депресивних станів.

Важлива роль у розвитку СПК відводиться гострим та хронічним порушенням мікробного біоценозу товстого кишечника. Так, кишкові інфекції, тривала антибіотикотерапія, порушення режиму та характеру харчування можуть призвести до розвитку кишкового дисбіозу. Стійкі нейроімунні порушення, що виникають внаслідок інфекційних захворювань кишечника, можуть призводити до формування сенсомоторних дисфункцій, які обумовлюють симптоми СПК. У той же час, вагомі порушення кишкової мікрофлори часто виникають на тлі або супроводжують СПК [7,16,26,33,39]. Дотепер залишається дискусійним питання щодо первинності мікробіотичних порушень товстого кишечника, які призводять до розвитку СПК. Судячи з багатьох позицій, кишковий дисбіоз може сприяти формуванню СПК у поєднанні з іншими факторами. Зміна

вегетативного статусу, моторики товстого кишечника у поєднанні зі змінами хімічного складу хімусу, лабільністю імунних систем при СПК будуть, у свою чергу, сприяти порушенню кількості та якості складу кишкової флори та її метаболізму.

Основними продуктами метаболізму кишкової флори є коротколанцюгові жирні кислоти. Збільшення їх концентрації під впливом анаеробної флори сприяє звільненню серотоніну. Підвищений вміст серотоніну підсилює кишкову моторику, секрецію слизу, провокує больову імпульсацію. При дисбіозі кишечника порушується процес інактивації ферментними системами мікрофлори біологічно активних речовин, гістаміну та серотоніну. Гіперпродукція серотоніну та гістаміну бактеріями товстого кишечника призводить до утворення надлишкової кількості токсичних речовин, підсиленню моторної активності, зміні вегетативного тону, що підсилює симптоми СПК. В умовах зміни мікробного метаболізму у кишечнику відмічається підвищене виділення з фекаліями лізоциму, який має антигістамінні властивості, зниження продукції гістідази порушеною слизовою оболонкою кишечника, що також призводить до підвищення концентрації гістаміну у крові, розвитку сенсibiliзації до умовно – патогенної флори.

Моторика шлунково-кишкового тракту забезпечується двома типами рухової активності: сегментарними та перистальтичними скороченнями [2]. При СПК спостерігаються зміни як сегментарної, так і перистальтичної рухової активності у різних поєднаннях. У той же час при СПК спостерігається підвищення активності механорецепторів, які сприймають розтягнення та скорочення м'язів кишечника, участь кальційзалежних пептидних рецепторів спинного мозку, що приймають участь у реалізації феномену вісцеральної гіперчутливості, у передачі больової імпульсації [2, 8, 10]. Однак, слід зауважити, що моторні порушення при СПК не є строго специфічними та можуть спостерігатися вторинно при більшості органної патології кишечника. Порушення моторики, вочевидь, є універсальною реакцією нервово-м'язового апарату на дію тих чи інших етіологічних факторів, наприклад, перенесену кишкову інфекцію, деякі компоненти їжі, недостатність харчових волокон у раціоні, гіподинамію, пригнічення поклику до дефекації.

Вміст Са у сировотці опосередковано відображає внутрішньоклітинний вміст електролітів, що складають єдину динамічну систему. Зміна їх концентрації може призводити до порушення проникливості клітинних мембран, зміни поляризації аксональних синапсів, викликає стан гіперзбудливості нейронів. Таким чином, участь Са в ініціації м'язового скорочення та розслаблення, регуляції кишкової моторики та передачі нервового імпульсу може впливати на розвиток СПК.

Одним із факторів, що регулюють фізіологічні процеси травлення, є ферментативна забезпе-

ченість шлунково-кишкового тракту. Зміна рівня ферментів є одним із маркерів морфофункціонального стану органів ШКТ. Ферменти ШКТ, зокрема амілаза, починає синтезуватися вже у ротовій порожнині, що багато в чому визначає стан всмоктування у кишечнику. Загальна амілолітична активність сироватки крові складається із 60% амілази слини та 40% панкреатичної амілази (ПАМ). Зміна активності ферментів внаслідок кишкового дисбіозу може сприяти розвитку вісцеральної гіперчутливості, дискоординації моторики ШКТ, що знижує захисні властивості слизової оболонки та може проявлятися мінімальними змінами на клітинному рівні та клінічно відповідати симптомокомплексу подразненого кишечника [12,18].

Гістоморфологічні дослідження біопсійного матеріалу при СПК поряд із нормальною структурою виявляють мінімальні зміни слизової оболонки товстої кишки (СОТК): незначний набряк слизової, збільшення діаметру капілярів, скорочення та розширення крипт, підвищений вміст в них слизу, невелике збільшення бокаловидних клітин та незначна клітинна інфільтрація. Не дивлячись на те, що обов'язковим критерієм постановки діагнозу СПК є відсутність морфологічного субстрату з боку кишечника, при прогресуванні дисбіотичних процесів у слизовій оболонці простежуються морфологічні зміни епітелію [24, 26]. Можливо, це свідчить про включення імунних механізмів у патогенез захворювання, сприяє формуванню рефрактерних до медикаментозної терапії клінічних типів СПК.

Абдомінальний біль є обов'язковим симптомом СПК та має широкий діапазон інтенсивності: від легкого дискомфорту та ниючого болю до значного, постійного, переймоподібного болю та навіть нестерпного гострого болю, який імітує клінічну картину кишкової кольки. При цьому часто біль носить неспецифічний характер та спастичний біль поєднується із розлитим, ниючим, розпираючим, пекельним болем. Частіше біль локалізується у нижній частині живота, в лівій клубовій ділянці. У той же час, у більшості хворих біль носить поєднаний, непостійний, мігруючий характер з розповсюдженням болю по ходу товстого кишечника. Біль відмічається у період активного неспання та не турбує вночі. Біль, як правило, підсилюється перед актом дефекації, супроводжується підсиленням перистальтики кишечника, імперативними покликами до дефекації або, навпаки, зменшенням частоти стулу та має властивість зменшуватись після звільнення кишечника. Характерними є синдроми «печінкового та селезінкового кутів», які пов'язані з розтягненням стінки кишечника газом, біль у правому та лівому підребер'ї, що має ірадіацію та зменшується після відходження газів. Абдомінальний біль та/або дискомфорт відрізняються тривалим перебігом, схильністю до рецидування, часто низькою ефективністю симптоматичної терапії. Часто симптоматика болю у животі за-

лежить від прийому їжі. Характер їжі може впливати на появу больового синдрому: найбільш часто свіжі овочі та фрукти, кава, молоко, газувана мінеральна вода можуть викликати загострення симптомів захворювання, що змушує хворих на СПК дотримуватись індивідуальної дієти та іноді при надмірному харчовому обмеженні може призводити до зниження маси тіла [2,14,24].

Підвищення скорочувальної активності м'язового шару стінки кишечника є однією з основних причин болю в животі у пацієнтів із СПК, що пов'язано з вісцеральною гіперчутливістю рецепторного апарату, яка проявляється зниженням порогу чутливості рецепторного апарату кишки, більш інтенсивним сприйняттям болю, больовою відповіддю на дію звичайних імпульсів. Вважається, що причина зниженого порогу чутливості знаходиться головним чином у психоемоційних особливостях хворого. Психіка та функція ШКТ тісно пов'язані між собою. Кора головного мозку може істотно активувати або гальмувати ряд процесів, а деякі фізіологічні акти (мозкова фаза травлення, рефлексорна блювота, акт дефекації) виконуються при її безпосередній участі. Інтенсивність стимулів може бути збільшена або зменшена на спинальному рівні в залежності від активуючих або гальмівних впливів головного мозку. Подібне збільшення інтенсивності стимулів часто спостерігається у хворих на СПК. Підвищення чутливості призводить до того, що фізіологічні процеси у нормі не відчуються людиною, при вісцеральній гіперсенситивності стають доступними для відчуття. У ряді випадків ці відчуття носять виражений больовий характер [5,6].

Діагностика СПК. Діагноз СПК не є легким. Попередній діагноз повинен враховувати критерії, закріплені Римським консенсусом III, а також обов'язково мають бути відсутні так звані симптоми «тривоги», або «красних прапорців». Серед цих симптомів перед усім звертають увагу на немотивовану втрату маси тіла, наявність симптоматики в нічний час, перевагу постійного інтенсивного болю у животі як провідного, а іноді і єдиного симптому ураження шлунково-кишкового тракту, температурну реакцію, збільшення паренхіматозних органів, лейкоцитоз, анемію, збільшення ШОЕ, домішок крові у калі. Наявність хоча б одного з перелічених симптомів «тривоги» робить діагноз СПК досить сумнівним. Верифікацію захворювання слід складати на підставі поєднаної оцінки клінічних та параклінічних досліджень [6].

Таким чином, згідно «Римським критеріям III», діагностичними критеріями СПК є: рецидивуючий біль у животі або дискомфорт як найменше 3 дні у місяць за останні 3 місяці, пов'язаний з двома або більше з нижчеперерахованих ознак: поліпшення стану після дефекації; початок, пов'язаний зі зміною частоти стулу; початок, пов'язаний зі зміною форми стільця.

Додатковими симптомами є: патологічна частота стулу (менш ніж 3 рази за тиждень або більш ніж 3 рази за добу); патологічна форма стільця (комкуватий/твердий стілець або рідкий/водянистий стілець); нутужування при дефекації; імперативний поклик або відчуття неповного випорожнення, виділення слизу та здуття.

При цьому, вказані критерії присутні протягом останніх 3 місяців з початком симптомів не менш ніж за 6 місяців до того.

Після встановлення діагнозу СПК, в подальшому необхідно правильно класифікувати пацієнта за симптомом, який переважає. Це необхідно для того, щоб обрати вірний напрямок у тактиці лікування. Труднощі, які при цьому виникають, практикуючим лікарям запропоновано вирішувати із застосуванням Бристольської шкали форми калу. Запропонований наступний розподіл СПК (IBS) за формою калу, що переважає:

- 1) СПК із переважанням закрепа (IBS-C);
- 2) СПК із переважанням діареї (IBS-D);
- 3) змішаний СПК (IBS-M);
- 4) некласифікований СПК.

При цьому, для кожного із варіантів у «Римських критеріях III» передбачені мінімальні та максимальні варіанти зустрічальності нетипового характеру калових мас, урахування яких проводиться без застосування протидіарейних або проносних засобів. Приймаючи до уваги, що ця класифікація – шлях до уніфікованого опису та розуміння хворих, у яких дефекація часто змінюється протягом часу (закріп змінюється проносом та навпаки), експертами робочої групи для таких випадків був запропонований термін «СПК, що перемижується» (IBS-A).

На сучасному етапі відокремлюють ще одну форму СПК. Це постінфекційний СПК (PI-IBS), який розвивається після перенесених гострих кишкових інфекцій. До цієї форми захворювання, не дивлячись на її відсутність у «Римському консенсусі III», привертано велику увагу спеціалістів та дослідників. Даний стан був описаний більш ніж півстоліття тому та, за даними сучасних авторів, у 7 – 33% пацієнтів, що перенесли кишкові інфекції у період від 3 – 4 міс. до 6 років, розвивається картина СПК [10,35].

Вітчизняні вчені запропонували критерії даної форми СПК (PI-IBS), які включають в себе:

- відповідність діагнозу «Римським критеріям»;
- згадка в анамнезі про перенесені кишкові інфекції, які передували розвитку СПК;
- виявлення маркерів ГЛІ у біосубстратах від хворого;
- порушення мікрофлори у бактеріологічних дослідженнях калу;
- надлишкове бактеріальне зростання у тонкому кишечнику;
- зміна мукозної мікрофлори слизової оболонки тонкої кишки;
- позитивний ефект від лікування антисептиками та пробіотиками.

При цьому слід відзначити, що не менше ніж 10% пацієнтів з СПК пов'язують захворювання з перенесеною інфекцією [35]. Вважається, що даний факт вкрай важливий у педіатричній практиці. Пов'язано це з особливостями дитячого віку та високою питомою вагою кишкових інфекцій у дітей.

Відносно лабораторно – інструментальних методів діагностики СПК на сьогодні раціонально притримуватись наступного алгоритму [6].

Скринінгові тести: загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові (амінотрансферази, білірубін, загальний білок, протеїнограма, натрій, калій, С – реактивний білок), гормони щитовидної залози, антигліадинові АТ, кал на приховану кров.

Розширене обстеження: кал на яйця глистів, бактеріологічне дослідження калу, сечовина, креатинін, водневий дихальний тест, ректосигмоїдоскопія, колоноскопія.

При вирішенні питання про призначення діагностичного мінімуму кожному конкретному хворому необхідно враховувати наступні положення: якщо імовірність СПК до проведення додаткових досліджень невелика, то обстеження повинно бути більш розширеним; якщо імовірність СПК до проведення додаткових досліджень висока, то можна обмежитись скринінговими тестами, але бажано використовувати методи візуалізації товстої кишки.

Враховуючи високий рівень психопатологічних розладів у хворих з СПК доцільно доповнювати діагностичні обстеження застосуванням методик дослідження вегетативного статусу (адаптовані для дітей психологічні опитувальники та тести, кардіоінтервалографія) для встановлення коректного психосоматичного діагнозу з наступним включенням у комплексну терапію психотропних препаратів та/або психокорегуючих програм [5,9,11].

Диференційна діагностика проводиться з цілою низкою патологічних функціональних станів та органічних захворювань. При цьому слід пам'ятати, що з багатьма функціональними захворюваннями кишечника СПК має так звані симптоми «перехресту».

Перелік найбільш важливих у плані виключення станів та захворювань: анемія, запальні захворювання кишечника, патологія печінки, нирок, патологія щитовидної залози, целіакія, онкологічна патологія кишечника, кишкова інфекція, непереносимість лактози, надлишкове бактеріальне зростання у тонкому кишечнику, патологія аноректальної зони.

Лікування хворого СПК повинно бути строго диференційовано з урахуванням клінічного варіанту. Також важливим є індивідуалізований підхід у відповідності з особистими властивостями дитини.

Важливо враховувати, що СПК відрізняється переважанням психосоматичних механізмів та проявів, тому роль лікаря особливо важлива [6].

Одним із основних питань є психосоціальна адаптація. Лікар повинен інформувати хвору дитину та її батьків щодо суті захворювання, прогнозу, що в подальшому буде сприяти ефективності терапевтичної програми. Дуже доцільна раціональна організація гігієно-дієтичного режиму, який включає в себе елементи психотерапії, створення психологічного мікроклімату в родині та школі, прогулянки, водні процедури, заняття ЛФК, тренування навичок щоденної регулярної дефекації.

Рекомендації щодо харчування дають з урахуванням домінуючих клінічних симптомів. При схильності до діареї обмежують потрапляння з їжею грубих харчових волокон, викреслюють із раціону фруктозу, каву та газовані напої. При метеоризмі рекомендується уникати вживання продуктів, що підвищують газоутворення у кишечнику. При закрепках зазвичай призначають дієту з високим вмістом харчових волокон. Згідно останнім європейським рекомендаціям харчові обмеження можуть встановлюватися індивідуально та відносно самостійно батьками дитини з урахуванням даних харчового щоденника та щоденника динаміки симптомів [3].

Для медикаментозного лікування запропоновано багато груп препаратів, але жодна з них, на жаль, не є універсальною та не попереджує виникнення рецидивів симптоматики [4,18,34,37,38]. Однак, цей несприятливий момент стимулює до пошуку нових підходів у терапії.

Стандартного лікування не існує. Це пов'язано із гетерогенністю СПК. Будь яка медикаментозна терапія завжди має пробний характер. На протязі лікування необхідно ретельно відслідковувати динаміку симптомів. Якщо ефект від препарату, що використовується в лікуванні, відсутній на протязі 3 місяців від початку терапії, то цей препарат необхідно відмінити [22,31,33].

Європейські протоколи признають ефективним симптомоорієнтоване медикаментозне лікування у відповідності до типу СПК. Рекомендують використовувати спазмолітики, симетикон, фітопрепарати [26,27].

На сьогодні немає даних про ефективну дію антибіотиків при СПК.

Пробіотики можна призначати при будь якій формі СПК [16,32,38]. При цьому вибір препарату зазвичай залежить від форми захворювання. Доведена ефективність біфідо-, лактобактерій та сахароміцет у лікуванні СПК, однак з урахуванням різноманіття видів та штамів цих мікроорганізмів, необхідно строго індивідуалізувати їх призначення. На сьогодні це питання вивчається багатьма дослідниками [4,7,16,]. Мікроорганізми мають властивість прикріплюватися до адгезивних рецепторів кишечника та зберігатися у кишечнику у живому вигляді до 7–10 днів. Біфідум та лактобактерії відносяться до слабких продуцентів газів та здатні зменшити прояви метеоризму. Вони також здатні інгібувати ряд патогенних мікроорганізмів, за рахунок пригнічення їх адгезії

до ентероцитів, феномену колонізаційної резистентності. Доведена здатність лактобактерій активувати імунну систему. Згідно даним ВООЗ, лактобактерії володіють «неперевершеним рекордом безпечного вживання», тому тривалість такої терапії не лімітована [16].

Для ліквідації больового синдрому незалежно від його підтипу найбільш ефективними лікарськими засобами є ті, що мають спазмолітичну активність (пінаверія бромід, мебеверін, дротаверін, папаверін, гіосцина бутілбромід та ін.). Ці засоби діють на головний, кінцевий, механізм виникнення болю при СПК – спазм гладкої мускулатури, та їх успіх у випадку правильності діагнозу практично гарантований. На сьогодні в клінічній практиці препаратами вибору для лікування болю при СПК усіх підтипів є міотропні спазмолітики, які селективно діють на гладку мускулатуру кишечника, позбавлені побічної дії холінолітиків та системної вазоактивної дії неселективних спазмолітиків.

При СПК із переважанням діареї застосовуються такі препарати як лопераміда гідрохлорид, сорбенти, пробіотики.

При СПК із переважанням закрепів застосовуються проносні наступних груп:

- проносні, що збільшують об'єм калових мас;
- осмотичні проносні;
- проносні, які стимулюють моторику кишечника.

Резистентний перебіг СПК, як правило, буває пов'язаний з психопатологічними розладами, що потребує рішення питання про включення у комплекс лікувальних заходів психофармакологічних препаратів, які не тільки знижують у таких пацієнтів рівень тривоги, але й здатні зменшувати у них вираженість кишкових розладів. Поліморфізм психічних розладів визначає показання до застосування усіх основних класів психотропних засобів. Із психотерапевтичних методик перевага зазвичай надається поведінковій терапії.

Висновки

Таким чином, в наступний час СПК розглядається як біопсихологічне захворювання із генетичною схильністю, розладами взаємодії у системі «головний мозок - кишечник» з порушенням вегетативного та гормонального балансу, що проявляється змінами кишкової моторики та секреції, вісцеральною гіпералгезією.

Досягнення максимально довірливого контакту із хворою дитиною та її батьками, урахування індивідуальної реакції у кожному конкретному випадку, поряд із диференційованим підходом до призначення лікарських препаратів з урахуванням варіантів СПК, дотриманням необхідних строків лікування дозволяє досягти більш швидкого позитивного ефекту.

Література

1. Белоусов Ю.В. Синдром раздраженного кишечника у детей – диагноз исключения или диагноз компромисса? / Ю.В.Белоусов. // Здоровье ребенка. – 2008. - №6(15). – С. 33 – 39.
2. Белоусов Ю.В. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей. / Ю.В. Белоусов, О.Ю. Белоусова — Харьков: Инжэк, 2005. — 252 с.
3. Синдром подразненої кишки: Навч.посібн. / [В.І. Вдовиченко, О.П. Корнійчук, М.А. Бичков та ін.] — Львів: Сполом, 2014. — 106с.
4. Грачева Н.М. Хилак - форте в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза кишечника / Н.М.Грачева, Н.И. Леонтьева, И.Т. Щербаков, О.С. Партин // Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Приложение). — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 18-21.
5. Гамал А. Е. Клинико – функциональная характеристика детей с различными вариантами синдрома раздраженного кишечника : дис. канд. мед. наук : 14.01.08 / Гамал Али Елдин Мансур – Москва, 2012. – 110 с.
6. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. и др. Синдром раздраженного кишечника: алгоритмы диагностики и лечения // Сучасна гастроентерологія. – 2014. - №1(75). – С. 149 – 159.
7. Григорьев А.В. Желудочно-кишечный тракт как среда обитания бактерий. Раздел 1. Морфология желудочно-кишечного бактериального биотопа. — Москва; Киев, 2004. — 95 с.
8. Дзяк Г.В. Функції захворювання кишечника. / Г.В. Дзяк, В.І. Залевський, Ю.М. Степанов — Днепропетровск: ПП «Ліра ЛТД», 2004. — 200 с.
9. Дорофеева Г.Д. Особенности вегетативного статуса, уровней серотонина и гистамина у детей с синдромом раздраженного кишечника / Г.Д. Дорофеева, Л.С. Бондарь, Али Нджм Нофаль // Український медичний альманах. — 2001. — Т. 4, № 3. — С. 59-62.
10. Жуков Н.А. и соавт. Современные представления о патогенезе синдрома раздраженного кишечника //Клиническая медицина. — 2003. — № 12. — С. 7-12.
11. Жуков Н.А. Дисфункция вегетативной нервной системы в формировании синдрома раздраженного кишечника и принципы ее коррекции / Н.А. Жуков, Е.А. Сорокина, В.А. Ахмедов, Т.Н. Березнякова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2004. — Т. 14, № 5. — С. 35-41.
12. Ивашкин В.Т. Избранные лекции по гастроэнтерологии. / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин — М.: Медпресс-информ, 2002. — С. 85.
13. Ивашкин В.Т. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание / В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова, С. Белхушет // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 6. — С. 2-10.
14. Ивашкин Ю.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. / Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, Е.К. Баранская [и др.] // РЖГГК. — 2014. - №2. - С. 92-99.
15. Костенко М.Б. Взгляд на синдром раздраженной кишки как семейное заболевание / М.Б. Костенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — Т. 13, № 5 (прил. 21). — С. 61.
16. Личковська О.З. Ефективність застосування пробіотиків у лікуванні синдрому подразненого кишечника у дітей / О.З. Личковська, О.З. Гнатейко О.Г. Яворський [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. — 2015. - №5(85). — С. 26 – 32.
17. Маев И.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские 3. критерии III / И.В. Маев, С.В. Черемушкин // Гастроэнтерология. Приложение к Consilium medicum. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 11 – 14.
18. Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – от патогенеза к лечению / Е.А. Полуэктова // Южно – Российский мед. журнал. — 2004. - №4. — С. 39 – 43.
19. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению [Электронный ресурс] / А. С.Свинцицкий, Г. А. Соловьева, Е. Л. Кваченюк, С. А. Нагиева // Укр.мед.часопис. — 2013. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.umj.com.ua/article/66435/sindrom-razdrzhennogo-kishechnika-ot-patogeneza-k-lecheniyu>.
20. Соловьева Г.А. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза и диагностики к лечению / Г.А. Соловьева // Внутренняя медицина. — 2007. - №2(2). — С. 23 – 32.
21. Симаненков В.И. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: есть ли место в терапии пробиотиками? / В.И. Симаненков, А.Н. Суворов, С.М. Захаренко, А.Н. Бочарева, З.Р. Сундукова // Инф. Болезни. — 2009. — №7(3). — С. 3–9.
22. Ткач С.М. Синдром раздраженной кишки: естественное течение и возможности противорецидивной терапии. / С.М. Ткач // Здоров'я України. — 2012. - №2(279). — С. 5–6.
23. Успенский Ю.П. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению. / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых //Consilium medicum. — 2010. - №1. — С. 48–53.
24. Щербаков П.Л. Синдром раздраженного кишечника у детей и подростков / П.Л. Щербаков // Вопросы современной педиатрии. — 2006. - №5(3). — С.53–56.
25. Brown P.W. The irritable bowel syndrome / P.W.Brown // Roccky Mt. Med. J. — 1950. — Vol. 47. — P. 343 – 346.
26. Brenner D.M. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review / D.M. Brenner, M.J. Moeller, W.D. Chey [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol.104. — P. 1033 – 1049.
27. Drossman D.F. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D.F. Drossman // Gastroenterology. — 2006. — V. 130, № 5. — P. 1377-1390.
28. Drossman D.A. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. / D.A. Drossman, L. Chang, N. Bellamy // Am. J. Gastroenterol. — 2011. - №106(10). — P.1749–1759.
29. El-Baba M. F. Irritable Bowel Syndrome [Електронний ресурс] / M. F. El-Baba, H. Nazer, R. Konop // MedScape. — 2014. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.emedicine.com/ped/topic1210.htm>.
30. Dong L An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in China: a school-based study. / L. Dong, L. Dingguo, X. Xiaoxing, L. Hanming // Pediatrics — 2005. — V.116 (3). — P.3–6.
31. Emmanuel A. Irritable bowel syndrome: diagnosis and clinical management / A. Emmanuel. E.M.M. Quigley. — Chichester Wiley — Blackwell, 2013. — 322p.
32. Layer P. Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition. Pathophysiologie. Diagnostik und Therapie / P. Layer, V. Anderesen, C. Pehl [et al.] // Z. Gastroenterol. — 2011. — Bd. 49. — S. 237–293.
33. McFarland L.V. Meta – analysis of the treatment of irritable bowel syndrome / L.V. McFarland, S. Dublin // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 2650 – 2661.
34. Mueller S., Tytgat G.N, Paulo I.G. Placebo – and paracetamolcontrolled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patient with recurrent crampy abdominal pain / S.Mueller, G.N. Tytgat, I.G. Paulo [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 1741 – 1748.
35. Mearin F. Post-infectious IBS. Pan-European Conference on Irritable Bowel Syndrom. / F. Mearin // Vienna, December 10th, 2010. — P.26-27.
36. Neal K.R. Prognosis in post – infective irritable bowel syndrome; a six year follow up study. // K.R. Neal, L. Barker, R.C. Spiller // Gut. — 2002. — V.51(3). — P.410 –413.
37. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evident – based medicine / L. Saha // World J.Gastroenterol. — 2014. — Vol.14, #22. — P.6759 – 6773.
38. Talley N.J. Conquering irritable bowel syndrome. / N.J. Talley – People's Medical Publishing House — USA. Shelton, Connecticut, 2012. — 175 p.
39. Thomas D.W. Probiotics and prebiotics in pediatrics / D.W. Thomas, F.R. Greer // Pediatrics. — 2010. — Vol.126. — P.1217 – 1231.

References

1. Belousov Ju.V. Sindrom razdrzhennogo kishechnika u detej – diaznos iskljuchenija ili diaznos kompromissa? / Ju.V.Belousov. // Zdorov'e rebenka. — 2008. - №6(15). — С. 33 – 39.
2. Belousov Ju.V. Funkcional'nye zabolevanija pishhevaritel'noj sistemy u detej. / Ju.V. Belousov, O.Ju. Belousova — Har'kov: Inzhjek, 2005. — 252 s.
3. Синдром подразненої кишки: Навч.посібн. / [В.І. Вдовиченко, О.П. Корнійчук, М.А. Бичков та ін.] — Л'вів: Сполом, 2014. — 106с.
4. Gracheva N.M. Hilak - forte v kompleksnom lechenii bol'nyh ostrymi kishechnymi infekcijami i hronicheskimi zabolevanijami zheludочно-kishechnogo trakta s javlenijami disbakterioza kishechnika / N.M.Gracheva, N.I. Leont'eva, I.T. Shherbakov, O.S. Partin // Consilium Medicum. Gastroenterologija (Prilozhenie). — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 18-21.
5. Gamal A. E. Kliniko – funkcional'naja harakteristika detej s razlichnymi variantami sindroma razdrzhennogo kishechnika : dis. kand. med. nauk : 14.01.08 / Gamal Ali Eldin Mansur – Moskva, 2012. – 110 s.
6. Gubergriц N.B., Lukashevich G.M., Fomenko P.G. i dr. Sindrom razdrzhennogo kishechnika: algoritmy diagnostiki i lechenija // Suchasna gastroenterologija. — 2014. - №1(75). — С. 149 – 159.
7. Grigor'ev A.V. Zheludочно-kishechnyj trakt kak sreda obitanija bakterij. Razdel 1. Morfologija zheludочно-kishechnogo bakterial'nogo biotopa. — Moskva; Kiev, 2004. — 95 s.
8. Dzyak G.V. Funkcijni zahvorjuvannja kishechnika. / G.V. Dzyak, V.I. Zalevs'kij, Ju.M. Stepanov — Dnepropetrovsk: PP «Lira LTD», 2004. — 200 s.
9. Dorofeeva G.D. Osobennosti vegetativnogo statusa, urovnej serotoninina i gistamina u detej s sindromom razdrzhennogo kishechnika / G.D. Dorofeeva, L.S. Bondar', Ali Ndzhm Nofal' // Ukraїns'kij medichnij al'manah. — 2001. — Т. 4, № 3. — С. 59-62.

10. Zhukov N.A. i soavt. Sovremennyye predstavleniya o patogeneze sindroma razdrazhennogo kishchnika // *Klinicheskaya medicina*. — 2003. — № 12. — S. 7-12.
11. Zhukov N.A. Disfunkcija vegetativnoj nervnoj sistemy v formirovanii sindroma razdrazhennogo kishchnika i principy ee korekcii / N.A. Zhukov, E.A. Sorokina, V.A. Ahmedov, T.N. Berezjakova // *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. — 2004. — T. 14, № 5. — S. 35-41.
12. Ivashkin V.T. Izbrannye lekci po gastrojenterologii. / V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin — M.: Medpress-inform, 2002. — S. 85.
13. Ivashkin V.T. Sindrom razdrazhennogo kishchnika kak biopsihosotsial'noe zabolevanie / V.T. Ivashkin, E.A. Polujektova, S. Belhushet // *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii*. — 2003. — № 6. — S. 2-10.
14. Ivashkin Ju.A. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastrojenterologicheskoy asociacii, Asociacii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniju bol'nyh s sindromom razdrazhennogo kishchnika. / Ivashkin, Ju.A. Shelygin, E.K. Baranskaja [i dr.] // *RZhGGK*. — 2014. - №2. - S. 92-99.
15. Kostenko M.B. Vzgljad na sindrom razdrazhennoj kishki kak semejnoe zabolevanie / M.B. Kostenko // *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. — 2003. — T. 13, № 5 (pril. 21). — S. 61.
16. Lichkov'ska O.Z. Efektivnist' zastosuvannya probiotikov u likuvanni sindromu podraznennogo kishchnika u ditej / O.Z. Lichkov'ska, O.Z. Gnatejko O.G. Javor'skij [ta in.] // *Suchasna gastroenterologija*. — 2015. - №5(85). — S. 26 — 32.
17. Maev I.V. Sindrom razdrazhennogo kishchnika. Rimskie 3. kriterii III / I.V. Maev, S.V. Cheremushkin // *Gastrojenterologija. Prilozhenie k Consilium medicum*. — 2007. — T. 9, № 1. — S. 11 — 14.
18. Polujektova E.A. Sindrom razdrazhennogo kishchnika (SRK) — ot patogeneza k lecheniju / E.A. Polujektova // *Juzhno — Rossijskij med. zhurnal*. — 2004. - №4. — S. 39 — 43.
19. Sindrom razdrazhennogo kishchnika: ot patogeneza k lecheniju [Elektronnij resurs] / A. S.Svincickij, G. A. Solov'eva, E. L. Kvachenjuk, S. A. Nagieva // *Ukr.med.chasopis*. — 2013. — Rezhim dostupu do resursu: <http://www.umj.com.ua/article/66435/sindrom-razdrazhennogo-kishchnika-ot-patogeneza-k-lecheniju>.
20. Solov'eva G.A. Sindrom razdrazhennogo kishchnika: ot patogeneza i diagnostiki k lecheniju / G.A. Solov'eva // *Vnutrennjaja medicina*. — 2007. - №2(2). — S. 23 — 32.
21. Simanenkova V.I. Postinfekcionnyj sindrom razdrazhennogo kishchnika: est' li mesto v terapii probiotikami? / V.I. Simanenkova, A.N. Suvorov, S.M. Zaharenko, A.N. Bochkareva, Z.R. Sundukova // *Inf. Bolezni*. — 2009. — №7(3). — S. 3—9.
22. Tkach S.M. Sindrom razdrazhennoj kishki: estestvennoe techenie i vozmozhnosti protivorecidivnoj terapii. / S.M. Tkach // *Zdorov'ja Ukraini*. — 2012. - №2(279). — S. 5—6.
23. Uspenskij Ju.P. Sindrom razdrazhennogo kishchnika: ot patogeneza k lecheniju. / Ju.P. Uspenskij, Ju.A. Fominyh // *Consilium medicum*. — 2010. - №1. — S. 48—53.
24. Shherbakov P.L. Sindrom razdrazhennogo kishchnika u ditej i podrostkov / P.L. Shherbakov // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. — 2006. - №5(3). — S.53—56.
25. Brown P.W. The irritable bowel syndrome / P.W.Brown // *Roccky Mt. Med. J.* — 1950. — Vol. 47. — P. 343 — 346.
26. Brenner D.M. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review / D.M. Brenner, M.J. Moeller, W.D. Chey [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol.104. — P. 1033 — 1049.
27. Drossman D.F. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D.F. Drossman // *Gastroenterology*. — 2006. — V. 130, № 5. — P. 1377-1390.
28. Drossman D.A. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. / D.A. Drossman, L. Chang, N. Bellamy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. - №106(10). — P.1749—1759.
29. El-Baba M. F. Irritable Bowel Syndrome [Elektronnij resurs] / M. F. El-Baba, H. Nazer, R. Konop // *MedScape*. — 2014. — Rezhim dostupu do resursu: <http://www.emedicine.com/ped/topic1210.htm>.
30. Dong L. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in China: a school-based study. / L. Dong, L. Dingguo, X. Xiaoxing, L. Hanming // *Pediatrics* — 2005. — V.116 (3). — P.3—6.
31. Emmanuel A. Irritable bowel syndrome: diagnosis and clinical management / A. Emmanuel. E.M.M. Quigley. — Chichester Wiley — Blackwell, 2013. — 322p.
32. Layer P. Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition. Pathophysiologie. Diagnostik und Therapie / P. Layer, V. Anderesen, C. Pehl [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2011. — Bd. 49. — S. 237—293.
33. McFarland L.V. Meta — analysis of the treatment of irritable bowel syndrome / L.V. McFarland, S. Dublin // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2650 — 2661.
34. Mueller S., Tytgat G.N., Paulo I.G. Placebo — and paracetamolcontrolled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patient with recurrent crampy abdominal pain / S.Mueller, G.N. Tytgat, I.G. Paulo [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 1741 — 1748.
35. Mearin F. Post-infectious IBS. Pan-European Conference on Irritable Bowel Syndrom. / F. Mearin // *Vienna, December 10th, 2010.* — P.26-27.
36. Neal K.R. Prognosis in post — infective irritable bowel syndrome; a six year follow up study. // K.R. Neal, L. Barker, R.C. Spiller // *Gut*. — 2002. — V.51(3). — P.410 — 413.
37. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evident — based medicine / L. Saha // *World J.Gastroenterol.* — 2014. — Vol.14, #22. — P.6759 — 6773.
38. Talley N.J. Conquering irritable bowel syndrome. / N.J. Talley - People's Medical Publishing House — USA. Shelton, Connecticut, 2012. - 175 p.
39. Thomas D.W. Probiotics and prebiotics in pediatrics / D.W. Thomas, F.R. Greer // *Pediatrics*. — 2010. — Vol.126. — P.1217 — 1231.

Реферат

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ
Кравченко Т.Ю., Копейка Г.К., Горностаева Н.Ю., Лосева К.О., Годлевська Т.Л.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная патология кишечника, дети, биопсихологическое заболевание

В статье рассмотрены этиопатогенетические аспекты синдрома раздраженного кишечника у детей. В соответствии с современной концепцией, СРК рассматривается как биопсихологическое заболевание, в развитии которого важную роль играет взаимосвязь психологических факторов, вегетативных дисфункций с моторными и секреторными нарушениями разных отделов кишечника. Проанализированы вопросы современной диагностики, клинические проявления и подходы к терапии с учетом основных патогенетических механизмов развития болезни. При разработке лечебных программ необходимо учитывать индивидуальность каждого ребенка наряду с дифференцированным подходом к назначению лекарственных препаратов в соответствии с вариантом СРК, а также придерживаться необходимых сроков лечения, что позволит достичь более быстрого положительного эффекта.

Summary

IRRITATED BOWEL SYNDROME IN CHILDREN: ETIOPATHOGENETIC ASPECTS AND THERAPEUTIC APPROACHES

Kravchenko T.Yu., Kopeika G.K., Gornostaeva N.Yu., Losev K.O., Godlevska T.L.

Key words: irritated bowel syndrome, functional disorders of the intestines, children, bio-psychological disease

The article describes the etiopathogenic aspects of irritated bowel syndrome in children. In accordance with the current conceptions, IBS is considered as bio-psychological disease, the development of which is considerably influenced by the interrelation of psychological factors, autonomic dysfunction, and motor and secretory disorders of different segments of the intestine. We have analyzed the problems of up-to-date diagnostics, clinical manifestations and treatment approaches, taking into account the main pathogenetic mechanisms of disease development. Elaborating the treatment programs should be based on patient-centered approach, along with a differentiated approach to the appointment of medications, as well as should follow proper duration of treatment that contributes in achieving more rapid positive effects.

УДК 616.34-002-084-08

Макаренко О.М., Петров П.І., Лугіна С.В.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСБАКТЕРІОЗУ

Державний вищий навчальний заклад

«Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет імені Г.Сковороди»

Інститут продовольчих ресурсів Національної академії аграрних наук України

В статті розглянутий сучасний погляд на проблему профілактики та лікування дисбактеріозу. Проблематиці дисбактеріозу на даний час приділяється багато уваги як медиками, так і науковцями. За даними вітчизняної та світової статистики, із даною проблемою постійно стикається 80-90% людей різних вікових та соціальних груп. Лікування дисбактеріозних станів включає в себе спектр підходів у залежності від етіології патогенезу. У терапевтичній практиці часто зустрічається симптоматичне лікування, що не приносить довготривалого ефекту, оскільки не усуває першопричину. Основними шляхами боротьби є застосування пробіотиків, пребіотиків та антибіотиків. Таким чином, наступним кроком у розвитку поглядів щодо поліпшення симбіотичних взаємозв'язків між макроорганізмом та його мікробіотою може стати розробка так званих аутобіотиків – препаратів, створених індивідуально на основі компонентів власної мікробіоти.

Ключові слова: дисбактеріоз, мікробіоценоз, антибіотичні препарати, пробіотики, пребіотики.

Проблематиці дисбактеріозу на даний час приділяється багато уваги як медиками, так і науковцями. За даними вітчизняної та світової статистики, із даною проблемою постійно стикається 80-90% людей різних вікових та соціальних груп. Світовий ринок фармацевтичних препаратів для лікування дисбіотичних порушень на сьогодні складає понад 90 млрд у.о. і постійно зростає. Тим не менше, універсального та однозначно дієвого вирішення даної проблеми не знайдено.

Говорячи про явище дисбактеріозу, насамперед маємо на увазі порушення мікробіоценозу травного тракту. За останні роки суттєво розширилися уявлення про склад та значення мікрофлори кишечника людини. Були встановлені основні етапи формування мікробіоти травного тракту людини, досліджено її якісний та кількісний склад у людей різних вікових категорій, імунного статусу, з різними індивідуальними фізіологічними особливостями. У процесі еволюційного розвитку людини сформувалася мікроекологічна система з притаманною їй складною динамічною рівновагою між фізіологічним статусом та мікробними популяціями, що заселяють його біотопи. У той самий час, ця рівновага доволі часто може порушуватися внаслідок ряду причин, що призводять до розвитку так званого дисбіотичного стану.

Термін „дисбактеріоз” вперше запропонував у 1916 році А. Мзіє, маючи на увазі кількісні зміни у складі мікрофлори кишечника, зокрема пов'язані з *E. coli* [2,17,18]. З урахуванням сучасних наукових досягнень, найбільш прийнятним є таке визначення: дисбактеріоз (дисбіоз) – це порушення мікробіоценозу людського організму, що виражається в зміні конкурентного відношення мікроорганізмів, популяційних змін чисельності та складу мікробних видів, зміни їх метаболічної активності [17,19].

Існують різні причини дисбіотичних порушень:

Дисбіоз транзитornoї етіології спостерігається майже у 100% немовлят на етапі становлення

власної нормобіоти [1,2,17]. Стерильний новонароджений організм стає об'єктом конкуренції між мікроорганізмами, що потрапили на нього. Стан транзитornoго дисбактеріозу має місце, поки склад та співвідношення мікробних асоціацій не набудуть необхідних сталих показників.

При надмірній колонізації нехарактерними для даного біотопу мікроорганізмами у людей будь-якого віку може спостерігатися дисбіоз інфекційного походження [4,7,12,17]. Інфекційні агенти можуть бути різними, характеризуватися більшим чи меншим ступенем вірулентності і патогенності, а також бувають ендогенного (є компонентом нормобіоти і активізуються на фоні супутніх факторів) та екзогенного походження (збудник проникає в організм ззовні). Наприклад, часто збудниками кишкових інфекцій є сальмонели, шигели, стафілококи, клебсієли, протей, ентеропатогенні штами кишкової палички, тощо [1,3,17,18].

При лікуванні тих чи інших інфекційних захворювань антибіотичними препаратами виникає ще один тип дисбіозу – антибіотикоасоційований [4,17,20]. Антибіотичні речовини поширюються по всьому організму, незалежно від способу введення, знищуючи бактерії, що містять мішені дії для даного антибіотика. Це призводить до змін у кількісному і якісному складі нормальної мікрофлори, яка є чутливою до багатьох антимікробних препаратів. Більше того, клінічна практика свідчить, що при застосуванні антибіотиків відмічається збільшення числа умовно-патогенних бактерій в ШКТ внаслідок послаблення захисних сил макроорганізму та бар'єрної функції нормобіоти.

Стан мікрофлори кишечника великою мірою залежить від раціону харчування організму хазяїна. Аліментарному чиннику виникнення дисбіозу незаслужено приділяється мало уваги, адже із їжею до кишечника надходять усі необхідні для мікроорганізмів речовини. Тривале несбалансоване харчування із нестачею чи надлишком будь-яких речовин призводить до змін у мікроб-

ному спектрі. Наприклад, надлишок тваринних білків призводить до переважання протеолітичної мікробіоти і розвитку гнилісної диспепсії; надлишок жирів у харчуванні обумовлює розмноження бактероїдів, ентерококів. Вживання великої кількості вуглеводів сприяє росту аеробної умовно патогенної флори і розвитку бродильних процесів [20]. На сьогоднішній день існують дані про негативний вплив на кишкову мікробіоту рафінованої їжі, деяких харчових барвників та консервантів, дефіцит клітковини та білків [8, 20].

Окреме місце в етіології дисбіотичних порушень відводиться дисбіозам, пов'язаним із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та операційними втручаннями. Практично будь-яке захворювання ШКТ може призвести до значних змін у складі мікрофлори, при чому часто явище дисбактеріозу виходить на перший план, приховуючи першопричину. Негативно на стан мікрофлори впливають такі розлади як, порушення секреції травних ферментів, зниження бар'єрної функції соляної та жовчних кислот. Також було показано, що часто із дисбіозами асоційовані такі хвороби як виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрит (особливо - гіпосекреторний), захворювання жовчного міхура та жовчевивідних шляхів, печінки, хронічний панкреатит, запальні процеси кишківника. Причиною дисбіозу можуть стати також різні анатомо-фізіологічні порушення ШКТ та вроджені ферментопатії (наприклад, синдром мальабсорбції, хвороба Гіршпрунга, хвороба Крона, видалення апендиксу) [8, 20].

Окрім харчування, на виникнення стану дисбактеріозу можуть впливати й інші фактори: різка зміна клімато-географічних умов, надмірні фізичні і нервово-емоційні навантаження [17]. Експериментально було показано зростання кількості кишкової палички, клостридій та протея при зниженій руховій активності [16].

Слід також зазначити, що передумови виникнення дисбіотичних станів здебільшого тісно пов'язані між собою.

Діагностика дисбактеріозних станів. Сучасні методи діагностики дисбалансу кишкової мікрофлори бувають прямі та опосередковані. Методи першої групи передбачають безпосередній посів кишечного вмісту та виділення живих культур мікроорганізмів із нього. Опосередковані методи засновані на виявленні продуктів життєдіяльності бактерій (наприклад, дихальний тест, біохімічні дослідження екскрементів та їх газоворідина хроматографія) [8].

Дисбактеріоз може бути вираженим різною мірою. Розрізняють чотири ступеня дисбіотичних порушень:

1. Зниження на 1-2 порядки кількості біфідо- і лактобактерій, кишкової палички.

2. На фоні зниження кількості біфідобактерій та лактобактерій на 3-4 порядки збільшується кількість умовно патогенної мікрофлори, яка по-

чинає набувати гемолітичної здатності та "агресивності".

3. Значно падає кількість лакто- і біфідобактерій (до 10^5 - 10^6). Зростає кількість аеробних мікроорганізмів. Умовно патогенна мікрофлора, прикладами якої можуть бути дріжджі *Candida*, протей, клебсієлла, ентеробактерії, стафілококи, набуває виражених "агресивних" властивостей;

4. Практично відсутні біфідобактерії, значно зменшується кількість лактобактерій та кишкової палички. Значно змінюється кількісне співвідношення облігатних та факультативних мікроорганізмів, спостерігається накопичення цито- та ентеротоксинів. Різко зменшується антагоністична функція кишкової нормобіоти, що призводить до активізації умовно патогенного компоненту, що, в свою чергу, призводить до деструктивних змін ШКТ, зниження неспецифічної резистентності, важких ускладнень процесів травлення.

Таким чином, проблематика дисбіотичних станів вимагає комплексних підходів, що передбачають симптоматичну терапію та усунення першопричин порушення нормальної мікрофлори.

Шляхи подолання дисбактеріозних станів. Лікування дисбактеріозних станів включає в себе спектр підходів у залежності від етіології патогенезу. У терапевтичній практиці часто зустрічається симптоматичне лікування, що не приносить довготривалого ефекту, оскільки не усуває першопричину. Як правило, засобами вибору лікування дисбактеріозів є призначення пробіотиків, пребіотиків, у окремих випадках - антибіотиків, та дотримання дієти. Розглянемо детальніше дані підходи.

Найчастіше для нормалізації складу мікрофлори кишечника практикується пероральне введення пробіотиків. За визначенням FAO/WHO,

пробіотики - це живі мікроорганізми, що при вживанні в адекватних кількостях, виявляють оздоровлюючий ефект на організм людини [1].

Прообразом таких препаратів стала так звана „мечніківська простокваша". І. І. Мечніков, батько сучасної імунології, вперше зробив

наукове припущення та привернув увагу дослідників до використання антагоністичних властивостей молочнокислих бактерій в боротьбі з хвороботворною мікрофлорою травного тракту. Вчений вважав, що всмоктування продуктів життєдіяльності гнильних мікроорганізмів (які знаходяться в кишечному тракті людини), таких як індол, фенол, скатол отруює організм, зумовлюючи передчасне старіння та смерть. Була висунута ідея про заміну шкідливої флори кишечника на корисну [2]. Практичним втіленням цих ідей стало застосування лактоацил у терапевтичними цілями, почате в Америці у 1920-1922 рр., вітчизняні дослідники приступили до вивчення цього питання в 50-х роках. Звичайно, слід додати, що історія вживання людством кисломолочних продуктів нараховує десятки тисяч років, так як і час ведення домашнього господарства та заняття тваринництвом.

Протягом останнього часу інтерес до цього нового напрямку у лікуванні та профілактиці значно зріс та набув актуальності, особливо, зважаючи на проблеми, пов'язані із наслідками вживання антибіотиків.

Сам термін „пробіотик“ був запропонований Р. Паркером у 1974р. Під цією назвою він мав на увазі живі мікроорганізми, що вводились в корм для тварин з метою стимуляції росту і стійкості до стресових умов. Пізніше Р. Фуллер сформулював це поняття як "добавка до корму, що містить в собі живі мікроорганізми, які благотворно впливають на організм тварини шляхом оздоровлення мікрофлори кишечника". Це визначення було застосовано також до організму людини та отримало широке розповсюдження як узагальнююче поняття [4,8].

До складу пробіотиків можуть входити різні культури мікроорганізмів.

Більшість спеціалістів та дослідників схиляються до ідеї використання в якості пробіотиків представників нормальної мікрофлори кишечника та інших порожнин. Частіше за все це молочнокислі бактерії родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus* та *Enterococcus*. Та серед сучасних пробіотичних препаратів існують і такі, що містять мікроорганізми роду *Bacillus*, дріжджі, пропіоново- та оцтовокислі бактерії, кишкову паличку.

Основні принципи дії пробіотичних препаратів:

- антагонізм по відношенню до патогенних та умовно патогенних, бактерій, вірусів, грибів та дріжджів. Це здійснюється за різними механізмами, наприклад, шляхом створення та підтримки несприятливого для сторонньої мікрофлори низького рН середовища, синтезу специфічних антимікробних субстанцій, успішною конкуренцією за сайти адгезії з патогенними мікроорганізмами [2, 13];

- продукція амінокислот, біологічно активних речовин, наприклад, вітамінів - В, К, біотину, фолієвої кислоти [13,14]; функція підтримки та стимуляції імунітету (неспецифічного, клітинного і гуморального), що здійснюється за рахунок підвищення циркуляції імуноглобулінів класу А, посилення фагоцитарної активності кров'яних гранулоцитів та моноцитів, стимуляція до продукування інтерферонів [13,14];

- гідроліз жовчних солей, холестерину та регуляція його рівня (у деяких випадках відмічено, що окремі пробіотичні штами здатні асимілювати холестерин, сприяючи, таким чином, зниженню його рівня в крові, що має позитивний для здоров'я ефект [10,15];

- участь у рециркуляції статевих гормонів, що тісно пов'язана із ліпідним обміном [2,10,15];

- зв'язування та знешкодження деяких токсинів, в окремих випадках -канцеролітична дія [2,13,15];

Незважаючи на те, що пробіотикам традиційно приділяється найбільша увага при лікуванні дисбіотичних станів, останнім часом з'явилися

дані про можливість виникнення інфекційного процесу внаслідок вживання пробіотичних препаратів. Зафіксовано випадки, коли пробіотичні лактобацили викликали бактеріємію у хворих з вираженими імунodefіцитними станами, що потребувало призначення антибіотико терапії. Окрім того, із застосуванням пробіотиків пов'язано ще багато проблем. Одна із них пов'язана із походженням штамів, що використовуються в складі пробіотичних препаратів. Штами отримують з найрізноманітніших джерел ссавців, птахів, комах, рослин. Цілком закономірно, що біологічна активність таких мікроорганізмів є обмеженою і відповідає конкретній екологічній ніші та її умовам: температурі, рН, харчовим субстратам, тощо. Природно, що лише дуже мала частка досліджуваних мікроорганізмів може культивуватися в лабораторних умовах і потім виживати в умовах екотопу людського кишечника. Також слід згадати, що в процесі багаторазових пасажів відбувається пристосування ферментних систем до наявного субстрату, оптимізація метаболічних шляхів його споживання.

Коли культура бактерій у складі пробіотика потрапляє в кишечник, виникає необхідність пристосування до умов нового середовища та субстратів. Культура затримується у lag-фазі, на неї чиниться тиск антагоністичного впливу резидентної мікробіоти. Відповідно частка мікроорганізмів, що пристосувались і вижили в даних умовах, зменшуються. Проблема біонесумісності резидентних і фармакопійних штамів обговорюється деякими авторами. Наприклад, згідно даних Н. А. Глушанової і А. І. Блінової *in vitro*, із 24 вивчених штамів резидентних лактобацил лише 6 виявилися біосумісними із пробіотичним штамом *L.acidophilus 317\402* та *L.plantarum 8PA3*. Біонесумісність пробіотичних і резидентних лактобацил проявлялась розвитком реакцій двох типів: «резидентний штам проти пробіотика» та «пробіотик проти резидентного штаму» [13].

Можливо, саме біологічна несумісність фармакопійних і резидентних штамів нормобіоти є причиною побічних ефектів (посилення діареї і симптомів подразнення кишечника) та неефективності лікування при застосуванні пробіотиків.

Окрему увагу привертають пробіотики на основі нерезидентних видів мікроорганізмів, що переважно застосовуються як антагоністи. І хоч дані препарати пройшли випробовування та успішно застосовуються в терапевтичній практиці, безпечність їх застосування є предметом дискусій науковців на високому рівні.

Іншим підходом до корекції дисбіотичних станів є застосування пребіотиків. Пребіотики – речовини, що не перетравлюються у верхніх відділах травної системи і сприяють покращенню стану здоров'я макроорганізму за рахунок вибіркової стимуляції росту і метаболічної активності представників корисної мікробіоти. Пребіотична речовина не піддається гідролізу харчовими ферментами і не адсорбується у верхніх відділах

травного тракту. Пребіотик представляє собою субстрат для біфідо-та лактобактерій, що заселяють товстий кишківник людини. Пребіотики не відносяться до лікарських засобів. Прикладами пребіотиків можуть бути фрукто-олігосахариди та їх похідні, інулін, галакто-олігосахариди, рафіноза, пектин, геміцелюлоза. Ефективність дії пребіотика великою мірою залежить від ступеню його специфічності до мікробіоти та індивідуальних особливостей конкретних біоценозів.

У окремих випадках при лікуванні дисбіозу вдаються до антибіотикотерапії. Застосування антибіотиків має місце при інфекційній етіології патології. Її причиною є активізація умовно-патогенного компонента мікробіоти при дії супутніх факторів (імунодефіцитний стан, стрес, зміна кліматичних умов, харчування, тощо) чи при кишкових інфекціях. Окрім того, антибіотики широко використовуються у практиці лікування усіх інфекційних захворювань та самі по собі є одними з причин виникнення дисбактеріозів. На значну увагу заслуговують в даному аспекті антибіотичні препарати із вузьким спектром дії, але часто інфекційний збудник залишається неідентифікованим, і має місце застосування антибіотиків із широким спектром дії.

Неконтрольоване вживання антибіотиків несе широкий спектр негативних наслідків для здоров'я пацієнта. Найчастіше це гепато- та нефротоксична дія, крім того, деякі антибіотичні субстанції здатні до накопичення в організмі.

Також застосування антибіотиків призводить до надмірної проліферації стійких до препарату груп мікроорганізмів. Можливе виникнення генералізованих форм із залученням шкірних покривів, органів репродуктивної системи, нирок, серця, легень.

Іншою та чи не найголовнішою проблемою у застосуванні організмами антибіотичних препаратів стало набуття патогенними мікроорганізмами резистентності. Особливо ускладнює ситуацію те, що така резистентність іноді може передаватися від одних бактерій до інших не лише в межах одного виду, а й також до далеких однієї від одної таксономічних груп. У геномі патогенізованих бактерій є так звані «острівці патогенності». Під острівцями патогенності маються на увазі фрагменти ДНК розміром від 1-10 чи від 10-20 до 200 kb, які включають в себе дискретні гени вірулентності і виявляються лише у збудників патогенезу [16]. Ці фрагменти відрізняються від бактеріального геному за вмістом G/C пар і, як правило, обмежені DR (directly repeated) нуклеотидними повторами. Острівки патогенності часто асоційовані із 3'-областю локусів різних транспортних РНК, що сприяє розповсюдженню серед одного чи споріднених видів бактерій шляхом природної кон'югації, трансдукції чи трансформації [17].

Мобільність острівців патогенності пов'язана насамперед з тим, що вони можуть входити до складу транспозонів, плазмід чи геному бактері-

офагів, які визначають можливість горизонтального переносу генетичної інформації.

Саме інтеграція, стабілізація і експресія генів вірулентності, що входять до складу острівців патогенності, лежить в основі формування нових властивостей, в тому числі вірулентних, у споріднених непатогенних видів

бактерій різних таксономічних груп. Так, гени, що кодують стійкість до антибіотиків і виникають внаслідок мутацій, можуть потрапляти в інші бактерії ззовні, наприклад, за допомогою плазмід різних видів. Крім плазмід,

гени резистентності можуть потрапляти всередину бактерій за допомогою бактеріофагів або безпосередньо захоплюватися з навколишнього середовища. За такої ситуації носіями генів резистентності є вільна ДНК загублених бактерій. Для здобуття резистентності бактеріями, крім наявності генів резистентності, необхідно, щоб гени, що кодують, були інкорпоровані в плазмиди або у хромосоми бактерій. Крім того, одна бактерія може бути стійкою відразу до кількох антибіотиків різних класів, іншими словами, полірезистентною [5].

Поряд із цим варто нагадати, що стійкими до антибіотиків можуть ставати як збудники захворювань, так і представники нормобіоти, в тому числі, умовно-патогенні мікроорганізми. Життєвий цикл цих бактерій не закінчується у тому макроорганізмі, де вони набули резистентності. Потрапляючи в навколишнє середовище, вони можуть потрапляти до інших господарів, перетворюючись у резервуар генів резистентності. Вони, у свою чергу, можуть далі передаватися іншим збудникам захворювань.

ВООЗ стурбована станом, що утворився у світі щодо масштабів стійкості бактерій до антибіотиків. З 1997 р. розпочато міжнародне дослідження резистентності суперпроблемних інфекцій до антибіотиків у стаціонарах, яке одержало назву MYSTIC. У дослідження включені понад 50 центрів із різних країн світу. У його завдання входить моніторування змін резистентності мікроорганізмів до антибіотиків у стаціонарах, збір даних з окремих стаціонарів різних країн, де активно використовують антибактеріальні препарати широкого спектру дії (пеніциліни, цефалоспорины, аміноглікозиди, фторхінолони), співставлення отриманої інформації про ефективність застосування цих препаратів із змінами резистентності збудників до них. Дослідження MYSTIC відіграє провідну роль у міжнародній системі спостереження за резистентністю [7].

Узагальнення результатів аналізу, що проводився в рамках програми ВООЗ, показало, що тотальне поширення стійкості бактерій до антибіотиків відбулося через надмірне або нераціональне застосування антибактеріальних препаратів в амбулаторній практиці.

Незважаючи на значні успіхи клінічної мікробіології, етіотропна терапія, принаймні на початковому етапі, залишається емпіричною та, напе-

вно, буде такою в найближчому майбутньому. Емпіричний вибір одного або декількох антибіотиків являє собою результат комплексної оцінки вищенаведених факторів.

Застосування персоналізованих пробіотиків як дієвий засіб профілактики та лікування дисбактеріозу.

Як сказано вище, проблема дисбактеріозу є актуальною і потребує вирішення. Засоби, що застосовуються на даний час у практичній терапії, часто є недовірними та мають побічні ефекти. Як правило, їх недовірність має в своїй основі єдину причину – індивідуальні особливості кожного окремого пацієнта, особливості його способу життя, раціону, тощо. Жоден із препаратів не може давати гарантований ефект, його стабільний склад може забезпечити лікувальну дію лише для певної вибірки пацієнтів.

Варто згадати про історію переливання крові. Перші спроби Лоурера та Дені були успішними, але подальші експерименти мали негативні наслідки. Тоді ще не було відомо про групи крові та їх несумісність. Індивідуальність людського організму проявляється не лише в групах крові. Це цілий спектр рецепторів на кожній клітині організму, що беруть участь у розпізнаванні та взаємодії із різними молекулами та рецепторами на інших клітинах, в тому числі і прокаріотичних. У представників резидентної мікробіоти експресуються відповідні специфічні фактори взаємодії із макроорганізмом, що забезпечує різні біологічні процеси – адгезію, імуностимуляцію, синтез БАР, здатність протистояти факторам середовища та утилізувати певний субстрат, тощо. Резидентна мікробіота формує високоорганізовану систему, що включає багато ланок взаємодій між її компонентами. Функціонування такої системи залежить від наявності у достатній кількості основних її компонентів, та від умов, у яких вона функціонує. При дисбіотичних порушеннях певні складові такої системи зменшують свою чисельність і не можуть повноцінно здійснювати свої функції. Введення за даних умов будь-якого антибіотичного засобу лише посилює дисбаланс. Що стосується пробіотиків то, як вже згадувалося раніше, їх непристосованість до даних умов та часто невідповідність даній системі не дозволяє зайняти в ній місце і бути інтродукованими у біоценоз макроорганізму. Як правило, вони проходять транзитно, здійснюючи локальний тимчасовий лікувальний ефект, який по своїй природі не є стабільним.

У роботах деяких авторів прослідковується думка, що при корекції дисбактеріозу кишківника правильніше з патогенетичних позицій не намагатися прищепити пробіотичний штам, а стимулювати залишки резидентних мікроорганізмів, якими індивідуум був контамінований ще з часів перших контактів зі шкірою та слизовими оболонками матері. Ймовірніше за все, саме ці резидентні штами нормобіоти є найсприятливішими для здоров'я людини, в тому числі з позицій іму-

нологічної сумісності [14]. Якщо припустити, що кожен пацієнт у певній мірі є «нормобіотично» індивідуальний, то постає питання, а чи можна використати в ролі мікробного препарату для лікування дисбіотичних станів штами, виділені власне з цього ж організму? Такі аутобіотичні мікроорганізми були б вже адаптованими до особливостей даного екоотопу і гармонічно вбудовувалися б в мікробну екосистему, відновлюючи ослаблені компоненти.

Таким чином, макроорганізм отримувач би специфічні для себе, "свої" ж бактерії, що в свою чергу знизило б ризик виникнення побічних дій, як це іноді має місце при застосуванні пробіотичних препаратів, та підвищило б ймовірність отримання лікувального ефекту внаслідок відновлення симбіотичних зв'язків (які часто можуть бути суто індивідуальними). Також, мікроорганізми ауто біотичного походження мали б більше шансів на виживання, оскільки володіють вже адаптованим метаболізмом та ферментними системами до раціону макроорганізму, піддавались би лояльному відношенню з боку імунної системи та ефективно заповнювали б

вільні сайти на поверхні епітелію кишківника при можливій антибіотикотерапії, володіючи специфічними рецепторами для адгезії відповідно до клітинних поверхонь хазяїна.

Звичайно, даний підхід передбачає ряд незручностей, пов'язаних із технічною стороною поставленого питання, але якщо така система лікування матиме ефект, то буде успішною.

Представники мікробіоти у кишківнику макроорганізмів здебільшого утворюють асоціації культур і тому в лабораторних умовах часто можуть не виживати чи витримувати небагато пасажів. Тому процедура виділення штамів, нарощення їх біомаси та введення в організм має бути максимально стисненою у часі та бути технічно нескладною, зважаючи на масштаби можливого застосування.

У літературі зустрічаються поодинокі свідчення застосування аутобіотичного підходу до лікування дисбіозів. Позитивний ефект аутобіотиків із застосуванням представників виду *Enterococcus faecium* було показано на прикладі пацієнтів із синдромом подразненого кишківника.

Пацієнти приймали аутопробіотик на основі *E. faecium*, в дозі 100 мл/добу двічі на день у концентрації 10 протягом 10 діб. Результати порівнювалися із результатами, отриманими при прийомі промислового штаму даного виду. Перед використанням власних штамів ентерококів проводилася їх геноідентифікація на наявність факторів патогенності методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Дослідження проводилися на здорових добровольцях та пацієнтах із синдромом подразненого кишківника. Піддослідні відмітили позитивні органолептичні властивості аутобіотичної закваски. Також спостерігалась зміна форм випорожнень за Брістольською шкалою в сторону пом'я-

кшення та покращення апетиту. У випадку лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника автори відмічають виражене зменшення клінічної симптоматики та достовірне зменшення вираженості метеоризму та покращення загального самопочуття у порівнянні із промисловим штамом. За результатами випробування на добровольцях можна зробити висновок про безпечність аутобіотиків.

Також, при введенні аутобіотичних штамів в умови штучно обумовленого антибіотико-асоційованого дисбактеріозу у тварин відмічалася елімінація умовно-патогенних мікроорганізмів, що з'явилися після дії антибіотиків.

Висновки

За даними статистики з проблемою дисбактеріозу постійно стикається 80-90% людей різних вікових та соціальних груп. Дисбактеріоз – це порушення мікробіоценозу людського організму, що виражається в зміні конкурентного відношення мікроорганізмів, популяційних змін чисельності та складу мікробних видів, зміни їх метаболічної активності

Основними шляхами боротьби є застосування пробіотиків, пребіотиків та антибіотиків. Наступним кроком у розвитку поглядів щодо поліпшення симбіотичних взаємозв'язків між макроорганізмом та його мікробіотою може стати розробка так званих аутобіотиків – препаратів, створених індивідуально на основі компонентів власної мікробіоти.

Література

1. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М.Д. Ардатская, А.В. Дубинин, О.Н. Минускин // Терапевтический архив, 2001. — №2. — С.67-72.
2. Ананьева Н.В. Влияние экзополисахаридов на стрессоустойчивость пробиотических культур / Н.В. Ананьева, В.И. Ганина // Клиническое питание. - 2007 - № 1-2. - С.20.
3. Баженов Л.Г. Изучение антагонистического действия лактобацилл на *Helicobacter pylori* / Л.Г. Баженов, В.М. Бондаренко, Е.А. Лыкова, Д.К. Огай // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1997. - № 3. - С. 89-91.
4. Барсукова М.В. Новые возможности диагностики и лечения дисбиотических нарушений у детей / М.В. Барсукова, В.Ф. Демин, Л.И. Ильенко, А.А. Султанова, Н.Б. Таищева, И.Н. Холодова // Русский медицинский журнал - 2003.-Т. 11., №20. - С. 1124-1126.
5. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника / С.В. Бельмер // Русский медицинский журнал. - 2004. — Т.12, № 3. - С. 148-152.
6. Бондаренко В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В.М. Бондаренко, А.А. Воробьев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004. - № 1. - С. 84-92.
7. Грачева Н.М. Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника / Н.М. Грачева, В.М. Бондаренко // Инфекционные болезни. - 2004. - №2. - С. 53-58.
8. Жихарева Н.С. Использование пребиотиков в терапии синдрома раздраженного кишечника / Н.С. Жихарева, А.И. Хавкин // Русский медицинский журнал. - 2006. — Т.14, № 19. - С. 1384-1386.
9. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры / Н.Ю. Каширская // Русский медицинский журнал. 2000. — Т.8, № 13-14. - С. 572-576.
10. Киселев С.А. Пробиотики: новый подход к механизму терапевтического действия при лечении дисбактериоза кишечника / С.А. Киселев, Д.С. Чичерин // Клиническое питание. - 2007. - № 1-2. - С.44.
11. Петров Л.Н. Бактериальные пробиотики: биотехнология, клиника, алгоритмы выбора / [Л.Н. Петров и др.] - СПб.: ФГУП ГНИИ ОЧБ, 2008. — 136 с.

12. Постникова Е.А. Поиск перспективных штаммов бифидобактерий и лактобацилл для разработки новых биопрепаратов / [Е.А. Постникова и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунол. - 2004. - № 2. - С. 64-69.
13. Субботина М.Д. Дисбактериоз кишечника у детей и микробиологические подходы к его коррекции: учебно-методическое пособие / [М.Д. Субботина и др.] - СПб.: Изд-во ПМИ; 1997. - 24 с.
14. Collins M.D. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut / M.D. Collins, G.R. Gibson // American Journal of Clinical Nutrition. - 1999. - Vol. 69, № 5. - P. 1052-1057.
15. Cummings J.H. Probiotics, prebiotics and antibiotics in inflammatory bowel disease / J.H. Cummings, S.C.Kong // Novartis Foundation symposium. - 2004. - Vol. 263. - P. 99-111.
16. Fedorak R.N. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders / R.N. Fedorak, K.L. Madsen // Current Opinion in Gastroenterology. - 2004. - Vol. 20.-P. 146-155.
17. Kailasapathy K. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium spp* / K. Kailasapathy, J. Chin // Immunol. Cell. Biol. - 2000. - Vol. 78, № 1. - P. 80-88.
18. Parker R.B. Probiotics, the other half of the antibiotic story / R.B. Parker // Anim. Nutr Health. - 1974.- № 29. - P. 4-8.
19. Peri V. N. Basic aspects of pre-, pro- and synbiotics / V.N. Peri, Medi // Arch. Gastroenterohepatol. - 2003. - Vol. 22, № 3.4. - P. 65-72.
20. Watkinson P. J. The use of pre- pro- and synbiotics in adult intensive care unit patients: Systematic review / P. J. Watkinson et al. // Clinical Nutrition. - 2007. -Vol. 26, № 2. - P. 182-192.

References

1. Ardatskaja M.D. Disbakterioz kishechnika: sovremennye aspekty izucheniya problemy, principy diagnostiki i lecheniya / M.D. Ardatskaja, A.V. Dubinin, O.N. Minushkin // Terapevticheskij arhiv, 2001. — №2. — С.67-72.
2. Anan'eva N.V. Vlijanie jezkopolisaharidov na stressoustojchivost' probioticheskikh kul'tur / N.V. Anan'eva, V.I. Ganina // Klinicheskoe pitanie. - 2007 - № 1-2. - S.20.
3. Bazhenov L.G. Izuchenie antagonistsicheskogo dejstva laktobacill na *Helicobacter pylori* / L.G. Bazhenov, V.M. Bondarenko, E.A. Lykova, D.K. Ogaj // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunologii. - 1997. - № 3. - S. 89-91.
4. Barsukova M.V. Novye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya disbioticheskikh narushenij u detej / M.V. Barsukova, V.F. Demin, L.I. Il'enko, A.A. Sultanova, N.B. Taishheva, I.N. Holodova // Russkij medicinskij zhurnal - 2003.-Т. 11., №20. - S. 1124-1126.
5. Bel'mer S.V. Antibiotik-associirovannyj disbakterioz kishechnika / S.V. Bel'mer // Russkij medicinskij zhurnal. - 2004. — Т.12, № 3. - S. 148-152.
6. Bondarenko V.M. Disbiozy i preparaty s probioticheskoy funkciej / V.M. Bondarenko, A.A. Vorob'ev // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunologii. 2004. - № 1. - S. 84-92.
7. Gracheva N.M. Probioticheskie preparaty v terapii i profilaktike disbakterioza kishechnika / N.M. Gracheva, V.M. Bondarenko // Infekcionnye bolezni. - 2004. - №2. - S. 53-58.
8. Zhihareva N.S. Ispol'zovanie prebiotikov v terapii sindroma razdrashennogo kishechnika / N.S. Zhihareva, A.I. Havkin // Russkij medicinskij zhurnal. - 2006. — Т.14, № 19. - S. 1384-1386.
9. Kashirskaja N.Ju. Znachenie probiotikov i prebiotikov v reguljacii kishečnoj mikroflory / N.Ju. Kashirskaja // Russkij medicinskij zhurnal. 2000. — Т.8, № 13-14. - S. 572-576.
10. Kiselev S.A. Probiotiki: novyj podhod k mehanizmu terapevticheskogo dejstva pri lechenii disbakterioza kishechnika / S.A. Kiselev, D.S. Chicherin // Klinicheskoe pitanie. - 2007. - № 1-2. - S.44.
11. Petrov L.N. Bakterial'nye probiotiki: biotehnologija, klinika, algoritmy vybora / [L.N. Petrov i dr.] - SPb.: FGUP GNII OChB, 2008. — 136 s.
12. Postnikova E.A. Poisk perspektivnyh shtammov bifidobakterij i laktobacill dlja razrabotki novyh biopreparatov / [E.A. Postnikova i dr.] // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunol. - 2004. - № 2. - S. 64-69.
13. Subbotina M.D. Disbakterioz kishechnika u detej i mikroekologicheskie podhody k ego korekcii: uchebno-metodicheskoe posobie / [M.D. Subbotina i dr.] - SPb.: Izd-vo PMI; 1997. - 24 s.
14. Collins M.D. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut / M.D. Collins, G.R. Gibson // American Journal of Clinical Nutrition. - 1999. - Vol. 69, № 5. - P. 1052-1057.
15. Cummings J.H. Probiotics, prebiotics and antibiotics in inflammatory bowel disease / J.H. Cummings, S.C.Kong // Novartis Foundation symposium. - 2004. - Vol. 263. - P. 99-111.
16. Fedorak R.N. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders / R.N. Fedorak, K.L. Madsen // Current Opinion in Gastroenterology. - 2004. - Vol. 20.-P. 146-155.

17. Kailasapathy K. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp / K. Kailasapathy, J. Chin // Immunol. Cell. Biol. - 2000. - Vol. 78, № 1. - P. 80-88.
18. Parker R.B. Probiotics, the other half of the antibiotic story / R.B. Parker // Anim. Nutr. Health. - 1974. - № 29. - P. 4-8.
19. Peri V. N. Basic aspects of pre-, pro- and synbiotics / V.N. Peri, Medi // Arch. Gastroenterohepatol. - 2003. - Vol. 22, № 3.4. - P. 65-72.
20. Watkinson P. J. The use of pre- pro- and synbiotics in adult intensive care unit patients: Systematic review / P. J. Watkinson et al. // Clinical Nutrition. - 2007. -Vol. 26, № 2. - P. 182-192.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА

Макаренко А.Н., Петров П.И., Лугина С.В.

Ключевые слова: дисбактериоз, микробиоценоз, антибиотические препараты, пробиотики, пребиотики.

В статье рассмотрен современный взгляд на проблему профилактики и лечения дисбактериоза. Проблематике дисбактериоза в настоящее время уделяется большое внимание как медиками, так и учеными. По данным отечественной и мировой статистики, с данной проблемой постоянно сталкиваются 80-90% людей различных возрастных и социальных групп. Лечение дисбактериозных состояний включает в себя спектр подходов в зависимости от этиологии патогенеза. В терапевтической практике часто встречается симптоматическое лечение, которое не приносит длительного эффекта, поскольку не устраняет первопричину. Основными путями борьбы является применение пробиотиков, пребиотиков и антибиотиков. Таким образом, следующим шагом в развитии взглядов по улучшению симбиотических взаимосвязей между макроорганизмом и его микробиотой может стать разработка так называемых аутобиотиков - препаратов, созданных индивидуально на основе компонентов собственной микробиоты.

Summary

MODERN VIEW ON THE ISSUE OF DYSBACTERIOSIS THERAPY AND PREVENTION

Makarenko A.N., Petrov P.I., Lugina S. V.

Key words: dysbacteriosis, microbiocenosis, antibiotic medicines, probiotics, prebiotics.

This article describes current views on prevention and therapy of dysbiosis. At present this condition is in the focus of attention of clinicians and health researches. According to the in-home and world statistics, 80-90% of population of different age and social groups are facing this problem. The therapy of dysbacteriosis often includes a variety of approaches depending on the aetiology. Common therapeutic practice is based on symptomatic treatment which does not provide long-lasting effect as it does not eliminate the root cause. The main ways to combat this condition is the use of probiotics, prebiotics and antibiotics. Thus, the next step in the development of views on the improvement of symbiotic relationships between microorganism and microbiota could be based on creating so-called autobiotics, agents designed individually on the basis of patient's own components of microbiota.

УДК 616.31-089.23:616.314-089.28

Малюченко О. М., Король Д. М., Малюченко М. М., Ярковий В. В., Коробейніков Л. С. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОРТОПЕДИЧНЕ ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ЧАСТКОВИХ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Авторами статті проведено огляд літератури, що стосується проблеми вдосконалення підходів до реабілітації пацієнтів з частковою адентією за допомогою часткових знімних ортопедичних конструкцій. В представленій роботі матеріал було логічно розподілено за відповідними підрозділами: потреба пацієнтів у подібному виді реабілітації, конструкційні та біомеханічні особливості часткових знімних протезів, огляд основних матеріалів для їх виготовлення, переваги та недоліки таких конструкцій. За результатами огляду авторами зроблено висновок про значну актуальність пошуку шляхів вдосконалення часткового знімного протезування із врахуванням стану опорних зубів та атрофічних змін у тканинах протезного ложа.

Ключові слова: частковий знімний пластинковий протез, перебазування, стан опорних зубів, слизова оболонка протезного ложа, кламер.

Повноцінне відновлення зубних рядів і зовнішнього вигляду обличчя пацієнта, порушеного внаслідок втрати зубів або їх часткового руйнування, є необхідністю, незалежно від професії, суспільного стану та віку особи. Тому протягом останніх десятиліть спостерігається стрімке підвищення вимог як до функціональних особливостей, так і до естетичних якостей зубних протезів [29, 31, 34, 41].

Питання поширеності та потреби населення у

лікуванні при частковій втраті зубів залишається у центрі уваги науковців [18, 22].

Потреба населення в ортопедичній стоматологічній допомозі при частковій чи повній втраті зубів залежить від багатьох факторів: поширеності стоматологічних хвороб в даному регіоні, особливостей їхнього перебігу, ефективності профілактичних заходів, лікування та терміном використання раніше встановлених ортопедичних конструкцій.

Ці фактори тісно взаємопов'язані з демографічними, екологічними та географічними особливостями того чи іншого регіону, генетичними схильностями кожного пацієнта, умов життя та його відношенням до власного здоров'я. Тому статистичні дані про потребу дорослого населення у цьому виді лікування можуть досить суттєво відрізнятися: від 60% до 98% обстеженого дорослого населення [4, 7, 12, 16, 30].

Збільшення кількості і якості профілактичних заходів та деяке поліпшення надання терапевтичної стоматологічної допомоги поки що не знизили потребу населення у виготовленні нових зубних протезів чи корекції вже існуючих [27]. Тому часткова відсутність зубів є однією з найбільш поширених патологій зубощелепної системи, що підтверджується даними різних авторів [4, 30].

Втрата зубів призводить до порушення основних функцій зубощелепної системи, функціонального та психологічного дискомфорту людини, захворювання ШКТ та втрати естетичного оптимуму обличчя [2, 3, 25].

До зростання поширеності передчасної втрати зубів найчастіше приводить карієс зубів та його ускладнення, хвороби пародонта, ігнорування правил профілактики та несвоєчасне звернення до лікаря [1, 39].

Так, Р.А. Левандовський (1996) [28] вивчав матеріали історій хвороб у 1256 жителів Дніпровського району м. Херсона і визначив, що у 260 пацієнтів спостерігались кінцеві дефекти, розташовані на обох щелепах, тобто в 20,7% випадків. У 247 вони були розташовані на нижній щелепі, а у 192 - на верхній. При чому поширеність кінцевих дефектів на нижній щелепі була більшою в жінок усіх вікових груп.

За період з 1996 по 1997 роки О.М. Сенніков і В.А. Лабунець провели аналіз потреби населення України в ортопедичній допомозі при частковій втраті зубів і отримали наступні результати: серед вибіркового обстеження 5090 жителів регіонів України дорослого віку були виявлені 3823 людей з частковими дефектами зубних рядів, що склало 74%. При цьому, 9,3% із загальної кількості осіб страждали на повну адентію [27].

Аналізуючи отримані дані, цими авторами були зроблені такі висновки: однібічні кінцеві дефекти зустрічаються в 16% випадків, двосторонні - у 13%, включені в бічних ділянках - до 65%, включені дефекти фронтальної ділянки не перевищують 6%.

Таким чином, розбіжність наведених у літературі даних можна пояснити різними медико-географічними умовами регіонів, в яких проведені дослідження, а також зростанням поширеності втрати зубів у зв'язку зі зниженням рівня соціальних умов життя.

Навіть втрата окремих зубів бічної ділянки здатна відчутно змінити фонетичну та естетичну складову функції зубощелепного апарату, змінюючи зовнішні контури обличчя та порушуючи

вимовляння окремих звуків. В літературі зустрічаються окремі посилання на зниження висоти нижньої частини обличчя, що обумовлене підвищеною або патологічною стертістю зубів та порушенням роботи СНЩС [6,8].

Про необхідність якнайшвидшого відновлення дефектів зубних рядів свідчать результати досліджень вітчизняних та закордонних авторів [28].

У своїй роботі М.Д. Король у 2005р., провівши дослідження, прийшов до висновку, що вторинні деформації зубних рядів у разі несвоєчасного протезування зустрічаються у 67% випадків. Відсутність молярів спричиняє різноманітну зміну положення премоларів (поворот по осі, корпусне зміщення, нахил в сторону дефекта та ін.). Величина прояву симптома Попова-Годона за відсутності антагоністів залежить від віку, в якому були видалені зуби, і давності їхньої втрати [21].

Однією з найголовніших проблем при частковій втраті зубів є функціональне перевантаження зубів, що залишились, а при несвоєчасній корекції базису вже наявного протеза, як зазначають окремі автори [12, 15, 16, 33, 60], є перевантаження опорних зубів. Перевантаження може бути як компенсованим (не мати клінічних проявів із боку пародонта і твердих тканин зубів, які обмежують дефект, або проявлятися підвищеною стертістю твердих тканин зубів), так і некомпенсованим - функціональне перевантаження супроводжується виникненням патологічної рухомості різного ступеня з чи без оголення коренів зубів, обмежуючих дефект, їх зміщенням у різних напрямках [23].

В ділянці відсутніх зубів слизова оболонка альвеолярного відростка може бути нормальною, гіпертрофованою або атрофованою [14, 55].

Після повної чи часткової втрати зубів з однієї сторони у пацієнтів акт жування здійснюється, як правило, на одному боці, без чи з меншим дефектом, який згодом стає звичним. Залежно від клінічної картини, в одних пацієнтів виявляється право-, а в інших лівосторонній тип жування. З часом у таких хворих спочатку виробляється, а потім стійко закріплюється патологічний динамічний стереотип, і труднощі подальшого лікування будуть пов'язані не тільки із заміщенням дефекту, а і з відновленням нормальної біомеханіки жувального акту. У зв'язку з цим стають зрозумілими труднощі адаптації хворих до знімних конструкцій протезів.

Враховуючи соціально-економічну ситуацію, що склалася, найпоширенішим варіантом протезування часткової адентії при кінцевих дефектах зубних рядів є виготовлення знімних ортопедичних конструкцій, до залишаються протези дугової та пластинкової конструкції з металевим або пластмасовим базисом [3, 4, 12].

Для відновлення кінцевих дефектів найчастіше в повсякденній практиці стоматологічні кабінети державних установ застосовують знімні

пластинкові протези з кламерною фіксацією [34, 44]. Обираючи конструкцію часткового знімного протеза, стоматолог-ортопед, насамперед, розв'язує проблему його фіксації та стабілізації [32].

Фіксація і стабілізація знімних протезів - це складне біомеханічне завдання, вирішення якого має на меті:

- 1) утримання протеза від зміщення у вертикальному і горизонтальному напрямках;
- 2) запобігання шкідливій дії знімного протеза на опорні зуби і тканини протезного ложа;
- 3) відповідність естетичним вимогам;
- 4) унеможливлення негативного ставлення пацієнта до знімної конструкції [33, 44].

Впродовж багатьох останніх років у стоматологічній практиці державних стоматологічних установ бази часткових знімних пластинкових протезів виготовлялись з акрилових пластмас гарячого затвердіння (Етакрил-02, Фторакс, Latacryn-H, Villacryn H+) [10, 17, 47]. Для перебудування та лагодження пластмасових протезів, для виготовлення тимчасових знімних протезів, а також ортодонтичних апаратів використовують пластмаси холодного затвердіння (Протакрил-М, Редонт, Duracryn Plus, Villacryn S).

На сьогоднішній день існує широкий вибір закордонних матеріалів, позбавлених тих мінусів, які притаманні акриловим пластмасам (наприклад, відносна крихкість та значна усадка) [11].

Інтернет-посилання та рекламні інформаційні матеріали ілюструють достатньо велику кількість переваг та позитивних якостей сучасних основних матеріалів для виготовлення знімних ортопедичних конструкцій, що характеризуються високою естетичністю та мають певну специфіку лабораторного виготовлення. До таких конструкцій можна віднести:

- 1) нейлонові протези першого покоління;
- 2) нейлонові протези другого покоління (Deflex, Vertex Thermosens);
- 3) поліуретанові протези;
- 4) протези Bio Acry-Free, що виготовляються з поліметилметакрилату;
- 5) протези, зроблені на основі нейлону;
- 6) ацеталеві протези.
- 7) поліпропілену;

Нажаль, нам не вдалося знайти ґрунтовні наукові роботи з детальною характеристикою та обґрунтуванням ефективності клінічного застосування протезів на основі вищезгаданих матеріалів.

Проблема взаємовідношення тканин порожнини рота з матеріалами, з яких виготовляються зубні протези, є однією з основних в клініці ортопедичної стоматології [9]. У здорових тканинах порожнини рота збалансовані біохімічні процеси, що зберігає структуру тканини і підтримує її функцію, а тим часом матеріали, що застосовуються для виготовлення зубних протезів, є чужорідними і викликають в тканинах людини різні адаптивні реакції. Особливо виражена реакція при

частковому і повному знімному протезуванні. Практично вся СОПР під знімним протезом в різному ступені має ознаки «боротьби» з чужорідним тілом [5]. Наприкінці тридцятих років для виготовлення базисів 5 знімних зубних протезів стали використовувати акрилові пластмаси, які витіснили каучук. Одним із суттєвих недоліків акрилатів є їхня мікропористість, що виникає в процесі полімеризації [38]. Мікрофлора, яка перебуває в мікропорах зубних протезів, викликає порушення мікробіологічного рівноваги тканин порожнини рота. У ділянці контакту знімного протезу часто можна спостерігати запалення слизової оболонки, що отримало назву «акрилового стоматиту». Основною причиною виникнення подібного ускладнення є технологічна неможливість повної полімеризації мономера [26]. Вільний мономер викликає алергічні реакції локального і загального характеру. При порушенні режиму полімеризації в базисі протеза може міститися від 3,4 до 8% вільного мономера, який виділяється з протеза протягом 5 років. При попаданні мономера в слину внаслідок вимивання або стирання пластмаси виникають умови для прояву в порожнині рота токсико-алергічних реакцій [42, 45].

Можливі косметичні недоліки знімних пластинкових конструкцій з кламерною фіксацією часто створюють психологічний бар'єр для швидкої адаптації у пацієнтів молодого віку. Ще одним суттєвим конструкційним негативним фактором можна вважати значний за площею базис, що може спричиняти зниження всіх видів чутливості рецепторів протезного ложа. Окремою групою ускладнень, пов'язаних з користуванням знімними конструкціями, можна вважати процеси, що пов'язані як з недоліками матеріалів, так і з процесами, що відбуваються у тканинах протезного ложа. Часто через тривалий термін користування стираються штучні пластмасові зуби, і це викликає зниження висоти прикусу, що, в свою чергу, впливає на збільшення навантаження на зуби, що залишились та порушення в роботі скронево-нижньощелепного суглобу [34, 39].

Відомо, що знімні протези впливають на підлеглі тканини, що супроводжується зміною рельєфу протезного ложа [35]. Внаслідок змін рельєфу підлеглих тканин виникає невідповідність між базисом протеза і протезним ложем [15]. Невідповідність рельєфу базису протеза і протезного ложа часто викликає нерівномірний розподіл жувального тиску з виникненням зон переважень в підлягаючих тканинах. В такому випадку ортопедична конструкція може надавати більше негативного впливу, який супроводжується збільшенням інтенсивності атрофічних процесів в ділянках з підвищеним тиском. Такі зміни можуть значно ускладнювати повторне протезування пацієнтів [24].

Невідповідність рельєфу базису протеза протезному ложу можна коригувати шляхом перебудування ортопедичної конструкції. Слід відмі-

тити, що у повсякденній клінічній практиці необхідність перебазування протеза визначається порушенням його стійкості або балансом, що не завжди супроводжується скаргами пацієнтів. Своєчасне проведення перебазування дозволяє не тільки стабілізувати стан тканин протезного ложа, але і збільшити терміни користування протезами. Однак, при користуванні різними конструкціями знімних протезів, періодичність контрольних відвідувань і терміни проведення перебазувань можуть істотно відрізнятися.

За даними Невської В.В. (2011р.), пацієнтам, які користуються пластинковими протезами при кінцевих дефектах великої протяжності, рекомендовано проводити періодичне перебазування кожні 12 місяців, при включених дефектах і незнімних конструкціях на протилежній щелепі - через 18 місяців, а при знімних протезах на антагонуючій щелепі - 12 і 24 місяці.

Таким чином, на підставі проведеного аналізу доступної літератури за темою дослідження, нами було зроблено висновок про збереження значної актуальності вдосконалення підходів до знімного протезування у пацієнтів з частковою адентією. Наукові дослідження попередніх років демонструють принципове значення для довготривалого успішного користування подібними конструкціями трьох основних факторів, а саме: стану опорних зубів, особливостям біомеханіки конструкції та взаємодії матеріалів протеза з оточуючими тканинами та організмом людини в цілому. Отже, на підставі ознайомлення з даними літератури можна дійти висновку про те, що питання стану опорних зубів після перебазування часткового знімного пластинкового протезу є актуальним і потребує подальшого вивчення [24, 33,36, 40].

Література

- Аболмасов Н.Г. Ортопедическая стоматология / Н.Г. Аболмасов - [2-е изд.] - М.: Медпресс-информ, 2007. - 496 с.
- Абрамович А.М. Качество жизни больных с частичным и полным отсутствием зубов / А.М. Абрамович. - М., 2005. - 25 с.
- Алимский А.В. Медико-социальные и организационные аспекты современной геронтостоматологии / А.В. Алимский // Российский стоматологический журнал. - 2004. - №2. - С.38-40.
- Апресян Г.Н. Нуждаемость в ортопедической стоматологической помощи населения пожилого и старческого возраста и особенности ее оказания в условиях бесплатного (льготного) зубного протезирования. / Г.Н. Апресян. - М., 2005. - 92 с.
- Арутюнов С.Д. Микробиологическое обоснование выбора базисной пластмассы съемных зубных протезов / С.Д. Арутюнов // Стоматология - 2002. - № 3. - С.4-8.
- Боровский Е.В. Стоматологический статус лиц пожилого и старческого возраста в разных регионах / Е.В. Боровский // Стоматология - 1991. - № 4. - С.78-80.
- Величко Л.С. Подготовка пациента к зубному протезированию / Л.С. Величко - Минск : БГМУ, 2009. - 28 с.
- Гаврилов Е.Н. Ортопедическая стоматология / Е.Н. Гаврилов - СПб.: Фолиант, 1997. - 565 с.
- Галонский В.Г. Реакция слизистой оболочки опорных тканей протезного ложа на воздействие съемных зубных протезов / Галонский В.Г. // Сибирский медицинский журн. - 2009. - № 2. - С.18-22.
- Гасан Жамиль Вазир Повышение эффективности фиксации съемных протезов после частичной потере зубов : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / Гасан Жамиль Вазир. - К., 1993. - 18с.
- Глинкина В.В. Необходимость внедрения новых материалов для изготовления съемных протезов / В.В. Глинкина // Сборник материалов для научно-практической конференции : Медицинные и фармацевтические науки: стратегические приоритеты развития и инновационные решения : Мат. конф. - Днепропетровск, 2013. - С.22.
- Гончаренко А.Д. Потребность в ортопедическом лечении съемными пластиночными протезами среди сельского населения / А.Д. Гончаренко // Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России : Мат. конф. - М., 2000. - С.394-395.
- Гроссман В.И. Клинические и экспериментальные исследования эффективности применения в ортопедической стоматологии некоторых новых полимеров в качестве базисных материалов : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / В.И. Гроссман - Пермь, 2007. - 20 с.
- Дівнич Т.Я. Зміна мікрофлори ротової порожнини в залежності від терміну користування знімними конструкціями зубних протезів / Т.Я. Дівнич // Галицький лікарський вісник - 2007. - № 2. - С.26-28.
- Донской Г.И. Применение математических методов в исследованиях по стоматологии / Г.И. Донской - Донецк: Изд-во Донецкого гос. мед. ун-та им. М. Горького, 2001. - 150 с.
- Дорубець А.Д. Поширеність дефектів зубних рядів та потреба у відновленні їх безперервності / А.Д. Дорубець // Український стоматологічний альманах - 2007. - № 1. - С.55-57.
- Жулев Е.Н. Частичные съемные протезы (теория, клиника и лабораторная техника) / Е.Н. Жулев - Н. Новгород: Нижегород. гос. мед. акад., 2000. - 428 с.
- Заблюцкий Я.В. Поширеність та структура дефектів зубних рядів у населення міста Львова та Львівської області / Я.В. Заблюцкий // Вісник стоматології - 2005. - №4. - С.77-87.
- Згонник О.С. Нуждаемость в полном съемном протезировании населения города Полтавы и области / О.С. Згонник // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. акад. - 2003. - Т.3. - Вип. 2(6). - С.24-26.
- Зубченко С.Г. Потреба населення м. Полтави і Полтавської області в знімному пластинковому протезуванні / С.Г. Зубченко // Український стоматологічний альманах : Досягнення і перспективи розвитку ортопедичної стоматології та ортодонції в Україні : мат. конф. Т. 3. - Полтава, 2006. - № 1- С.19-20.
- Зубченко С.Г. Ортопедична допомога населенню сільської місцевості / С.Г. Зубченко, М.Д. Король // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції 12-13 травня. - Івано-Франківськ, 2005. - С. 26.
- Зубченко С.Г. Перспективи надання стоматологічної ортопедичної допомоги в сучасних економічних умовах / С.Г. Зубченко, М.Д. Король, Л.С. Коробейніков // Матеріали ІІ (IX) з'їзду асоціації стоматологів України. - К.: Книга плюс, 2004. - С. 60.
- Клим'юк Ю.В. Особливості обстеження хворих за допомогою методики визначення витривалості пародонта зубів до навантажень / Ю.В. Клим'юк // Український стоматологічний альманах, 2009. - № 1. - С.25-27.
- Колос Г.А. Отдаленные результаты протезирования пациентов с частичной потерей зубов съемными протезами с телескопической системой фиксации. / Г.А. Колос, Т.В. Колесова // Вестник Волг ГУ - 2006. - № 5 - С.84.
- Копейкин В.Н. Ортопедическая стоматология / В.Н. Копейкин, М.З. Миргазизов - [изд. 2-е доп.] - М.: Медицина, 2001. - 624 с.
- Копейкин В.Н. Ошибки в ортопедической стоматологии: Профессиональные и медико-правовые аспекты. / В.Н. Копейкин, М.З. Миргазизов, А.Ю. Малый - М., 2002. - 240 с.
- Лабунец В.А. Основы научного планирования и организации ортопедической стоматологической помощи на современном этапе её развития / В.А. Лабунец - Одесса, 2006. - 428 с.
- Левандовський Р.А. Раннє заміщення кінцевих дефектів та великих включених дефектів зубних рядів мостоподібними протезами на імплантатах : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22. «Стоматологія» / Р.А. Левандовський. - К., 1996. - 17 с.
- Маланчук В.А. О методологических подходах к эстетике в ортопедической стоматологии / В.А. Маланчук, Т.И. Безик // Вісник стоматології. - 1997. - № 3. - С.422-425.
- Малюченко М.М. Потреба населення в незнімному протезуванні (огляд) / М.М. Малюченко / Актуальні проблеми ортопедичної стоматології та ортодонції : Всеукр. наук.-практ. конф. : Мат. конф. - Полтава, 2000. - С. 70-71.
- Наумович С.А. Биомеханика системы «Зуб-периодонт-костная ткань»: монография / С.А. Наумович - Минск: БГМУ, 2009. - 279 с.
- Наумович С.А. Методы ортопедического лечения заболеваний периодонта / С.А. Наумович - Минск: БГМУ, 2009. - 60 с.
- Наумович С.А. Методы фиксации и стабилизации полных съемных пластиночных протезов / С.А. Наумович - Минск: БГМУ, 2009. - 4 с.
- Наумович С.А. Ортопедическая стоматология. Протезирование съемными пластиночными и бюгельными протезами / С.А. Наумович - Минск : БГМУ, 2007. - 212 с.

35. Наумович С.А. Особенности ортопедического лечения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / С.А. Наумович – Минск: БГМУ, 2005. – 28 с.
36. Невська В.В. Сравнительная оценка влияния различных конструкций съёмных протезов на протезное ложе при частичном отсутствии зубов / Невська В.В. – Москва, 2011. – 1с.
37. Неспрядько В.П. Изучение механических свойств базисных пластмасс съёмных зубных протезов / В.П. Неспрядько // Современная стоматология. – 2006. – № 3. – С.130-132.
38. Неспрядько В.П. Лабораторное исследование пористости базисных пластмасс и ее влияние на прочность базиса съёмных протезов / В.П. Неспрядько // Современная стоматология. – 2000. – №3. – С.65-67.
39. Николас Дж.А. Дженсон. Частичные съёмные протезы / Николас Дж.А. Дженсон. – Москва : «МЕДпрессинформ», 2006. – 11-12 с.
40. Панчоха В.П., Помойницький В.Г. Алгоритм планування кламерної фіксації часткових знімних протезів / В.П. Панчоха, В.Г. Помойницький // II (IX) з'їзд Асоціації стоматологів України : Мат. конф. – К.: Книга плюс, 2004. – С.437-438.
41. Перевезенцев А.П. Замковые крепления в ортопедической стоматологии / А.П.Перевезенцев // Зубной техник – 2002. – № 6. – С.5.
42. Рубленко С.С. Вплив зубних протезів з акрилової пластмаси та нейлону на резистентність і мікрофлору порожнини рота / С.С. Рубленко. – Москва, 2012. – 1с.
43. Сенніков О.М. Динамика ЕМГ показників функціонального стану жувальних м'язів у процесі протезування хворих з односторонніми кінцевими дефектами зубних рядів на субперіостальних імплантатах / О.М. Сенніков // Вісник стоматології. – 1997. – №1. – С.108-110.
44. Чуйко А.Н. Особенности биомеханики в стоматологии / А.Н. Чуйко. – Х.: Прапор, 2006. – 304 с.
45. Cronstrom R., Rene N., Owall B., Blomqvist A. The swedish patient insurance scheme and guarantee insurance for prosthodontic treatment / R. Cronstrom, N. Rene, B. Owall [et al.] // Int. Dental J. – 1992. – Vol. 42. – P.113-118.
46. Glants P.Q., Nyman S., Strachdmen E. On functional strain in fixed mandibular reconstruction / P.Q. Glants, S. Nyman, E. Strachdme, [et al.] // Acta Odontol. Scand. – 1984. – Vol. 42 – №5. – P.269-276.
1. Abolmasov N.G. Ortopedicheskaja stomatologija / N.G. Abolmasov - [2-e yzd.] – M.: Medpress-ynform, 2007. – 496 с.
2. Abramovych A.M. Kachestvo zhizny bol'nyh s chastychnym y polnym otsutstviem zubov / A.M. Abramovych. – M., 2005. – 25 с.
3. Alymskij A.B. Medyko-socyal'nye y organizatsionnye aspekty sovremennoj gerontostomatologyy / A.B. Alymskij // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. – 2004. – №2. – S.38-40.
4. Apresjan G.N. Nuzhdaemost' v ortopedicheskoy stomatologicheskoy pomoshny naseleniya pozhylogo y starcheskogo vozrasta y osobennosti ee okazaniya v usloviyah besplatnogo (i'gotnogo) zubnogo protezyrovaniya. / G.N. Apresjan. – M., 2005. – 92 с.
5. Arutjunov S.D. Mykrobiologicheskoe obosnovanye vybora bazysnoj plastmassy s'jemnyh zubnyh protezov / S.D. Arutjunov // Stomatologija – 2002. – № 3. – S.4-8.
6. Borovskij E.V. Stomatologicheskij status lyc pozhylogo y starcheskogo vozrasta v raznyh regionah / E.V. Borovskij // Stomatologija – 1991. – № 4. – S.78-80.
7. Velychko L.S. Podgotovka pacyenta k zubnomu protezyrovaniyu / L.S. Velychko – Mynsk : BGMU, 2009. – 28 с.
8. Gavrylov E.N. Ortopedicheskaja stomatologija / E.N. Gavrylov – SPb.: Folyant, 1997. – 565 с.
9. Galonskij V.G. Reakcija slizystoj obolochky opornyh tkanej proteznogo lozha na vozdejstviye s'jemnyh zubnyh protezov / Galonskij V.G. // Sybyskij medycynskij zhurn. – 2009. – № 2. – S.18-22.
10. Gasan Zhamyl' Vazyr Povysheniye efektyvnosti fyksacy s'jemnyh protezov posle chastychnoj potere zubov : avtoref. dys. na soyskanye uchenoj stepeny kand. med. nauk : spec. 14.01.22 «Stomatologija» / Gasan Zhamyl' Vazyr. – K., 1993. – 18s.
11. Glynkyna V.V. Neobhodimost' vnedreniya novyh materialov dlja yzgotovleniya s'jemnyh protezov / V.V. Glynkyna // Sbornik materialov dlja nauchno-prakticheskoy konferency : Medycynskie y farmaceuticheskie nauky: strategicheskie priorytety razvitya y innovatsionnye resheniya : Mat. konf. – Dnepropetrovsk, 2013. – С.22.
12. Goncharenko A.D. Potrebnost' v ortopedicheskom lecheny s'jemnyh plastynochnyh protezamy s'redy sel'skogo naseleniya / A.D. Goncharenko // Труды VI съезда Stomatologicheskoy assotsyacy Rossyy : Mat. konf. – M., 2000. – S.394-395.
13. Grossman B.Jl. Klynycheskie y eksperymental'nye yssledovaniya efektyvnosti primeneniya v ortopedicheskoy stomatologiy nekotoryh novyh polymerov v kachestve bazysnyh materialov : avtoref. dys. na soyskanye uch. stepeny kand. med. nauk: spec. 14.00.21 «Stomatologiya» / B.Jl. Grossman – Perm', 2007. – 20 с.
14. Divnyh T.Ja. Zmina mikroflory rotovoi' porozhnyny v zalezhnosti vid terminu korystuvannya znimnymy konstrukcijamy zubnyh proteziv / T.Ja. Divnyh // Galyc'kij likars'kij visnyk – 2007. – № 2. – S.26-28.
15. Donskoj G.Y. Prymeneniye matematicheskyyh metodov v yssledovaniyah po stomatologyy / G.Y. Donskoj – Doneck: Yzd-vo Doneckogo gos. med. un-ta ym. M. Gor'kogo, 2001. – 150 с.
16. Dorubec' A.D. Poshyrenist' defektiv zubnyh rjadiv ta potreba u vidnovlenni i'h bezperervnosti / A.D. Dorubec' // Ukrai'ns'kij stomatologichnyj al'manah – 2007. – № 1. – S.55-57.
17. Zhulev E.N. Chastychnye s'jemnye protezy (teoriya, klynyka y laboratornaja tehnyka) / E.N. Zhulev – N. Novgorod: Nyzhegorod. gos. med. akad., 2000. – 428 с.
18. Zabloc'kij Ja.V. Poshyrenist' ta struktura defektiv zubnyh rjadiv u naselenni mista L'vova ta L'vivs'koi' oblasti / Ja.V. Zabloc'kij // Visnyk stomatologii' – 2005. – №4. – S.77-87.
19. Zgonnyk O.S. Nuzhdaemost' v polnom s'jemnomu protezyrovani naseleniya goroda Poltavy y oblasti / O.C. Zgonnyk // Aktual'ni problemy suchasnoi' medycyny: Visnyk Ukr. med. stomat. akad. – 2003. – T.Z. – Vyp. 2(6). – S.24-26.
20. Zubchenko S.G. Potreba naselenni m. Poltavy i Poltavs'koi' oblasti v znimnomu plastynkovomu protezuvanni / S.G. Zubchenko // Ukrai'ns'kij stomatologichnyj al'manah : Dosjagnenni i perspektivy rozvytku ortopedychnoi' stomatologii' ta ortodontii' v Ukrai'ni : mat. konf. T. 3. – Poltava, 2006. – № 1 – S.19-20.
21. Zubchenko S.G. Ortopedychna dopomoga naselennju sil's'koi' miscevnosti / S.G. Zubchenko, M.D. Korol' // Materialy miznarodnoi' naukovo-praktichnoi' konferencyi' 12-13 travnja. – Ivano-Frankivs'k, 2005. – S. 26.
22. Zubchenko S.G. Perspektivy nadanni stomatologichnoi' ortopedychnoi' dopomogy v suchasnyh ekonomichnyh umovah / S.G. Zubchenko, M.D. Korol', L.S. Korobejnikov // Materialy II (IH) z'i'zdu asociaci' stomatologiv Ukrai'ny. – K.: Knyga pljus, 2004. – S.60.
23. Klym'juk Ju.V. Osoblyvosti obstezhenni hvoryh za dopomogoy metodyky vyznachenni vytryvalosti parodontu zubiv do navantazhen' / Ju.V. Klym'juk // Ukrai'ns'kij stomatologichnyj al'manah, 2009. – № 1. – S.25-27.
24. Kolos G.A. Otdalennyye rezul'taty protezyrovaniya pacyentov s chastychnoj poterej zubov s'jemnymy protezamy s teleskopicheskoy systemoy fyksacy. / G.A. Kolos, T.V. Kolesova // Vestnyk Volg GU – 2006. – № 5 – С.84.
25. Kopejkin V.N. Ortopedicheskaja stomatologija / V.N. Kopejkin, M.Z. Myrgazyov – [ydz. 2-e dop.] – M.: Medycyna, 2001. – 624 с.
26. Kopejkin V.N. Oshybky v ortopedicheskoy stomatologyy: Professional'nye y medyko-pravovye aspekty. / V.N. Kopejkin, M.Z. Myrgazyov, A.Ju. Mal'by – M., 2002. – 240 с.
27. Labunec V.A. Osnovy nauchnogo planyrovaniya y organizacyi ortopedicheskoy stomatologicheskoy pomoshny na sovremennom etape ee razvitya / B.A. Labunec – Odessa, 2006. – 428 с.
28. Levandovskij R.A. Rannje zamishhenni kincevyh defektiv ta velykyh vključennyh defektiv zubnyh rjadiv mostopodobnyh protezamy na implantatah : avtoref. dys. na zdobuttja nauk. stupenja kand. med. nauk : spec. 14.01.22. «Stomatologija» / R.A. Levandovskij. – K., 1996. – 17 s.
29. Malanchuk V.A. O metodologicheskyyh podhodah k estetike v ortopedicheskoy stomatologyy / V.A. Malanchuk, T.Y. Bezyk // Visnyk stomatologii'. – 1997. – № 3. – S.422-425.
30. Maljuchenko M.M. Potreba naselenni v neznimnomu protezuvanni (ogljad) / M.M. Maljuchenko / Aktual'ni problemy ortopedychnoi' stomatologii' ta ortodontii' : Vseukr. nauk.-prakt. konf. : Mat. konf. – Poltava, 2000. – S. 70-71.
31. Naumovych S.A. Byomehanika systemy «Zub-peryodont-kostnaja tkan'»: monografija / S.A. Naumovych – Mynsk: BGMU, 2009. – 279 s.
32. Naumovych S.A. Metody ortopedicheskogo lecheniya zaboлевanyj peryodonta / S.A. Naumovych – Mynsk: BGMU, 2009. – 60 s.
33. Naumovych S.A. Metody fyksacy y stabilizacy polnyh s'jemnyh plastynochnyh protezov / S.A. Naumovych – Mynsk: BGMU, 2009. – 4 s.
34. Naumovych S.A. Ortopedicheskaja stomatologija. Protezyrovaniye s'jemnymy plastynochnyymi y bjugel'nyymi protezamy / S.A. Naumovych – Mynsk : BGMU, 2007. – 212 s.
35. Naumovych S.A. Osobennosti ortopedicheskogo lecheniya pry zaboлевaniyah slizystoj obolochky polosty rta / S.A. Naumovych – Mynsk: BGMU, 2005. – 28 s.
36. Nevs'ka V.V. Sravnytel'naja ocenka vlyaniya razlychnnyh konstrukcij s'jemnyh protezov na proteznoe lozhe pry chastychnom otsutstvyi zubov / Nevs'ka V.V. – Moskva, 2011. – 1s.
37. Nesprjad'ko V.P. Yzuchenye mehanicheskyyh svojstv bazysnyh plastmass s'jemnyh zubnyh protezov / V.P. Nesprjad'ko // Sovremennaja stomatologija. – 2006. – № 3. – S.130-132.

References

38. Nesprjad'ko V.P. Laboratornoe yssledovanye porystosty bazysnyh plastmass y ee vliyanye na prochnost' bazysa s'yemnyh protezov / V.P. Nesprjad'ko // *Sovremennaja stomatologiya*. – 2000. – №3. – S.65-67.
39. Nykolas Dzh.A. Dzhepson. Chastychnye s'yemnye protezy / Nykolas Dzh.A. Dzhepson. – Moskva : «MEDpressynform», 2006. – 11-12 c.
40. Panchoha V.P., Pomojnyck'kyj V.G. Algoritm planuvannya klamernoi' fiksacii' chastkovykh znimnyh proteziv / V.P. Panchoha, V.G. Pomojnyck'kyj // *II (IH) z'їzd Asociacii' stomatologiv Ukraїny : Mat. konf. – K. : Knyga pljus, 2004. – S.437-438.*
41. Perevezencev A.P. Zamkovye kreplenja v ortopedycheskoj stomatologyy / A.P. Perevezencev // *Zubnoj tehnyk – 2002. – № 6. – S.5.*
42. Rublenko S.S. Vplyv zubnyh proteziv z akrylovoi' plastmasy ta nejlonu na rezystentnist' i mikrofluoru porozhnyny rota / S.S. Rublenko. – Moskva, 2012. – 1c.
43. Sennikov O.M. Dynamyka EMG pokaznykiv funkcional'nogo stanu zhuval'nyh m'jaziv u procesi protezuvannya hvoryh z odnostonnnyimi kincevymi defektamy zubnyh rjadiv na subperiostal'nyh implantatah / O.M. Sennikov // *Visnyk stomatologii*. – 1997. – №1. – S.108-110.
44. Chujko A.N. Osobennosti byomehanyky v stomatologyy / A.N. Chujko. – H.: Prapor, 2006. – 304 c.
45. Cronstrom R., Rene N., Owall B., Blomqvist A. The swedish patient insurance scheme and guarantee insurance for prosthodontic treatment / R. Cronstrom, N. Rene, B. Owall [et al.] // *Int. Dental J.* – 1992. – Vol. 42. – P.113-118.
46. Glants P.Q., Nyman S. Strachdmen E. On functional strain in fixed mandibular reconstruction / P.Q. Glants, S. Nyman, E. Strachdme, [et al.] // *Acta Odontol. Scand.* – 1984. – Vol. 42 – №5. – P.269-276.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОРТОПЕДИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧАСТИЧНЫХ СЪЕМНЫХ КОНСТРУКЦИЙ
Малюченко А. Н., Король Д. М., Малюченко Н. Н., Ярковой В. В., Коробейников Л. С.

Ключевые слова: частичный съемный пластинчатый протез, перебазировка, состояние опорных зубов, слизистая оболочка протезного ложа, кламер.

Авторами статьи проведено обзор литературы, касающийся проблемы совершенствования подходов к реабилитации пациентов с частичной адентией с помощью частичных съемных ортопедических конструкций. В представленной работе обзорный материал был логично распределен по соответствующим подразделам: потребность пациентов в подобном виде реабилитации, конструкционные и биомеханические особенности частичных съемных протезов, обзор основных материалов для их изготовления, преимущества и недостатки таких конструкций. По результатам осмотра авторами сделан вывод о значительной актуальности поиска путей совершенствования частичного съемного протезирования с учетом состояния опорных зубов и атрофических изменений в тканях протезного ложа.

Summary

CURRENT CONCEPTIONS ON PROSTHODONTIC TREATMENT WITH PARTIAL REMOVABLE DENTURES

Maliuchenko O. M., Korol D. M., Maliuchenko M. M., Yarkoviy V. V., Korobeynikov L. S.

Key words: partial removable plate dentures, rebasing, the state of the abutment teeth, mucous membrane of prosthetic bed, clasp.

This review paper is devoted to enhancing approaches in the rehabilitation of patients with partial adentia by partial removable plate dentures. The article is structured into the following segments: first we described needs of patient in prosthetic correction, then we paid attention to structural and biomechanical features of dentures and reviewed the available basic materials for their manufacturing as well as the advantages and disadvantages of such appliances. The results obtained allowed us to conclude about significant relevance on searching for ways to improve partial removable dentures with regard to the state of supporting teeth and atrophic changes in the tissues of prosthetic bed.

УДК[616.31-053+614.253.81]

Поліщук Т.В., Шешукова О.В., Труфанова В.П.

ВІКОВІ ПЕРІОДИ РОЗВИТКУ ОСОБИСТОСТІ ДИТИНИ ТА ЇХ ВРАХУВАННЯ НА ПРИЙОМІ У ДИТЯЧОГО СТОМАТОЛОГА

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Розвиток психіки дитини - це складний процес дозрівання і розвитку психічних функцій і особистості, що відбувається під впливом ряду факторів - спадково-біологічних та спеціальних (виховання, навчання, впливу довкілля). Протягом життя дитини його психіка знаходиться в процесі безперервного розвитку, який протікає не завжди рівномірно (стрибкоподібно): періоди повільного, поступового дозрівання змінюються періодами бурхливого розвитку. Кожен віковий період характеризується низкою анатомо-фізіологічних і психологічних особливостей дитини, появою нових соціальних потреб і певним характером взаємин його з навколишнім середовищем. Початок розвитку особистості починається на етапі раннього дитинства (від 1 до 3 років). Дана вікова категорія дітей ще неспроможна самостійно задовольняти свої життєві потреби, а значить, спілкування з дорослим є необхідною умовою забезпечення її життя. Дітей даного віку під час прийому варто зацікавлювати різними видами маніпулятивної діяльності та предметними діями. Суттєву роль в розвитку психіки відіграє оволодіння дитиною прямоходінням, що робить її спілкування з оточуючим світом більш самостійним, розширює коло речей, що стають об'єктами пізнання, розвиває спроможність орієнтуватися у просторі та маніпулювати самими різноманітними предметами. Спілкування із дитиною у стоматологічному кабінеті повинно будуватися на основі гри, привертання уваги іграшками, короткометражними мультфільмами, навіть яскравим одягом. Психологічні особливості розвитку особистості дитини дошкільного віку (від 3 – 6 років) характеризується виникненням нової соціальної ситуації розвитку дитини. У неї вже появляється коло елементарних обов'язків, змінюються взаємини з дорослими, набуваючи нових форм, при яких спільні дії поступово заміщуються самостійним виконанням вказівок. Вперше стає можливим розпочати систематичне навчання алгоритму поведінки дитини в стоматологічному кабінеті, тому що пояснення дій лікаря починає сприйматись усвідомлено. Цей період є сприятливим для формування у маленьких пацієнтів звички дбайливо і уважно ставитися до свого здоров'я, стоматологічної культури. Особливості соціальної ситуації розвитку дошкільнят виражаються в характерних для них видах діяльності, передусім у сюжетно-рольовій грі, яка створює сприятливі умови для проведення прийому. У віці 7 - 11 років дитина починає розуміти, що вона є індивідуальністю, яка має свої права та обов'язки. Самосвідомість дитини інтенсивно розвивається, наповнюючись новими ціннісними орієнтаціями за рахунок соціального впливу на неї. Прагнення самоствердитись стимулює дитину до поведінки, яку схвалюватимуть дорослі. Визнання серед близьких, однолітків та вчителів спонукає дитину до розвитку цілеспрямованості, навичок самоконтролю і самооцінки. Дитячому лікарю-стоматологу необхідно під час своєї роботи сформувати орієнтацію на стоматологічну культуру, здоровий спосіб життя та важливості проведення своєчасного лікування. У ранньому підлітковому віці (від 10 до 14 років) центральними питаннями є питання незалежності й усвідомлення себе, зацікавленість до власного тіла та до однолітків, їхніх цінностей і моделей поведінки, зменшується інтерес до світу дорослих. Власні цінності протиставляються цінностям родини. Підліток у цьому віці занурений у себе, зростає кількість конфліктів з приводу школи, роботи вдома, вибору друзів. У підлітка з'являється прагнення бути в групі, з'являються «герої», підлітку стає притаманний егоцентризм. Лікар повинен бути готовий до проявів негативізму, тактовно до них відноситись.

Ключові слова: стоматолог, дитина, психічний розвиток, вікові періоди розвитку.

Дитяча стоматологія - особлива сфера стоматологічної практики. Адже тут необхідні не тільки практичні знання лікаря-стоматолога, але й особливий психологічний підхід до кожної дитини, задля того, щоб малеча не просто погодилася пройти лікування, а приходила до лікаря з радістю.

Розвиток психіки дитини - складний процес дозрівання і розвитку психічних функцій і особистості, що відбувається під впливом ряду факторів - спадково-біологічних та спеціальних (виховання, навчання, впливу довкілля). Протягом життя дитини її психіка знаходиться в процесі безперервного розвитку, який протікає не завжди рівномірно (стрибкоподібно): періоди повільного, поступового дозрівання змінюються періодами бурхливого розвитку. Кожен віковий період характеризується низкою анатомо-

фізіологічних і психологічних особливостей дитини, появою нових соціальних потреб і певним характером взаємин його з навколишнім середовищем.

Метою дослідження стало визначення ключових особливостей, що притаманні кожному із вікових періодів розвитку дитини, які впливають на комунікативну тактику лікаря-стоматолога.

Для досягнення мети нами проаналізована спеціальна література з дитячої психології, виявлені особливості психічного розвитку дитини та сформовані принципи співпраці стоматолога з дітьми різного віку.

Початок розвитку особистості починається на етапі раннього дитинства (від 1 до 3 років). Дана вікова категорія дітей ще неспроможна самостійно задовольняти свої життєві потреби, а значить, спілкування з дорослим є необхідною умо-

вою забезпечення її життя. Суттєву роль в розвитку психіки відіграє оволодіння дитиною прямоходінням, що робить її спілкування з оточуючим світом більш самостійним, розширює коло речей, що стають об'єктами пізнання, розвиває спроможність орієнтуватись у просторі та маніпулювати самими різноманітними предметами. Дітей даного віку під час прийому варто зацікавлювати різними видами маніпулятивної діяльності та предметними діями [1, 2].

Маніпулятивна діяльність поступово замінюється предметними діями, пов'язаними з оволодінням виробленими людьми способами користування предметами. Функціональні властивості останніх (одні предмети, приміром, пірамідки, коробочки, конструктори тощо, вимагають твердо визначеного способу дій; для інших - їх можна назвати предметами-знаряддями (молоток, олівець, ложка та ін.) - спосіб використання жорстко фіксується їх соціальним призначенням) відкриваються дитині лише через навчальний вплив дорослого [3,4].

Саме оволодіння предметною діяльністю найбільш суттєво впливає на психічний розвиток дитини в цьому віці.

На третьому році життя вже починають формуватись нові види діяльності, такі як гра, малювання, конструювання, ліплення та ін.

Однак не слід і переоцінювати здатність малюків контролювати свою поведінку, яка ще лише формується і залежить від того, наскільки послідовно підкріплюються дорослими потрібні і гальмуються небажані форми їх поведінки.

Лікаро-стоматологу важливо пам'ятати про кризу трирічного віку. Інтенсивний розвиток спільної діяльності дитини і дорослого у ранньому дитинстві одним із своїх наслідків має формування у дитини системи власного "Я" - центрального утворення, що появляється наприкінці цього етапу (Л.І. Божович). Малюк вчиться відділяти себе від дорослого, починає ставитись до себе як до самостійного "Я", тобто в нього появляються початкові форми самосвідомості [3,4,5].

Важливо підтримувати прагнення дитини хоча б у вузьких межах своїх можливостей діяти самостійно, без допомоги дорослих ("Я сам"). Цей період прийнято вважати критичним ("криза трьох років"), оскільки дорослі зіштовхуються з труднощами у взаємостосунках з дитиною, яка може стати вкрай впертою. Майже всі діти «кризового віку» на прийомі у стоматолога відчувають страх, тому педіатри рекомендують регулярно водити малюка до стоматолога вже з 1 року [3,6]. В цей віковий період розвитку дитині легко дається психологічна адаптація, тобто дитина приходить просто показати зубки, покататись на стоматологічному кріслі, пограти з іграшками. Завдання таких прийомів – формування у дитини позитивних емоцій. І тоді в подальшому, коли знадобиться щось полікувати, малюк не боїтись лікаря, почуватиметься комфортно.

Психологічні особливості розвитку особисто-

сті дитини дошкільного віку (від 3 – 6 років) характеризується виникненням нової соціальної ситуації в розвитку дитини. У неї вже появляється коло елементарних обов'язків. Змінюються взаємини з дорослими, набуваючи нових форм, при яких спільні дії поступово заміщуються самостійним виконанням вказівок [1,3,4].

Вперше стає можливим розпочати досить систематичне навчання, а саме алгоритму поведінки дитини в стоматологічному кабінеті, пояснення дій лікаря починає сприйматись усвідомлено.

Цей період є сприятливим для формування у маленьких пацієнтів звички дбайливо і уважно ставитись до свого стоматологічного здоров'я. Особливості соціальної ситуації розвитку дошкільнят виражаються в характерних для них видах діяльності, передусім у сюжетно-рольовій грі, яка створює сприятливі умови для проведення прийому.

Характеризуючи гру дошкільнят, слід відмітити передусім її рольовий характер. Якщо в ранньому дитинстві центральним моментом гри було оволодіння предметами та способами дій з ними, то тепер на перший план виходить людина, її дії, стани та стосунки з іншими людьми.

Оскільки рольова гра існує лише в соціальному середовищі, то дитина вчиться гратись під прямим чи опосередкованим впливом дорослих, що свідчить про соціально обумовлений характер рольової гри.

Мотиви гри лежать у самому її змісті. Виконувати в ній дії самі по собі цікаві дитині, зумовлені її безпосередніми спонуканнями, потребами та інтересами. Дитину цікавить не стільки результат, скільки сам процес гри. Разом з тим в грі є активне прагнення до певної мети, оперування предметами, спілкування та стосунки з іншими людьми. Це і зумовлює результативність гри, яка виражається передусім не в матеріальних продуктах, а в тих пізнавальних, емоційних та інших надбаннях, що складаються в дитини в ході ігрової діяльності.

Гра дошкільнят є засобом відображення навколишньої дійсності, способом освоїти діяльність та взаємостосунки дорослих, по-іншому недоступні для дитини.

Зміст ігрових дій визначається тими практичними завданнями, що їх розв'язують люди для досягнення певної мети. При цьому іграшки та інші різноманітні предмети заміщують ті об'єкти, що використовуються в практичних діях дорослого.

Гра завжди будується відповідно до певних правил. Характерна для неї умовність (перейменування використовуваних предметів, що мають заміщувати інші тощо) не є обов'язковою для виникнення сюжетно-рольової гри, а з'являється в процесі її здійснення. Сама уява дитини дошкільного віку розвивається шляхом ігрової діяльності і є важливим компонентом психічного акту перейменування предметів під час гри [1,4].

Мислення стає образно-мовним, тобто таким, що спирається на образи, уяви і здійснюється за допомогою слів. Все це є свідчення того, що мислення набуває певної самостійності, поступово відділяється від практичних дій, у які воно було вплетене раніше, стає розумовою дією, спрямованою на розв'язання пізнавальної розумової задачі [4, 6].

Отже, цей віковий період є сприятливим для побудови цікавої сюжетно-рольової гри на прийомі у лікаря-стоматолога, де останній відповідно до клінічної ситуації в ігровій формі знайомить дитину з можливим розвитком ситуації під час їх взаємодії. Дитячому лікарю-стоматологу важливо завчасно підготуватись до прийому: продумати правила гри, ролі, додаткові персонажі («Каріозний монстр», «Злий мікроб») підібрати необхідний ігровий матеріал, що задовольнить дитину і не заважатимуть лікувальному процесу.

Орієнтованість поведінки дошкільника на дорослого зумовлює розвиток її довільності, оскільки тепер постійно зіштовхуються як мінімум два бажання: зробити щось безпосередньо («як хочеться») та діяти відповідно до вимог дорослого («за зразком»). З'являється новий тип поведінки, який можна назвати особистісним [3,4, 5].

Чим старшими стають діти, тим рідше у їх поведінці афектні дії, і тим легше вони справляються з виконанням необхідних для досягнення мети дій всупереч обставинам.

Із дорослішанням, характерною є схильність дитини до самоутвердження спочатку в очах дорослих, а потім і у власних очах.

Найважливішим наслідком психічного розвитку дитини є формування психологічної готовності до шкільного навчання. По суті, її становлення свідчить про завершення періоду дошкільного дитинства. В складному комплексі якостей, з яких складається така готовність, можна виділити мотиваційний, розумовий та емоційно-вольовий компоненти [2,3,4].

Більшість дітей наприкінці дошкільного віку прагне стати школярами, пов'язуючи це бажання передусім із зовнішніми ознаками зміни свого соціального статусу (портфель, форма, власне робоче місце, нові взаємини з людьми тощо) [1,4].

Однак, справжня мотиваційна готовність зумовлюється пізнавальною спрямованістю дошкільника, яка розвивається на основі властивої дітям допитливості, набираючи характерних рис перших пізнавальних інтересів (прагнення пізнавати те нове, що несе в собі школа, бажання опанувати грамоту, читання та ін.).

Стоматологічний кабінет в цьому віці для дитини буде виглядати по іншому. Дитина не буде цікавитись тільки іграшками в ньому, а лікар повинен бути готовий дати зрозумілу відповідь на запитання, зацікавлюючи школяра процесом своєї роботи та процесом лікування.

Якщо ж така пізнавальна активність не сфор-

мована, то тоді дітей приваблюють різноманітні сторонні мотиви, пов'язані з сприйманням стоматологічного кабінету, як місця для розваг.

Прийом у лікаря-стоматолога має бути джерелом позитивних емоцій для молодшого школяра, що допоможе здійснювати лікування. Важливо, щоб ці позитивні емоції пов'язувались із самою лікувальною діяльністю, її процесом та першими результатами.

Так, у першокласників ще зберігаються притаманні дошкільному віку особливості мислення: у них домінує мимовільна пам'ять, внаслідок чого запам'ятовується не те, що потрібно, а те, що цікаве; специфіка уваги робить можливим продуктивне виконання певної роботи не більше 10 - 15 хвилин; особливості мислення зумовлюють прагнення вивчати все передусім в наочно-образному та наочно-дієвому аспектах тощо.

Оцінка діяльності дитини сприймається як оцінка особистості, в силу чого негативні оцінки спричиняють тривожність, стан дискомфорту, апатії [4, 5,6]. Тому лікар-стоматолог повинен бути обережний у діалозі з дитиною. Поведінка в цьому віці ще нестійка, залежить від емоційного стану дитини, що істотно ускладнює як стосунки з лікарем, так і взаємини з батьками. Мета лікаря досягається набагато успішніше при ігровій мотивації дитини. Все це має враховуватись при організації лікувальної роботи дітей шестирічного віку. Включення дітей цього віку в лікувальний процес вимагає ігрових методів, а жорсткі умови формалізованого лікування є абсолютно недопустимими.

У віці 7 - 11 років дитина починає розуміти, що вона є індивідуальністю, яка має свої права та обов'язки. Самосвідомість дитини інтенсивно розвивається, наповнюючись новими ціннісними орієнтаціями за рахунок соціального впливу на неї [3,4]. Прагнення самоствердитись стимулює дитину до поведінки, яку схвалюватимуть дорослі. Визнання серед близьких, однолітків та вчителів спонукає дитину до розвитку цілеспрямованості, навичок самоконтролю і самооцінки [2,4,6]. Дитячому лікарю-стоматологу необхідно під час своєї роботи сформувати орієнтацію на стоматологічну культуру, здоровий спосіб життя та важливості проведення своєчасного лікування. Дитині можна наводити позитивні приклади поведінки її товаришів, приклади героїв із книжок та фільмів.

У ранньому підлітковому віці (від 10 до 14 років) центральними питаннями є питання незалежності й усвідомлення себе, зацікавленість до власного тіла та до однолітків, їхніх цінностей і моделей поведінки, зменшується інтерес до світу дорослих. Власні цінності протиставляються цінностям родини. Підліток у цьому віці занурений у себе, зростає кількість конфліктів з приводу школи, роботи вдома, вибору друзів [2,6]. У підлітка з'являється прагнення бути в групі, з'являються «герої», підлітку стає притаманний его-

центризм. Лікар-стоматолог повинен бути готовий до проявів негативізму, тактовно до них відноситись.

Особливе значення у розвитку самосвідомості підлітка має формування власного «образу фізичного Я» - уявлення про свій тілесний образ, порівняння та оцінювання себе з точки зору еталона «мужності» або «жіночності». Цей образ є основою різноманітних захоплень дітей. Надмірна увага до «образу фізичного Я» у самосвідомості підлітка є тимчасовим, однак природним, суб'єктивно-значущим явищем [1,3,4]. Знаючи це, дорослі, в тому числі і лікар-стоматолог, повинні уникати нетактовних, іронічних оцінок його зовнішності. Адже будь-яка негативна публічна характеристика його дорослим може спричинити важкі психічні травми, наслідки яких нерідко проявляться через багато років. Тому лікар-стоматолог під час стоматологічного прийому повинен встановити з підлітком щирі, довірливі стосунки, допомогти усвідомити, що його розуміють, поділяють його переживання, цінують і поважають таким, яким він є. Ця прихильність стоматолога знімає напругу в міжособистісних стосунках та допоможе подолати замкнутість підлітка у власному внутрішньому світі.

Таким чином, завданням дитячого стоматолога є створення максимально комфортних умов для маленьких пацієнтів у стоматологічному кабінеті, де вони мають можливість побавитися іграшками та отримати приємні подарунки за тер-

піння і мужність. Саме тому, в процесі лікування важливим етапом є проведення психологічної підготовки для дитини до лікувального процесу у формі гри або бесіди.

Література

1. Савчин М.В. Вікова психологія [навчальний посібник]. / М.В.Савчин, Л.П.Василенко. – К.: «Академвидав», 2006. – 360 с.
2. Крайг Г. Психология развития, 9-е изд. / Г.Крайг, Д.Бокум. – СПб: Питер, 2005. – 940с.
3. Абрамова Г.С. Возрастная психология [учебное пособие для вузов]. / Г.С. Абрамова. – М.: Академический Проект, 2010. – 623с.
4. Кулагина И.Ю. Возрастная психология: Развитие человека от рождения до поздней зрелости [учебное пособие для вузов]. / И.Ю. Кулагина, В.Н. Коллюцкий. – М.: Юрайт, 2011. – 464 с.
5. Мухина В.С. Возрастная психология: феноменология развития, детство, отрочество / В.С. Мухина. – М.: Академия, 2010. – 452 с.
6. Обухова Л.Ф. Возрастная психология / Л.Ф. Обухова. – М.: Россия, 2011. – 414 с.

References

1. Savchin M.V. Vikova psihologija [navchal'nij posibnik]. / M.V.Savchin, L.P.Vasilenko. – K.: «Akademvidav», 2006. – 360 s.
2. Krajg G. Psihologija razvitija, 9-e izd. / G.Krajg, D.Bokum. – SPb: Piter, 2005. – 940s.
3. Abramova G.S. Vozrastnaja psihologija [uchebnoe posobie dlja vuzov]. / G.S. Abramova. – M.: Akademicheskij Proekt, 2010. – 623s.
4. Kulagina I.Ju. Vozrastnaja psihologija: Razvitie cheloveka ot rozhdenija do pozdnej zrelosti [uchebnoe posobie dlja vuzov]. / I.Ju. Kulagina, V.N. Koljuckij. – M.: Jurajt, 2011. – 464 s.
5. Muhina V.S. Vozrastnaja psihologija: fenomenologija razvitija, detstvo, otrochestvo / V.S. Muhina. – M.: Akademija, 2010. – 452 s.
6. Obuhova L.F. Vozrastnaja psihologija / L.F. Obuhova. – M.: Rossija, 2011. – 414 s.

Реферат

ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ ЛИЧНОСТИ РЕБЕНКА И ИХ УЧЕТ ВО ВРЕМЯ ПРИЕМА У ДЕТСКОГО СТОМАТОЛОГА

Полищук Т.В., Шешукова О.В., Труфанова В.П.

Ключевые слова: стоматолог, ребенок, психология развития, возрастные периоды развития.

Развитие психики ребенка – это сложный процесс созревания и развития психических функций и личности, который происходит под влиянием ряда факторов - наследственно-биологических и специальных (воспитание, обучение, влияние окружающей среды). В течение жизни ребенка его психика находится в процессе непрерывного развития, протекает не всегда равномерно (скачкообразно): периоды медленного, постепенного созревания сменяются периодами бурного развития. Каждый возрастной период характеризуется рядом анатомо-физиологических и психологических особенностей ребенка, появлением новых социальных потребностей и определенным характером взаимоотношений его с окружающей средой.

Начало развития личности начинается на этапе раннего детства (от 1 до 3 лет). Данная возрастная категория детей еще не в состоянии самостоятельно удовлетворять свои жизненные потребности, а, значит, общение со взрослым является необходимым условием обеспечения ее жизни. Детей данного возраста во время приема стоит заинтересовывать различными видами манипулятивной деятельности и предметными действиями. Существенную роль в развитии психики играет овладение ребенком прямохождением, что делает его общение с окружающим миром более самостоятельным, расширяет круг вещей, которые становятся объектами познания, развивает способность ориентироваться в пространстве и манипулировать самыми разнообразными предметами. Общение с ребенком в стоматологическом кабинете должно строиться на основе игры, привлекая внимание игрушками, короткометражным мультфильмом, даже яркой одеждой.

Психологические особенности развития личности ребенка дошкольного возраста (от 3 - 6 лет) характеризуется возникновением новой социальной ситуации развития ребенка. У него уже появляется круг элементарных обязанностей, меняются взаимоотношения с взрослыми, приобретая новые формы, при которых совместные действия постепенно замещаются самостоятельным выполнением указаний. Впервые становится возможным начать систематическое обучение алгоритму поведения ребенка в стоматологическом кабинете, потому что объяснение действий врача начинает восприниматься осознанно. Этот период благоприятен для формирования у маленьких пациентов привычки бережно и внимательно относиться к своему здоровью, стоматологической культуре. Особенности

социальной ситуации развития дошкольников выражаются в характерных для них видах деятельности, прежде всего в сюжетно-ролевой игре, которая создает благоприятные условия для проведения приема.

В возрасте 7 - 11 лет ребенок начинает понимать, что он является индивидуальностью, которая имеет свои права и обязанности. Самосознание ребенка интенсивно развивается, наполняясь новыми ценностными ориентациями за счет социального воздействия на нее. Стремление самоутвердиться стимулирует ребенка к поведению, которое одобряют взрослые. Признание среди близких, сверстников и учителей побуждает ребенка к развитию целеустремленности, навыков самоконтроля и самооценки. Детскому врачу-стоматологу необходимо во время своей работы сформировать ориентацию на стоматологическую культуру, здоровый образ жизни и важность проведения своевременного лечения.

В раннем подростковом возрасте (от 10 до 14 лет) центральными вопросами являются вопросы независимости и осознания себя, интерес к собственному телу и к сверстникам, их ценностей и моделей поведения, уменьшается интерес к миру взрослых. Собственные ценности противопоставляются ценностям семьи. Подросток в этом возрасте погружен в себя, растет число конфликтов по поводу школы, работы дома, выбора друзей. У подростка появляется стремление быть в группе, появляются «герои», подростку становится присущ эгоцентризм. Врач должен быть готов к проявлениям негативизма, тактично к нему относиться.

Summary

AGE PERIODS IN DEVELOPMENT OF CHILD'S PERSONALITY AND THEIR SIGNIFICANCE AT PEDIATRIC DENTIST

Polishchuk T.V., Sheshukova O.V., Trufanova V.P.

Key words: dentist, child, mental development, age periods.

The development of the child's mentality is quite complicated process of the maturation and development of psychic functions and individuality that are influenced by a number of factors including heredity, biological features and social environment (personal development, education). During the child's life, his / her mentality develops and this process develops equally: there are periods of slow and gradual maturation, which give ways to the periods of rapid development. Every age period is characterized by anatomical, psychological and mental peculiarities typical of the children, the presence of new social needs and his / her relations with the environment.

The development of child's personality starts in the early childhood (from 1 to 3 years). This age category can not satisfy its own need, thus the communication with adults is of vital importance. Children of this age brought to the dentist's office can be interested in different types of the manipulative techniques and actions. The bipedal locomotion plays key role in the mental development, it makes child's communication more independent, widens the borders of surrounding world, develops the ability to orient in the space and manipulate with different things. The communication with the child at the dentist's office must be based on the play, so toys, short cartoons and even bright medical clothes may be helpful.

Psychological peculiarities in the development of preschool child's personality (from 3 to 6 years) are characterized by new social conditions. By this period of the development a child has had a range of elementary duties, he or she has also changed relations with adults, and children are able to do some things independently by following the recommendations. It is a good time to initiate systematic education on oral care, behavior at the dentist's office, and doctor's explanation is understood by the child consciously. This period is advantageous for imparting oral care habits. Peculiarities of social environment of preschool children are characterized by such types of activity as socio-dramatic plays, which create advantageous factors for dental visits.

At the age of 7-11 years old the child begins to be aware of his/ her individuality and has own rights and duties. The self-consciousness develops rapidly including new valuable orientations influenced by society. The tendency of self-affirmation promotes the child to the behavior, which is approved by adults. Recognition of relatives, age mates and teachers gives rise a child to develop firmness of purpose, self-control and self-estimation. It is necessary for a pedodontist to create an orientation on dental culture, healthy life style and an importance of regular dentist's visits.

During the early adolescence (from 10 to 14 years) the central issues are independence and self-comprehension, increasing interest to own body and age mates, their values and behavior models, the interest to adults' world decreases. Own values may oppose to family ones. So health care workers should be ready to face negative attitude from teenagers and be able to settle the problems tactfully.

УДК 616.1/.4+616.7

Полстяной А.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

В статье рассмотрены современные представления о распространенности и этиологических факторах гиперурикемии, как основного этиопатогенетического фактора подагры. Проанализированы исторические аспекты развития научных представлений о подагре и причине её возникновения. Рассматриваются вопросы филогенетически обусловленных предпосылок высокого риска развития гиперурикемии у человека, как биологического вида. Освещены этногеографические факторы её возникновения, а также различные этиологические причины развития данной патологии. Показана роль различных лекарственных препаратов в возникновении гиперурикемии. Затронуты вопросы роли нарушения уратных транспортеров и связанных с ними изменений выделения уратов в почечных канальцах в процессе развития данного заболевания.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, мочевая кислота, пурины.

Подагра – хроническое системное метаболическое заболевание, которое характеризуется нарушением обмена пуринов, приводящим к отложению кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях, что сопровождается кристаллиндуцированным воспалением в местах фиксации уратов (суставы, периартикулярные ткани, внутренние органы). За последние годы в мире отмечается тенденция увеличения заболеваемости подагрой. Согласно эпидемиологическим данным, в странах Западной Европы и США она диагностирована по различным оценкам у 1-2% взрослого населения, а у лиц старше 50 лет — 6% [1]. В то же время, на начало 1990-х годов данный показатель составлял до 0,7% среди взрослого населения этих стран [1]. Таким образом, за период 1990 - 2010 годов отмечено примерно двукратное увеличение частоты случаев подагры [17, 28]. При этом на первом году заболевание диагностируется только в 15% случаев, а правильный диагноз у остальной части больных обычно устанавливается лишь на 5–8-м году [23, 35].

На Украине распространенность подагры на протяжении последних лет также остается на высоком уровне: заболеваемость составляет более 400 на 100 000 взрослого населения: 5–28 случаев на 1000 мужчин и 1–6 случаев на 1000 женщин [32, 33].

Подагрой преимущественно болеют мужчины. Женщины болеют значительно реже — 5–8% от всех случаев заболевания [31]. По различным данным, соотношение мужчин к женщинам составляет от 7:1 до 19:1. Пик заболеваемости наблюдается в 40–50 лет у мужчин и в 60 лет и старше — у женщин. [17, 22, 31, 33]. Во всём мире отмечается снижение возраста пациентов с впервые выявленной подагрой [22]. Помимо этого имеет место рост заболеваемости среди женщин, что отчасти связано с увеличением продолжительности жизни [22].

Из всех ревматических заболеваний подагра была описана первой, однако истинные причины её возникновения длительное время оставались не известными [15]. Первые документальные свидетельства о заболевании основываются на

описании подагрического артрита I плюснефалангового сустава, которое восходит к Древнему Египту, и датируются 2640 годом до н. э. [15]. В V веке до н. э. Гиппократ также описывал клинические симптомы подагрического артрита [11]. Примерно в 100 г. до н.э. в книге китайской медицины «Хуан Ди Нэй Цзин» приводилось краткое описание острого подагрического артрита. В дальнейшем, на протяжении веков, исследования подагры ограничивались только лишь подробным описанием её клинической картины. В 1797 году Scheele выделил новое вещество из материала, извлеченного из подагрического тофуса собственного уха [25]. Первоначально вещество получило название «уролитическая кислота». Но уже в 1798 году французский химик Fourcroy определил, что оно является компонентом мочи и впервые использовал термин «мочевая кислота» (МК) [6]. Столетием ранее, в 1679 году изобретатель микроскопа Антони ван Левенгук описал микроскопическое игольчатое строение кристаллов МК из подагрического тофуса, но не смог определить их природу. Английский физиолог Garrod в 1859 году при помощи льняной нитки, опущенной в подкисленную кровь пациента страдающего подагрой, открыл и документально подтвердил факт гиперурикемии (ГУЕ) при подагре [9]. Помимо этого он выдвинул гипотезу, что её причиной может являться увеличение синтеза МК или снижение её почечной экскреции, что подробнее было описано Freudweiler в 1899 году [7]. В 1898 году немецкий химик Эмиль Фишер доказал, что пурины, образующиеся при употреблении мяса и алкоголя, являются источником МК. И только лишь в 1961 году McCarty и Hollander обнаружили кристаллы МУН в синовиальной жидкости больных подагрой при помощи поляризационной микроскопии [16].

Согласно современным представлениям, облигатным фактором развития подагры является гиперурикемия — повышенная, относительно среднестатистической нормы, концентрация МК в плазме крови, где она находится в виде свободного урата натрия [16, 22, 30].

В норме верхняя граница МК в сыворотке

крови у здорового человека составляет: у детей до 14 лет - 120-320 мкмоль/л, у женщин - 150-360 мкмоль/л (6 мг/дл), у мужчин - 210-400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) [2]. Содержание МК выше этих цифр расценивается как ГУЕ. Она считается фактором высокого риска развития подагры и является одним из её диагностических критериев [2, 39]. Так, по данным Фремингемского исследования, развитие подагрического артрита наблюдается у 17% мужчин и женщин с урекимией 7,0–7,9 мг/дл, у 25% — при 8–8,9 мг/дл и у 90% — при уровне МК более 9 мг/дл [30].

С 2006 года Европейская противоревматическая лига (EULAR) в своих рекомендациях по диагностике подагры предлагает оценивать уровень МК в крови свыше 360 мкмоль/л как ГУЕ [29]. В них отмечается, что условия для растворения кристаллов и предупреждения их образования достигаются при стабильной сывороточной концентрации МК ≤ 360 мкмоль/л (≤ 6 мг/дл) [29]. Подобное изменение оценки целевого уровня МК в крови основано на результатах проведенных международных исследований, свидетельствующих о 4-кратном повышении риска развития подагры у мужчин и 17-кратном — у женщин, если уровень МК превышал 360 мкмоль/л [29, 33]. Степень ГУЕ определяет риск возникновения подагры, но её развитие также тесно связано с растворимостью уратов в различных жидкостях организма [22].

Мочевая кислота, или 2,6,8-триоксипурин, представляет собой конечный продукт обмена пуриновых оснований у человека. МК образуется главным образом в печени при участии фермента ксантиноксидазы. Её источником являются аденин и гуанин — составные части нуклеиновых кислот (как эндогенных, так и в значительно меньшей степени поступающих с пищей), а также пуриновые нуклеозиды, из которых образованы АТФ, и подобные соединения. МК находится в сыворотке крови в двух формах: свободной (более 3/4) и связанной с белками и её суммарные запасы в организме составляют в норме 1000 мг при скорости их обновления в пределах 400 - 650 мг/сутки. Нормальный её клиренс составляет 9мл/мин. МК полностью фильтруется в почечных клубочках, реабсорбируется в проксимальных канальцах, а затем до 50% её секретируется в дистальных отделах нефронов, причем степень секреции зависит от содержания МК в крови. Метаболизм МК включает в себя механизмы, в первую очередь ферментные, обеспечивающие поддержание равновесия между процессами её продукцией и выведением. В норме около 70% МК элиминируется почками, остальные 30 % — подвергаются расщеплению до углекислого газа и аммиака в пищеварительном тракте при участии бактериальной флоры. МК характеризуется слабой степенью диссоциации, и при концентрации более 450 мкмоль/л ураты начинают формировать кристаллы. В условиях метаболического или респираторного

ацидоза растворимость уратов становится ещё меньше. По сути, в условиях выраженной ГУЕ (700-900 мкмоль/л) происходит постоянная циркуляция части МК в межклеточной среде в форме микрокристаллов. Основным механизмом развития подагры является длительная ГУЕ, в ответ на которую в организме возникает ряд приспособительных реакций, направленных на снижение содержания мочевой кислоты в крови в виде повышения выделения мочевой кислоты почками и отложения уратов в тканях [22].

Высокий риск развития ГУЕ у человека, как биологического вида, имеет под собой филогенетически обусловленные предпосылки. У всех млекопитающих, за исключением высших приматов (Simiiformes), включая человека, в печени присутствует активная форма уратоксидазы (уриказы) — фермента класса оксидоредуктаз, катализирующего процесс окисления МК с образованием аллантаина (который является главным конечным продуктом пуринового обмена и экскретируется почками в составе окончательной мочи), аллоксановой кислоты и мочевины [8]. При этом акцептором активных форм кислорода (АФК) служит аскорбиновая кислота (АК). Микроколичества МК реабсорбируются проксимальными канальцами нефрона. В филогенезе ранние приматы синтезировали АК, но этот процесс прекратился после мутации гена L-гулононолактонооксидаза минус, произошедшей около 35-55 млн. лет назад. Затем, вероятно 5-23 млн. лет назад, за этой мутацией последовала мутация ген уратоксидазы (уриказы) минус [12]. В результате этого катаболизмом пуринов стала МК. В отсутствие синтеза АК ионы уратов стали основными захватчиками АФК и вся МК, как и прежде, подвергалась реабсорбции. Затем сформировались переносчики, которые в эпителии проксимальных канальцев начали секретировать всю МК в мочу. Позже в филогенезе сформировался еще один этап - постсекреторная реабсорбция МК [12].

Высказано мнение, что потеря гена уриказы у человека происходила путем постепенного его выключения. Согласно другой теории, мутация гена произошла в форме компенсации отсутствия синтеза АК и необходимости иметь в межклеточной среде гидрофильный захватчик АФК после выбивания синтеза АК (по принципу изначальной целесообразности) [13].

По результатам популяционных исследований, во многих странах мира прослеживается тенденция к увеличению частоты ГУЕ, которая значительно выше, чем распространенность подагры, и среди взрослого населения в разных регионах мира составляет от 2 до 48,8% [18]. По результатам многочисленных исследований частота ГУЕ среди населения различных стран составляет соответственно среди мужчин и женщин: США - 21,6% и 5,8%, страны западной Европы - 12,1% и 2,3% женщин, Россия - 19,6% и 3,8%, Япония - 34,5% и 11,6%, Турция - 19% и

5,8%, Китай - 21,6% и 8,6% [11, 22, 24]. На Украине распространенность ГУЕ составляет 15-20% [33]. При этом, так называемая «бессимптомная» ГУЕ, распространена шире, и её частота в мире составляет от 10% до 38,7% [11]. Городское население страдает от ГУЕ чаще, чем проживающее в сельской местности. Судя по всему, это связано с различиями в питании и распространенности других факторов риска её развития [11].

Низкий уровень урикемии у женщин репродуктивного возраста объясняется влиянием эстрогенов на процессы канальцевой экскреции уратов, увеличением их почечного клиренса. Во время менопаузы уровень урикемии приближается или становится равным таковому у мужчин соответствующего возраста. Подобные физиологические изменения сопровождаются увеличением частоты встречаемости подагры [22]. У мужчин уровень МК остается довольно постоянным на протяжении всей жизни. У детей он всегда ниже, чем у взрослых, и во время пубертатного периода он повышается, достигая таковых значений взрослых.

Также в различных исследованиях было показано, что возраст риска составлял у мужчин 30 лет, а для женщин – 50 лет. Аналогично, Qui et al. (2013) в большом исследовании (более 8000 участников старше 18 лет из различных частей Китая) также показали преобладание ГУЕ среди мужчин. При общей распространенности 13,7%, мужчины имели в 2,5 раза более высокую частоту ГУЕ, чем женщины (21% против 7,9%; $p < 0,0001$) [20].

Также существуют этногеографические факторы риска возникновения ГУЕ: особенно часто она возникает у коренного населения южных островов Тихого Океана (Сейшельские острова, Самоа, Филиппины, Новая Зеландия и др.). Среди населения этих регионов её распространённость может достигать до 49,4% [5], что связано с характером рациона питания (преобладание морепродуктов с высоким содержанием пуринов) и генетически обусловленной низкой экскрецией уратов. Отмечено, что ГУЕ легче возникает у афроамериканцев, среди которых чаще встречается ожирение и патологии почек. Эти особенности особенно ярко проявляются на фоне иммиграционных процессов в мире и смены традиционного образа жизни многих народов [22].

Причины развития ГУЕ, как патогенетического фактора возникновения подагры разнообразны и включают в себя приобретенные и наследственные факторы [22]. По этиологии ГУЕ может быть: первичной (генетически детерминированной) и вторичной (вследствие особенностей питания, имеющихся заболеваний, действия лекарственных препаратов, токсинов, и др.) [33].

Первичная ГУЕ является наиболее распространенной причиной возникновения первичной подагры. Большинство авторов характеризуют

её как семейно-генетическую аномалию пуринового обмена, детерминированную, по-видимому, несколькими генами.

Причины первичной ГУЕ: [22, 33]:

- увеличение синтеза эндогенных пуринов, т.н. метаболический тип ГУЕ, характеризующийся высокой урикозурией при нормальном клиренсе МК;

- нарушение выведения МК почками (почечный тип ГУЕ), обусловленный низким клиренсом МК;

- сочетание обеих причин (смешанный тип первичной ГУЕ, проявлением которого является нормальная или пониженная уратурия при нормальном клиренсе МК).

Большую роль в развитии ГУЕ и связанной с ней подагры играют именно наследственные факторы: по различным исследованиям от 8% до 40% больных имеют указания на наличие в семейном анамнезе подагры либо бессимптомной ГУЕ. Исследования последних лет обосновали важную роль генетических факторов при подагре. Так, исследование Reginato (2012) показало, что гены SLC2A9, SLC22A12, ABCG2, SLC17A1 связаны с развитием подагры через ГУЕ путем кодирования уратных транспортеров, отвечающих за уровень МК в крови. Результаты исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи носительства гена SLC2A9 и концентрации МК в сыворотке крови. Этот ген кодирует собой переносчик глюкозы и фруктозы, известный как GLUT9, который является также высокоспецифическим транспортером уратов в клетках проксимальных почечных канальцев [4]. Наличие глюкозы или фруктозы способствует транспорту уратов данными рецепторами, которые в конечном итоге обуславливают реабсорбцию уратов из проксимальных почечных канальцев. Изменения упомянутых выше генов могут увеличить риск возникновения ГУЕ приблизительно вдвое [4, 5]. Например, потеря из-за мутаций функций в генах SLC2A9 и SLC22A12 вызывает наследственную ГУЕ, из-за уменьшения поглощения и выделения уратов [5].

Ведущие патогенетические механизмы ГУЕ и связанной с ней подагрой согласно Richette и Bardin у 85–95% случаев вызваны именно недостаточным выведением уратов почками, тогда как чрезмерная секреция МК является причиной в 5–15% случаев [22].

Две специфические причины первичной ГУЕ и связанной с ней подагры - недостаточность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и гиперактивность 5-фосфорибозил-1-пирофосфатсинтазы - сцепленные с Х-хромосомой. Этим объясняется тот факт, что подагрой заболевают преимущественно лица мужского пола [34].

Гиперпродукция МК при первичной ГУЕ преимущественно вызвана дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФТ), которая катализирует процессы реутилизации гу-

анина и гипоксантина. Полный дефицит ГГФТ приводит к развитию синдрома Леша-Найхена, который характеризуется ранним и особенно тяжелым течением подагры. Среди вариантов ювенильной наследственной подагры известны формы, вызванные мутацией канальцевого белка Тамма—Хорсфолла, нуклеарного печеночного фактора — RCAD-синдром (сочетание подагры с кистозной дисплазией почек и инсулиннезависимым сахарным диабетом) [1].

По мнению большинства авторов, неправильное питание с употреблением богатой пуринами пищи, которая вызывает в организме избыток субстрата для синтеза МК, переизбыток и неумеренное употребление алкоголя способствуют возникновению вторичной ГУЕ и усугубляют её. По статистическим данным наиболее часто подагра развивается среди населения стран с высоким потреблением мясных продуктов на душу населения [22]. W. Curie, изучивший 1077 случаев подагры, выявил наличие избыточной массы тела (на 10% и более) у 38,2% больных подагрой. В 1967 году Myers A. на популяции из 6000 человек показал, что существует прямая корреляция лишнего веса с частотой выявления ГУЕ. Неоднократно показано, что среди пациентов с подагрой частота ожирения крайне высока. Так, 10% лишнего веса отмечалось у 78% больных с ГУЕ и подагрой, а 30% - у 57%. Engelhardt и Wagner (1950) назвали ожирение интегральной частью триады, составляющими которой являются ГУЕ, подагра и сахарный диабет. R. Pittman и соавторы в 1999 году показали, что снижение веса, достигаемое умеренным ограничением углеводов и калорийности пищи при его сочетании с пропорциональным повышением белка и ненасыщенных жирных кислот, приводило у больных подагрой к значительному уменьшению уровня МК и дислипидемии [19].

Известна связь между ГУЕ, обусловленной ею подагрой, и злоупотреблением алкоголем. Этанол в количествах 50 г в день и более увеличивает риск заболевания у мужчин в 2,5 раза по сравнению с непьющими [27]. Влияние алкоголя на пуриновый обмен связано с несколькими механизмами. Употребление алкоголя само по себе вызывает увеличение концентрации в крови МК. Лактат, образующийся при метаболизме этанола, понижает почечную экскрецию уратов, поскольку конкурирует с ними за транспортную систему. Особенно выраженным гиперурикемическим эффектом обладает пиво, которое, в дополнение к указанным механизмам, является источником пуринов (преимущественно гуанозина). Кроме того в пиве и вине содержится молибден, который является кофактором фермента ксантиноксидазы, переводящей ксантин в гипоксантин - непосредственный предшественник МК. Такой же эффект оказывает свинец, содержащийся в портвейне и виски [36].

Одной из наиболее частых причин вторичной ГУЕ также является почечная недостаточность,

в результате которой уменьшается выведение мочевой кислоты из организма (вторичная почечная ГУЕ). Некоторые заболевания крови и лимфопролиферативные заболевания - хронический миелолейкоз, эссенциальная полицитемия, миеломная болезнь, хроническая гемолитическая анемия, пернициозная анемия, - могут сопровождаться возникновением ГУЕ вследствие распада клеточных ядер и усиленного катаболизма клеточных нуклеотидов [22, 33].

Причинами вторичной ГУЕ могут выступать также заболевания, сопровождающиеся процессами массивного распада нуклеотидов из клеточных ядер, а именно: тяжелая форма псориаза, саркоидоз и патологии, нарушающие процессы почечной экскреции (хроническая почечная недостаточность, болезни накопления, гликогеноз I, III, V типов, врожденная непереносимость фруктозы, гиперпаратиреоз, гипотиреоз, застойная сердечная недостаточность, гестозы, а также проведение курсов химио- и лучевой терапии) [33].

Особое место среди причин ГУЕ занимают лекарственные препараты, в первую очередь диуретики, салицилаты, цитостатики, особенно в высоких дозах, никотиновая кислота, фенилбутазон, диданозин, противотуберкулезные средства (пиразинамид и этамбутол). Иммуносупрессор циклоспорин А может увеличивать урикемию, снижая процессы экскреции уратов почками и вызывать их дисфункцию. Через несколько лет иммуносупрессивной терапии развитие тяжелой формы подагры отмечено у 10% пациентов. Кроме того, салицилаты (ацетилсалициловая кислота в низких дозах) вызывают нарушение выделения уратов почками. Никотиновая кислота, рибоксин метаболизируются до нуклеотидов и далее до МК. Сходным метаболизмом обладает противовирусный препарат изопринозин. Нарушение пуринового обмена вызывает, помимо этого, приём силденафила, статинов и даже ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [33].

Кроме того, ГУЕ могут вызывать токсические вещества, в частности свинец, который нарушает экскрецию уратов почками [22].

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о существенной вариабельности этиологических факторов ГУЕ и её общей распространенности в мире. Исторически представление о ГУЕ было связано с её клиническими проявлениями, то есть подагрой и нефролитиазом. Распространение подагры возрастает с каждым годом, чем отчасти объясняется увеличение, в свою очередь, частоты встречаемости ГУЕ, которая является её ведущим базисным патогенетическим механизмом и основным фактором риска её развития. Человек как биологический вид характеризуется филогенетически обусловленными предпосылками развития ГУЕ, выражающимися в возникшей в ходе его эволюции мутации гена, вызвавшей отсутствие в ор-

ганизме уратоксидазы, расщепляющей МК. Причины развития ГУЕ разнообразны и включают в себя приобретенные и наследственные факторы, обуславливающие избыточное образование МК, снижением её почечной экскреции либо сочетание этих факторов. Среди причин ГУЕ следует отметить дефекты генов, отвечающих за активность ферментов, влияющих как на синтез мочевой кислоты (МК) (гиперпродукция), так и на её транспорт в почках (гипоэкскреция). Помимо этого причинами могут быть заболевания, сопровождающиеся массивным распадом нуклеотидов из клеточных ядер, гестозы, ожирение, а также химио- и лучевая терапия. Наряду с этим существуют такие факторы риска возникновения ГУЕ и связанной с ней подагры, как высокопуриновые продукты питания и алкогольные напитки, которые вызывают в организме избыток субстрата для синтеза МК. Не менее важным фактором является применение лекарственных препаратов, вызывающих ГУЕ.

Литература

1. Bingham C. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1 beta gene mutation / C. Bingham, S. Ellard, W. van't Hoff [et al.] // *Kidney International*. – 2003. – № 63. – P. 1645–1651.
2. Chizyński K. Hyperuricemia / K. Chizyński, M. Różycka // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2005. – Vol.19(113). – С. 693–696.
3. Chu N. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors among adults men in Taiwan / N. Chu, D. Wang, S. Liou, S. Shieh // *European Journal of Epidemiology*. – 2009. – № 16. – P. 13–17.
4. Dehghan A. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study / A. Dehghan, A. Köttgen, Q. Yang [et al.] // *Lancet*. – 2003. – № 372. – P. 1953–1961.
5. Enomoto A. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels / A. Enomoto, H. Kimura, A. Chairoungdua [et al.] // *Nature*. – 2002. – № 417 (6887). – P. 447–452.
6. Fourcroy A. Système des connaissances chimiques, et leurs applications aux phénomènes de la nature et de l'art / A. Fourcroy. – Paris : Baudouin, 1800. – 384 p.
7. Freudweiler M. Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Gichtknoten / M. Freudweiler // *Deutsches Archiv fuer klinische Medizin*. – 1899. – № 63. – P. 266–335.
8. Friedman T.B. On the loss of uricolytic activity during primate evolution. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor / T. B. Friedman, G. E. Polanco, J. C. Appold, J. E. Mayle // *Comparative Biochemistry and Physiology. - Part B*. – 1985. – № 81 (3). – P. 653–659.
9. Garrod A. B. The nature and treatment of gout and rheumatic gout / A. B. Garrod. – London : Walton and Maberly, 1859. – 658 p.
10. Hippocrates. Aphorismi graeco-latini / Hippocrates, (in J. Pigoreau translate). – Paris, 1631.
11. Ismail S. Hyperuricemia and its related factors in urban population. Izmir, Turkey / S. Ismail, A. Servet, P. Betul [et al.] // *Rheumatology International*. – 2009. – № 29. – P. 869–874.
12. Johnson R. J. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease / R. J. Johnson, E. A. Gaucher, Y. Y. Sautin [et al.] // *Medicine Hypothesis*. – 2008. – № 71 (1). – P. 22–31.
13. Lee C. C. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications / C. C. Lee, C. T. Caskey, X. W. Wu, D. M. Muzny // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1989. – №86(23). – P. 9412–9416.
14. Liu B. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis / B. Liu, T. Wang, H. N. Zhao // *BMC Public Health*. – 2011. – № 11. – P. 832–833.
15. Marson P. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis) / P. Marson, G. Pasero // *Reumatismo*. – 2011. – № 63 (4). – P. 199–206.
16. McCarty D. J. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid / D. J. McCarty, J. L. Hollander // *Annals of Internal Medicine*. – 1961. – № 54. – P. 452–460.
17. Mikuls T. R. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990–1999 / T. R. Mikuls, J. T. Farrar,

- W. B. Bilker [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – № 64 (2). – P. 267–272.
18. Niskanen L. K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study / L. K. Niskanen, D. E. Laaksonen, K. Nyyssönen [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. – № 164 (14). – P. 1546–1551.
19. Pittman J. R. Diagnosis and management of gout / J. R. Pittman, D. Pharm, M. H. Bross // *The American Family Physician*. – 1999. – № 59 (3). – P. 1799–1806.
20. Qiu L. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces / L. Qiu, X. Cheng, J. Wu [et al.] // *BMC Public Health*. – 2013. – № 13. – P. 664.
21. Reginato A. M. The genetics of hyperuricaemia and gout / A. M. Reginato, D. B. Mount, I. Yang, H. K. Choi // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2012. – № 69. – P. 116–119.
22. Richette P. Gout / P. Richette, T. Bardin // *Lancet*. – 2010. – № 375 (9711). – P. 318–328.
23. Roddy E. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study / E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – № 46. – P. 1441–1444.
24. Saag K. G. Recent advances in the epidemiology of gout. / K. G. Saag, T. R. Mikuls // *Current Rheumatology Reports*. – 2005. – № 7. – P. 235–241.
25. Scheele C. W. Examen chemicum calculi urinarii / C. W. Scheele // *Opuscula Chem.* – 1776. – P. 72–79.
26. Smith E. U. Epidemiology of gout: an update / E. U. Smith, C. Diaz-Torne, F. Perez-Ruiz [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2010. – № 24. – P. 811–827.
27. Takahashi S. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout / S. Takahashi, Y. Moriwaki, Z. Tsutsumi // *Metabolism*. – 2001. – Vol. 50, Issue 4. – P. 393–398.
28. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options / R. Terkeltaub // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2010. – № 6. – P. 30–38.
29. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006. – № 65. – P. 1301–1311.
30. Барскова В. Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение / В. Г. Барскова // *Терапевтический архив*. – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 64–68.
31. Бенца Т. М. Подагра: діагностика та лікування / Т. М. Бенца // *Ліки України*. – 2005. – № 99. – С. 25–29.
32. Кобалава Ж. Д. Мочевая кислота – ключевое связующее звено кардиоренального континуума? Часть I / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2003. – № 12. – С. 15–19.
33. Коваленко В. М. Національний підручник з ревматології / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. – К. : Моріон, 2013. – 672 с.
34. Максудова А. Н. Подагра / А. Н. Максудова, И. Г. Салихов, Р. А. Хабиров. – М. : МЕДпресс информ, 2008. – 96 с.
35. Мухин Н. А. Подагра - старые и новые проблемы / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, М. В. Лебедева // *Российский медицинский журнал*. – 1998. – № 4. – С. 18–23.
36. Насонов Е. Л. Механизмы развития подагрического воспаления / Е. Л. Насонов, В. А. Насонов, В. Г. Барскова // *Терапевтический архив*. – 2006. – № 6. – С. 77–84.
37. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.
38. Шуба Н. М. Гиперурикемия — мультиморбидная патология в ревматологии / Н.М. Шуба // *Украинский ревматологический журнал* – 2013. – Т. 52, № 1. – С. 14–22.
39. Яременко О.Б. Подагра и гиперурикемия. Что нового? / О.Б. Яременко // *Терапия*. – 2013. – Т.2, № 77. – С. 11-18.

References

1. Bingham C. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1 beta gene mutation / C. Bingham, S. Ellard, W. van't Hoff [et al.] // *Kidney International*. – 2003. – № 63. – P. 1645–1651.
2. Chizyński K. Hyperuricemia / K. Chizyński, M. Różycka // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2005. – Vol.19(113). – С. 693–696.
3. Chu N. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors among adults men in Taiwan / N. Chu, D. Wang, S. Liou, S. Shieh // *European Journal of Epidemiology*. – 2009. – № 16. – P. 13–17.
4. Dehghan A. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study / A. Dehghan, A. Köttgen, Q. Yang [et al.] // *Lancet*. – 2003. – № 372. – P. 1953–1961.
5. Enomoto A. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels / A. Enomoto, H.

- Kimura, A. Chairoungdua [et al.] // *Nature*. – 2002. – № 417 (6887). – P. 447–452
6. Fourcroy A. Système des connaissances chimiques, et leurs applications aux phénomènes de la nature et de l'art / A. Fourcroy. – Paris : Baudouin, 1800. – 384 p.
7. Freudweiler M. Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Gichtknoten / M. Freudweiler // *Deutsches archiv fuer klinische medicin*. – 1899. – № 63. – P. 266–335
8. Friedman T.B. On the loss of uricolytic activity during primate evolution. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor / T. B. Friedman, G. E. Polanco, J. C. Appold, J. E. Mayle // *Comparative Biochemistry and Physiology. - Part B*. – 1985. – № 81 (3). – P. 653–659.
9. Garrod A. V. The nature and treatment of gout and rheumatic gout / A. V. Garrod. – London : Walton and Maberly, 1859. – 658 p.
10. Hippocrates. Aphorismi graeco-latini / Hippocrates, (in J. Pigoreau translate). – Paris, 1631.
11. Ismail S. Hyperuricemia and its related factors in urban population. Izmir, Turkey / S. Ismail, A. Servet, P. Betul [et al.] // *Rheumatology International*. – 2009. – № 29. – P. 869–874.
12. Johnson R. J. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease / R. J. Johnson, E. A. Gaucher, Y. Y. Sautin [et al.] // *Medicine Hypothesis*. – 2008. – № 71 (1). – P. 22–31.
13. Lee C. C. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications / C. C. Lee, C. T. Caskey, X. W. Wu, D. M. Muzny // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1989. – № 86(23). – P. 9412–9416.
14. Liu B. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis / B. Liu, T. Wang, H. N. Zhao // *BMC Public health*. – 2011. – № 11. – P. 832–833.
15. Marson P. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis) / P. Marson, G. Pasero // *Reumatismo*. – 2011. – № 63 (4). – P. 199–206.
16. McCarty D. J. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid / D. J. McCarty, J. L. Hollander // *Annals of Internal Medicine*. – 1961. – № 54. – P. 452–460.
17. Mikuls T. R. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990–1999 / T. R. Mikuls, J. T. Farrar, W. B. Bilker [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – № 64 (2). – P. 267–272.
18. Niskanen L. K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study / L. K. Niskanen, D. E. Laaksonen, K. Nyyssonen [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. – № 164 (14). – P. 1546–1551.
19. Pittman J. R. Diagnosis and management of gout / J. R. Pittman, D. Pharm, M. H. Bross // *The American Family Physician*. – 1999. – № 59 (3). – P. 1799–1806.
20. Qiu L. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces / L. Qiu, X. Cheng, J. Wu [et al.] // *BMC Public health*. – 2013. – № 13. – P. 664.
21. Reginato A. M. The genetics of hyperuricaemia and gout / A. M. Reginato, D. B. Mount, I. Yang, H. K. Choi // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2012. – № 69. – P. 116–119.
22. Richette P. Gout / P. Richette, T. Bardin // *Lancet*. – 2010. – № 375 (9711). – P. 318–328.
23. Roddy E. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study / E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – № 46. – P. 1441–1444.
24. Saag K. G. Recent advances in the epidemiology of gout. / K. G. Saag, T. R. Mikuls // *Current Rheumatology Reports*. – 2005. – № 7. – P. 235–241.
25. Scheele C. W. Examen chemicum calculi urinarii / C. W. Scheele // *Opuscula Chem.* – 1776. – P. 72–79.
26. Smith E. U. Epidemiology of gout: an update / E. U. Smith, C. Diaz-Torne, F. Perez-Ruiz [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2010. – № 24. – P. 811–827.
27. Takahashi S. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout / S. Takahashi, Y. Moriwaki, Z. Tsutsumi // *Metabolism*. – 2001. – Vol. 50, Issue 4. – P. 393–398.
28. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options / R. Terkeltaub // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2010. – № 6. – P. 30–38.
29. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006. – № 65. – P. 1301–1311.
30. Barskova V. G. Hronicheskaja podagra: prichiny razvitiya, klinicheskie pojavleniya, lechenie / V. G. Barskova // *Terapevticheskij arhiv*. – 2010. – T. 82, № 1. – S. 64–68.
31. Benca T. M. Podagra: diagnostika ta likuvannya / T. M. Benca // *Liki Ukraini*. – 2005. – № 99. – S. 25–29.
32. Kobalava Zh. D. Mochevaja kislota – ključevoe svjazushhee zveno kardioresnalnogo kontinuumu? Chast' I / Zh. D. Kobalava, V. V. Tolkacheva // *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. – 2003. – № 12. – S. 15–19.
33. Kovalenko V. M. Nacional'nij pidruchnik z revmatologii / V. M. Kovalenko, N. M. Shuba. – K. : Morion, 2013. – 672 s.
34. Maksudova A. N. Podagra / A. N. Maksudova, I. G. Salihov, R. A. Habirov. – M. : MEDpress inform, 2008. – 96 s.
35. Muhin N. A. Podagra - starye i novye problemy / N. A. Muhin, I. M. Balkarov, M. V. Lebedeva // *Rossijskij medicinskij zhurnal*. – 1998. – № 4. – S. 18–23.
36. Nasonov E. L. Mehanizmy razvitiya podagracheskogo vospalenija / E. L. Nasonov, V. A. Nasonov, V. G. Barskova // *Terapevticheskij arhiv*. – 2006. – № 6. – S. 77–84.
37. Revmatologija: klinicheskie rekomendacii / pod red. E. L. Nasonova. – M. : GJeOTAR-Media, 2011. – 752 s.
38. Shuba N. M. Giperurikemija — mul'timorbidnaja patologija v revmatologii / N. M. Shuba // *Ukrainskij revmatologicheskij zhurnal*. – 2013. – T. 52, № 1. – S. 14–22.
39. Jaremenko O. B. Podagra i giperurikemija. Chto novogo? / O. B. Jaremenko // *Therapia*. – 2013. – T. 2, № 77. – S. 11–18.

Реферат

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ГІПЕРУРЕКІМІЇ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ФАКТОРУ РОЗВИТКУ ПОДАГРИ

Полстяной А. О.

Ключові слова: гіперурекімія, подагра, сечова кислота, пурини.

У статті розглянуті сучасні уявлення про поширеність і етіологічні причини гіперурекімії, як основного етіопатогенетичного фактора подагри. Проаналізовано історичні аспекти розвитку наукових уявлень про подагру і причини її виникнення. Розглядаються питання філогенетично обумовлених передумов високого ризику розвитку гіперурекімії у людини, як біологічного виду. Висвітлено етногеографічні чинники її виникнення, а також різні етіологічні причини розвитку даної патології. Показана роль різних лікарських засобів у виникненні гіперурекімії. порушені питання про роль порушення уратних транспортерів і пов'язаних з ними змін виділення уратів в ниркових каналцях в процесі розвитку даного захворювання.

Summary

MODERN CONCEPTIONS OF ETIOLOGY OF HYPERURICEMIA AS PATHOGENETIC FACTOR FOR GOUT

Polstianoy A. O.

Key words: hyperuricemia, gout, uric acid, purines.

This article describes the current conceptions of the prevalence and etiologic factors of hyperuricemia as the main etiopathogenetic factor of gout. It also presents in-depth analysis of the historical aspects in the development of scientific ideas of gout and its causes. Much attention was paid to phylogenetic preconditions for high risk factors of hyperuricemia in humans as a species. This article throws light upon ethno-geographical factors of hyperuricemia and various etiological causes of this disease. Some medications have been shown to contribute to the occurrence of hyperuricemia. The role of the impairment of urate transporters and related changes in the development of this disease were discussed as well.

УДК 616.43;616-008.9;616.39

Тагієва Ф.А.

ОЖИРЕНИЕ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

В статье приводятся данные литературы по вопросу влияния ожирения на женское репродуктивное здоровье. С избыточным весом отчётливо связано многократное повышение риска развития артериальной гипертензии, инсулиннезависимого сахарного диабета, атеросклероза и ишемической болезни сердца. Первичные формы ожирения сопровождаются метаболическими нарушениями и патологическим функционированием репродуктивной системы. В активном репродуктивном возрасте чаще развивается послеродовое ожирение после патологических родов, в преобладающем большинстве случаев связанное с эндокринными факторами. Беременность, роды и ранний послеродовой период у женщин, страдающих ожирением, протекают с большим числом осложнений. Количество беременных, страдающих ожирением, составляет 15-38%. Различные осложнения беременности встречаются у 80,8-84,0% беременных с ожирением. Наиболее часто наблюдаются осложнения при сочетании гестоза с ожирением: многоводие, несвоевременное отхождение околоплодных вод, гипотонические кровотечения, аномалии родовой деятельности. На втором месте по частоте возникновения стоит угроза прерывания беременности, как в ранние, так и в поздние сроки. При ожирении у матери также возрастает частота неблагоприятных исходов для плода и новорождённого. Таким образом, ожирение, оказывая негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин, является серьёзной акушерской проблемой.

Ключевые слова: ожирение, репродуктивное здоровье, беременность.

Ожирение - это избыточное накопление жировой ткани в организме, характеризующееся нарушением липидного и углеводного обмена с последующими патологическими изменениями. Ожирение может быть самостоятельным полиэтиологическим заболеванием, либо синдромом, развивающимся при различных заболеваниях [9, 13]. Данная патология может быть вызвана воздействием как внешних, так и внутренних причин, которые обуславливают несоответствие количества поступающего с пищей энергетического материала величине расходуемой организмом энергии. Считается, что в 35-50% случаев ожирение связано с воздействием факторов внешней среды и с генетическими факторами [7, 23]. В литературе имеется большое количество сообщений, посвященных ожирению, особенно абдоминального типа, сочетающемуся, как правило, с комплексом гормональных и метаболических нарушений, объединенных в понятие «метаболический синдром» [3, 10, 15, 16, 20]. На распределение жира могут влиять и негенетические детерминанты: стероидные гормоны, кортизол, инсулин. Есть данные о связи развития ожирения с беременностью, когда ожирение появляется и развивается после первой беременности [4, 14].

В экономически развитых странах как минимум 30% населения имеет избыточную массу тела [21]. В настоящее время в большинстве стран Западной Европы ожирением страдает от 10 до 25% населения, в США - от 40% [21]. Актуальность проблемы ожирения заключается ещё и в том, что количество лиц, имеющих избыточный вес, прогрессивно увеличивается.

Несмотря на столь важную проблему, современное состояние профилактики и лечения ожирения остаётся неудовлетворительным, что во многом обусловлено неполнотой знаний этиологии и патогенеза ожирения. Этиопатогенети-

ческая классификация подразделяет ожирение на первичные и вторичные формы [13]. Вторичное или симптоматическое ожирение включает в себя эндокринно-метаболическое ожирение (ожирение при синдроме Кушинга, при гипотиреозе, при акромегалии и при инсуломе), и церебральное ожирение, связанное с заболеваниями и поражением головного мозга [13]. Первичное ожирение, на долю которого приходится 90-95% всех случаев заболевания, в свою очередь подразделяется на алиментарно-конституциональную и нейроэндокринную (гипоталамическую) формы [7, 13]. В последние годы наметилась тенденция подразделять ожирение по признаку распределения жира на абдоминальное, когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (мужской или андропидный тип ожирения) и глютеофеморальное - с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (женский или гиноидальный тип ожирения) [7, 10, 13].

О роли возрастных факторов в развитии ожирения существуют разноречивые мнения [3, 7, 10]. У женщин в два раза чаще, по сравнению с мужчинами, ожирение формируется в более молодом возрасте [2, 7, 10]. Однако уже среди девушек в возрасте 16-19 лет больных ожирением достаточно много (28,5%), а длительность ожирения, несмотря на молодой возраст, у 50% превышает 10 лет [2, 6].

С избыточным весом отчётливо связано многократное повышение риска и частоты развития артериальной гипертензии, инсулиннезависимого сахарного диабета, атеросклероза и ишемической болезни сердца [7, 9, 13]. Первичные формы ожирения, независимо от этиологических факторов, сопровождаются метаболическими нарушениями и патологическим функционированием репродуктивной системы [2].

До настоящего времени не установлено, какие из факторов являются решающими в возникновении или прогрессировании ожирения и как это влияет на морфофункциональные характеристики репродуктивной системы. Многие аспекты патогенеза, классификации и влияния ожирения на здоровье в целом и на репродуктивное здоровье у женщин в частности остаются дискуссионными [3, 11, 24]. Это относится, прежде всего, к женщинам активного репродуктивного возраста. Так, если ранее критическим по развитию ожирения считался возраст 30-36 лет, то в последние годы указанная патология часто формируется у женщин в возрасте 20-25 лет [2, 6].

В настоящее время установлено, что ожирение оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье девочек-подростков [6]. У женщин с ожирением нарушение менструальной функции наблюдается от 30% до 59,2%, а снижение репродуктивной способности до 63,1% [2, 14]. Развитие нерегулярных менструальных циклов, гипоменструальный синдром и вторичная аменорея, ациклические кровотечения часто наблюдаются у женщин с ожирением [2, 6, 14].

В активном репродуктивном возрасте чаще развивается послеродовое ожирение после патологических родов, в преобладающем большинстве случаев связанное с эндокринными факторами [8]. Нередко ожирение развивается уже в период беременности и прогрессирует после родов. Частота послеродового нейроэндокринного синдрома достигает 38% [16, 20].

Климактерический период сопровождается увеличением массы тела у 70-80% женщин [6]. При этом ожирение прогрессирует в течение 1-2 лет, масса тела увеличивается на 20-30 кг. При ожирении отмечается более раннее угасание функции яичников, климактерий наступает на 4 года раньше и сопровождается повышением уровня ФСГ, снижением эстрадиола и эстрона [18].

Беременность, роды и ранний послеродовый период у женщин, страдающих ожирением, протекают с большим числом осложнений. Количество беременных, страдающих ожирением, составляет 15-38% [4]. Среди беременных с ожирением преобладают женщины в возрасте 21-25 лет - 30-32% и в возрасте 26-30 лет - 26-30% [11, 12].

Акушерская патология у женщин с ожирением является следствием нарушения адаптивных и компенсаторно-защитных механизмов, дисбалансом деятельности регуляторных систем, нарушением нейрогуморальных соотношений, развитием клинко-метаболического синдрома и синдрома иммунологической дисфункции. Различные осложнения беременности встречаются у 80,8-84,0% беременных с ожирением, что почти в 2 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела [1, 12, 16]. У 49,3% беременных с ожирением появляется необходимость госпитализации в связи с осложнениями и/или для подготовки к родоразрешению [19].

Наиболее часто наблюдаются осложнения при сочетании гестоза с ожирением: многоводие, несвоевременное отхождение околоплодных вод, гипотонические кровотечения, аномалии родовой деятельности [8]. Тяжелые формы гестоза у женщин, страдающих ожирением, встречается в 3 раза чаще, чем у беременных с нормальной массой тела [8]. При сочетании ожирения с гипертонической болезнью поздний гестоз развивается у 100% беременных [8]. Для клинической картины позднего гестоза, сочетанного с ожирением, характерны стёртость течения, увеличение малосимптомных форм заболевания, затрудняющих выявление ранних стадий болезни, приводящих к несвоевременной госпитализации. Прогрессирующее ожирение у беременных приводит к возникновению тяжёлых форм гестоза, требующих досрочного родоразрешения [8, 17]. У беременных с гестозом на фоне ожирения гиповолемия до родов и в послеродовом периоде носит более выраженный характер, нежели у женщин с гестозом без ожирения. Выраженность гиповолемии усиливается по мере увеличения массы тела. Ожирение усугубляет уже имеющиеся при гестозе волевические расстройства [8].

На втором месте по частоте возникновения стоит угроза прерывания беременности, как в ранние, так и в поздние сроки [20, 22]. Кроме описываемых осложнений гестационного периода следует отметить также, что у тучных женщин беременность длится в среднем на 11 дней дольше, а перенашивание встречается в 2-3 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела [22, 25]. Частота слабости родовой деятельности, по данным литературы, колеблется от 5 до 17,3% [4, 11]. Известно, что патологическая кровопотеря в родах является частым осложнением при ожирении [16].

При ожирении у матери также возрастает частота неблагоприятных исходов для плода и новорождённого [1, 5, 17, 19]. Снижение массы тела новорождённых при ожирении является результатом прогрессирующей плацентарной недостаточности, ведущей к некоторому отставанию в развитии плода [17]. Ожирение беременной является фактором риска развития хронической внутриутробной гипоксии плода за счет раннего формирования фетоплацентарной недостаточности. Эндокринные нарушения, характерные для ожирения, влияют на фетоплацентарное кровообращение, способствуя развитию патологии плаценты [16, 20]. В основе возникновения хронической внутриутробной гипоксии плода, а также диссоциаций в его развитии у беременных с избыточной массой тела лежит нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения [16, 20].

Таким образом, стабильно высокий удельный вес тучных женщин репродуктивного возраста дает основание считать проблему ожирения одной из важных проблем здоровья женщин ре-

продуктивного возраста. Можно утверждать, что ожирение, оказывая негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин, является серьезной акушерской проблемой.

Литература

- Белоцерковцева Л.Д. Состояние углеводного и жирового обмена и риск перинатальной патологии у беременных с ожирением // Л.Д. Белоцерковцева // Вестн. новых мед.технологий. – 2008. – № 2. – С. 55–60.
- Белоцерковцева Л.Д. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение : учеб.пособие / Л.Д. Белоцерковцева. – Москва : «Акад. естествознания», 2010. – 120 с.
- Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н.А.Беляков - СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2005. -440 с.
- Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением / Р.Р. Бериханова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 9-12.
- Бойко В.И. Влияние метаболического синдрома на перинатальные исходы родоразрешения / В.И. Бойко, Д.В. Кравцов. – Украина : РУМО, 2009. – 49 с.
- Всемирная Организация Здравоохранения : Здоровье девочек и женщин [Электронный ресурс] // Информ. бюл. № 334. – 2013. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/ru>.
- Гармонова Н. А. Ожирение как медико-социальная проблема течения беременности и родов / Н.А. Гармонова, Ю.В. Раскुरатов // Верхневолжский медицинский журнал. – 2006. – Т. 4, вып. 1-2. – С. 15-17.
- Гармонова Н. А. Оптимизация прогнозирования гестоза у беременных с ожирением / Н.А. Гармонова, Г.М. Зубарева, Ю.В. Раскुरатов // Вестник Российского мед.ун-та. – 2007. – № 4 (57). – С. 47-50.
- Гинзбург М.М. Ожирение и метаболический синдром / М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюков. – М. : Медпрактика, 2008. – 124 с.
- Калинченко С.Ю. Ожирение и метаболический синдром у мужчин / С.Ю. Калинченко. – Москва : Практ. медицина, 2014. – 126 с.
- Левитина Е.В. Особенности течения метаболического синдрома у беременных / Е.В. Левитина, А.Н. Шишкин, Д.А. Ниаури // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – СПб., 2009. – Сер. 11, Вып. 4. – С. 259-267.
- Макаров И.О. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением / И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, М.А. Байрамова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 1 – С. 23-28.
- Мельниченко Г.А. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика / Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцева. – Москва : Мед.информ. агентство, 2006. – 43 с.
- Мишарина Е.В. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / Е.В. Мишарина, Н.В. Боровик, В.В. Потин. – Санкт-Петербург : Н-Л, 2010. – 68 с.
- Пинхасов Б.Б. Метаболический синдром у женщин с разными типами ожирения / Б.Б. Пинхасов // Вестн. НГУ. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 36–43.
- Савельева И.В. Беременность и метаболический синдром / И.В. Савельева, В.Н. Серов, С.В. Баранов, Т.И. Долгих – М. : Адамас, 2013. – 159 с.
- Седергрэн И.М. Материнское патологическое ожирение и риск неблагоприятного исхода беременности / И.М. Седергрэн // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 103 (2). – С. 219–224.
- Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. – Москва : МЕД.пресс-информ, 2009. – 351 с.
- Чу С.Ю. Материнское ожирение и риск мертворождения: метаанализ / С.Ю. Чу // Американ. журн. акушерства и гинекологии. – 2007. – № 197 (3). – С. 223–228.
- Шишкин А.Н. Ожирение, метаболический синдром и беременность / А.Н. Шишкин // Новые С.-Петерб. врач. ведомости. – 2011. – № 2. – С. 44–51.
- Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: Metabolic syndrome: a new worldwide definition / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059-1062.
- Axmon A. Birth weight and fetal growth in infants born to female hairdressers and their sisters / A. Axmon // Occup. Environ. Med. – 2009. – Vol. 66, № 3. – P. 198–204.
- Beltcheva O. The rs266729 single-nucleotide polymorphism in the adiponectin gene shows association with gestational diabetes / O. Beltcheva // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289, № 4. – P. 743–748.
- Bogaerts A.F. Anxiety and depressed mood in obese pregnant women: a prospective controlled cohort study / A.F. Bogaerts // Obes. Facts. – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 52–164.
- Horvath B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies / B. Horvath, T. Bodecs, I. Boncz, J. Bodis // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2013. – Vol. 11(3). – P. 185–188.
- Belocerkovceva L.D. Sostojanie uglevodnogo i zhirovogo obmena i risk perinatal'noj patologii u beremennyh s ozhireniem / L.D. Belocerkovceva // Vestn. novyh med.tehnologij. – 2008. – № 2. – S. 55–60.
- Belocerkovceva L.D. Osobennosti metabolicheskogo sindroma u zhenshhin v razlichnye periody zhizni: patogenez, klinika, diagnostika, lechenie : ucheb.posobie / L.D. Belocerkovceva. – Moskva : «Akad. estestvoznaniya», 2010. – 120 s.
- Beljakov N.A. Metabolicheskij sindrom u zhenshhin (patofiziologija i klinika) / N.A.Beljakov - Spb. : Izdatel'skij dom SPbMAPO, 2005. -440 s.
- Berihanova R.R. Osobennosti techenija beremennosti i rodov u pacientok s ozhireniem / R.R. Berihanova // Akusherstvo i ginekologija. – 2007. – № 6. – S. 9-12.
- Bojko V.I. Vlijanie metabolicheskogo sindroma na perinatal'nye ishody rodorazreshenija / V.I. Bojko, D.V. Kravcov. – Ukraina : RUMO, 2009. – 49 s.
- Vsemirnaja Organizacija Zdravoohranenija : Zdorov'e devocek i zhenshhin [Elektronnyj resurs] // Inform. bjul. № 334. – 2013. – Rezhim dostupa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/ru>.
- Garmonova N. A. Ozhirenie kak mediko-social'naja problema techenija beremennosti i rodov / N.A. Garmonova, Ju.V. Raskurатов // Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. – 2006. – T. 4, vyp. 1-2. – S. 15-17.
- Garmonova N. A. Optimizacija prognozirovaniya gestoza u beremennyh s ozhireniem / N.A. Garmonova, G.M. Zubareva, Ju.V. Raskurатов // Vestnik Rossijskogo med.un-ta. – 2007. – № 4 (57). – S. 47-50.
- Ginzburg M.M. Ozhirenie i metabolicheskij sindrom / M.M. Ginzburg, N.N. Krjukov. – M. : Medpraktika, 2008. – 124 s.
- Kalinchenko S.Ju. Ozhirenie i metabolicheskij sindrom u muzhchin / S.Ju. Kalinchenko. – Moskva : Prakt. medicina, 2014. – 126 s.
- Levitina E.V. Osobennosti techenija metabolicheskogo sindroma u beremennyh / E.V. Levitina, A.N. Shishkin, D.A. Niauri // Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. – SPb., 2009. – Ser. 11, Vyp. 4. – S. 259-267.
- Makarov I.O. Techenie beremennosti i rodov u pacientok s ozhireniem / I.O. Makarov, E.I. Borovkova, M.A. Bajramova // Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija. – 2011. – № 1 – S. 23-28.
- Mel'nicenko G.A. Ozhirenie: jepidemiologija, klassifikacija, patogenez, klinicheskaja simptomatika i diagnostika / G.A. Mel'nicenko, T.I. Romanceva. – Moskva : Med.inform. agentstvo, 2006. – 43 s.
- Misharina E.V. Ozhirenie i reproduktivnaja sistema zhenshhiny: posobie dlja vrachej / E.V. Misharina, N.V. Borovik, V.V. Potin. – Sankt-Peterburg : N–L, 2010. – 68 s.
- Pinhasov B.B. Metabolicheskij sindrom u zhenshhin s raznymi tipami ozhirenija / B.B. Pinhasov // Vestn. NGU. – 2011. – T. 9, № 2. – S. 36–43.
- Savel'eva I.V. Beremennost' i metabolicheskij sindrom / I.V. Savel'eva, V.N. Serov, S.V. Barinov, T.I. Dolgih – M. : Adamas, 2013. – 159 s.
- Sedergren I.M. Materinskoe patologicheskoe ozhirenie i risk neblagoprijatnogo ishoda beremennosti / I.M. Sedergren // Akusherstvo i ginekologija. – 2004. – № 103 (2). – S. 219–224.
- Sidel'nikova V.M. Jendokrinologija beremennosti v norme i pri patologii / V.M. Sidel'nikova. – Moskva : MED.press–inform, 2009. – 351 s.
- Chu S.Ju. Materinskoe ozhirenie i risk mertvorozhdenija: metaanaliz / S.Ju. Chu // Amerikan. zhurn. akusherstva i ginekologii. – 2007. – № 197 (3). – С. 223–228.
- Shishkin A.N. Ozhirenie, metabolicheskij sindrom i beremennost' / A.N. Shishkin // Novye S.-Peterb. vracheb. vedomosti. – 2011. – № 2. – S. 44–51.
- Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: Metabolic syndrome: a new worldwide definition / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059-1062.
- Axmon A. Birth weight and fetal growth in infants born to female hairdressers and their sisters / A. Axmon // Occup. Environ. Med. – 2009. – Vol. 66, № 3. – P. 198–204.
- Beltcheva O. The rs266729 single-nucleotide polymorphism in the adiponectin gene shows association with gestational diabetes / O. Beltcheva // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289, № 4. – P. 743–748.
- Bogaerts A.F. Anxiety and depressed mood in obese pregnant women: a prospective controlled cohort study / A.F. Bogaerts // Obes. Facts. – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 52–164.
- Horvath B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies / B. Horvath, T. Bodecs, I. Boncz, J. Bodis // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2013. – Vol. 11(3). – P. 185–188.

References

Реферат

ОЖИРІННЯ І РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК

Тагієва Ф.А.

Ключові слова: ожиріння, репродуктивне здоров'я, вагітність.

У статті наводяться дані літератури з питання впливу ожиріння на жіноче репродуктивне здоров'я. З надмірною вагою чітко пов'язано багаторазове підвищення ризику розвитку артеріальної гіпертонії, інсуліннезалежного цукрового діабету, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Первинні форми ожиріння супроводжуються метаболічними порушеннями і патологічним функціонуванням репродуктивної системи. В активному репродуктивному віці частіше розвивається післяпологове ожиріння після патологічних пологів, в переважній більшості випадків пов'язане з ендокринними факторами. Вагітність, пологи і ранній післяпологовий період у жінок, які страждають на ожиріння, протікають з великою кількістю ускладнень. Кількість вагітних, які страждають ожирінням, становить 15-38%. Різні ускладнення вагітності зустрічаються у 80,8-84,0% вагітних з ожирінням. Найбільш часто спостерігаються ускладнення при поєднанні гестозу з ожирінням: багатоводдя, несвоєчасне відходження навколоплідних вод, гіпотонічні кровотечі, аномалії родової діяльності. На другому місці за частотою виникнення стоїть загроза переривання вагітності, як в ранні, так і в пізні терміни. При ожирінні у матері також зростає частота несприятливих наслідків для плода і новонародженого. Таким чином, ожиріння, негативно впливаючи на репродуктивне здоров'я жінок, є серйозною акушерською проблемою.

Summary

OBESITY AND REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN

Taqiyeva F.A.

Key words: obesity, reproductive health, pregnancy.

The article presents the literature data on the effect of obesity on women's reproductive health. Obesity is associated with multifold increased risk of hypertension, non-insulin dependent diabetes, atherosclerosis and coronary heart disease. Initial types of obesity are accompanied by metabolic disorders and abnormal functioning of reproductive system. In the active reproductive age postpartum obesity is more likely to develop after the pathological delivery and is often associated with the endocrine factors in the vast majority of cases. Pregnancy, childbirth and the early postnatal period in women who are obese, proceed with a large number of complications. The number of obese pregnant women makes up 15-38%. Various complications of pregnancy occur in 80,8-84,0% of cases. The most frequently observed complications are polyhydramnios, failure to discharge of amniotic fluid, hypotonic bleedings and anomalies of labor activity. The second most common complication is the threat of abortion, both in early and in later periods. Obesity in the mothers also increases the frequency of adverse outcomes for the fetus and newborn. Thus, obesity, having a negative impact on the reproductive health of women, is a serious obstetric problem.

УДК 616. 724-073.756.8

Шибінський В. Я.

МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФІЯ В ДІАГНОСТИЦІ СКРЕНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ РОЗЛАДІВ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Представлений огляд джерел науково-медичної інформації щодо особливостей застосування магнітно-резонансної томографії, як додаткового методу в діагностиці скронево-нижньощелепних розладів різного генезу. Описано можливості МРТ у діагностиці травм СНЩС, зміщення суглобового диску, інших уражень м'якотканинних складових суглоба.

Ключові слова: магнітно-резонансна томографія, скронево-нижньощелепний суглоб.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ортопедичної стоматології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. «Розробка та вдосконалення технологічних процесів і методів попередження можливих ускладнень, які виникають у процесі ортопедичного лікування хворих з дефектами і деформаціями зубо-щелепної системи» (№ державної реєстрації 0197U007132) та є фрагментом кваліфікаційної роботи автора.

Скронево-нижньощелепні розлади виявляються у 32-76 % стоматологічних хворих і об'єднують широку низку патологічних станів, у яких задіяні як кісткові, м'які і хрящові складові суглобів, так і м'язи, що забезпечують рухи нижньої щелепи, м'язи шиї, м'язи плечей. Клінічне обстеження таких хворих є вирішальним у діагностиці, проте важливою підмогою у цьому є додаткові методи дослідження, серед яких магнітно-

резонансна томографія відіграє суттєву роль завдяки можливості одночасної візуалізації кісткових, хрящових і м'якотканинних складових суглоба, в тому числі в динаміці.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) за останні роки стала одним з провідних методів неінвазивної діагностики в медицині. Метод МРТ інтенсивно розвивається, щорічно оновлюється, удосконалюються апаратні засоби, методики

одержання й обробки зображення. Усе це дозволяє постійно розширювати показання до застосування даного методу, що забезпечує високий контраст м'яких тканин, тривимірність зображення і не дає побічних ефектів.

Низка досліджень [4,9] присвячена тривимірному магнітно-резонансному дослідженню (МРД) (3D MRI). Магнітний резонанс, або як його називали раніше у природничих науках – ядерний магнітний резонанс (ЯМР), це явище, при якому ядра, які знаходяться в магнітному полі, поглинають енергію в радіочастотному діапазоні і переміщують цю енергію при переході до їх першопочаткової орієнтації. В даний час застосовується термін «магнітно-резонансна томографія». Але в деяких літературних джерелах до 90-х років цей метод називався ядерно-магнітним резонансом (ЯМР) і магнітно-ядерним резонансом (МЯР) [3].

МРТ-дослідження СНЩС має можливість високоякісного зображення суглобного диска і його зв'язок, м'язів суглобової головки [39] і нижньощелепної ямки на одному знімку [1,20], а також використання технологічних параметрів для візуалізації запальних процесів, набряку суглоба [37], положення і форми суглобного диска [19, 23], змін кісткових і м'яких тканин [5,7] та аналізу рухів у суглобі [35]. Перевагою МРТ є відсутність іонізуючого випромінювання, до якого чутливі біологічні тканини; об'єктивне відображення стану судин; можливість оцінки різних областей обличчя у всіх площинах без переміщення хворого. Значна тривалість дослідження, недостатня візуалізація стану кісткових тканин і процесів кальцифікації кістки, висока вартість дослідження є його недоліком [1].

При вивченні координації СНЩС у сагітальній і коронарній (фронтальній) проекціях було [25,34] відзначено, що динамічне дослідження допомагає визначенню типу порушення, що є особливо важливим при зміщенні суглобного диска з редукцією, що супроводжується блокуванням відкривання рота, а також при плануванні хірургічного втручання [10, 26].

Заднє з'єднання суглобного диска СНЩС – це високо пластична тканина, яка бере участь у перерозподілі рідини (кров, тканинна рідина, синовіальна рідина) і здатна змінювати свій об'єм у широких межах і саме його структура й обсяг визначалися положенням суглоба [13,17,32].

При псевдо-динамічному МРТ-дослідженні СНЩС (у положенні закритого і відкритого рота) краще використовувати SE (імпульсну послідовність), ніж GE (градієнт-ехо) [33,38].

МРТ застосовувалася для вивчення функції жувальних м'язів у спокої і у динаміці [15,27]. Набряк і випіт у латеральному крилоподібному м'язі були виявлені в 80% пацієнтів з порушеннями СНЩС на T2 зважених зображеннях [36,42].

МРТ дозволяє визначати з великою точністю такі види патології, як зміщення суглобного дис-

ка вперед з редукцією і без, зміщення диска в бокові сторони у коронарній проекції [6,43]. На думку дослідників, T2 зображення краще демонструє можливу міксоїдну (слизувату) дегенерацію суглобного диска, але в цій послідовності потрібно більше часу для МРТ-дослідження.

Стан кісткової тканини також можна оцінити МРТ [14,31], але автори вважають, що контури суглобного диска, особливості кісткової речовини й окістя суглоба були краще візуалізуються на 1,5 мм зрізах при МР-дослідженні СНЩС, ніж на 3,0 мм зрізах [40].

Raustia A. M. із співавт. [30] встановили взаємозв'язок між даними клінічного обстеження, результатами МРТ СНЩС і даними, отриманими при оцінці оклюзії зубів. У пацієнтів із клінічними симптомами порушень СНЩС (клацання в суглобі, шум при русі нижньої щелепи, напруга жувальних м'язів) були виявлені зміни при МРТ в оцінці конфігурації, позиції і функції суглобного диска [22].

Визначення поширеності і типів зміщень суглобного диска при МРТ СНЩС у безсимптомних пацієнтів [11,18] у порівнянні із симптомними пацієнтами показало, що зміщення диска хоча б в одному суглобі було виявлено у 25 чоловік (33%) з 76 добровольців і в 79 чоловік (11%) з 102 пацієнтів.

Pressman B. D. із співавт. [21] за допомогою МРТ обстежували 33 пацієнта (66 СНЩС) після автомобільної, мотоциклетної травми, що супроводжується перерозгинанням шиї («батової» травми), у яких не було прямої травми щелепи, порожнини рота, голови або обличчя і в анамнезі не було дисфункції СНЩС. У 29 пацієнтів (88%) був тип порушень СНЩС, пов'язаний з «батовою» травмою. Зміщення суглобного диска було виявлено у 37 СНЩС (56%): у 21 СНЩС (32%) було переднє зміщення з редукцією, у 9 СНЩС (14%) – переднє зміщення без редукції, у 6 СНЩС (9%) було латеральне або медіальне зміщення, у 1 СНЩС (2%) – заднє зміщення. На T2-зважених зображеннях у 43 СНЩС (65%) був патологічний випіт або набряк, переважно локалізований у суглобній капсулі і у латеральному крилоподібному м'язі. Ці дані вказують на те, що T2-зважені зображення дуже важливі при обстеженні пацієнтів із «батовою» травмою в анамнезі.

Chan W. P. із співавт. [24] проводили порівняння даних МРТ СНЩС при діагностиці внутрішніх порушень СНЩС із даними біопсійного матеріалу. Положення суглобного диска за допомогою МРТ було визначено в 73%, точна його конфігурація в 60%, а кісткові утворення чітко візуалізувалися у 60%. При МРТ стало можливо визначити границю між суглобним диском і навколишніми тканинами (місця прикріплення), що не можна зробити при артрографії. Помилки при визначенні положення і конфігурації диска були пов'язані зі зміщенням його в медіолатеральному напрямку і з неможливістю на МР-

зображеннях відрізнити капсулу від диска. Незважаючи на недоліки проведеної роботи, дослідження тільки зразків, а не всієї зубощелепної системи, малу кількість зразків і відсутність інформації про симптоми, був зроблений висновок про те, що МРТ є альтернативним методом для вивчення м'яких і кісткових тканин СНЩС.

Бауер W. із співавт. [29] у ході постлікувального обстеження вивчали ефективність шинотерапії при передньому зміщенні суглобного диска за допомогою МРТ поряд із клінічними, інструментальними методами обстеження. Стабільна репозиція суглобного диска була досягнута не у всіх СНЩС, але протягом двох років спостереження зміщення не відновлювалося. МРТ надала важливу інформацію про структуру тканини суглобного диска і зв'язках, яка не була отримана при клініко-інструментальних методах [2, 12, 16,28].

Висновок

МРТ СНЩС дозволяє визначити положення диско-суглобового комплексу при травмах і функціональних порушеннях СНЩС, провести контроль результатів лікування і в комплексі з іншими методами дослідження значно підвищує якість діагностики порушень СНЩС.

Перспективи подальших досліджень

Визначення особливостей зміщень суглобового диску у різних площинах (фронтальній та сагітальній) при скронево-нижньощелепних розладах методом МРТ.

Література

- Баданин В. В. Клинико-рентгенологические исследования и магнитно-резонансная томография в диагностике функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава и их ортопедическое лечение : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.21 "Стоматология" / В. В. Баданин. – М., 2002. – 37 с.
- Сефериан К. Г. Ортопедическое лечение вывиха мениска височно-нижнечелюстного сустава : автореф. дисс. на соискание ученой степени. канд. мед. наук. : спец. 14.00.21 "Стоматология" / К. Г. Сефериан. – Ставрополь, 2002. – 21 с.
- Хватова В. А. Компьютерная и ядерно-магнитная томография в диагностике заболеваний и повреждений височно-нижнечелюстного сустава. Обзор / В. А. Хватова // Стоматология. – 1991. – № 3. – С. 1–82.
- Hayakawa Y. An approach for three-dimensional visualization using high-resolution MRI of the temporomandibular joint / Y. Hayakawa, C. Kober, M. Otonari-Yamamoto [et al.] // Dentomaxillofac Radiol. – 2007. – Vol. 36, № 6. – P. 341–347.
- Campos M. I. Analysis of magnetic resonance imaging characteristics and pain in temporomandibular joints with and without degenerative changes of the condyle / M. I. Campos, P. S. Campos, M. C. Cangussu [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac Surg. – 2008. – Vol. 37, № 6. – P. 529–534.
- Kleinrok M. Badania nad przemieszczeniem krążka stawowego stawu skroniowo-żuchwowego w płaszczyźnie czołowej – doniesienie wstępne / M. Kleinrok, M. Markiewicz, M. Dąbrowska [i in.] // Prot. Stom. – 2001. – T. 51, № 2. – S. 76–84.
- Kleinrok M. Badania nad zależnością pomiędzy przemieszczeniem krążka stawowego a ułożeniem głowy zuchwy w stawie skroniowo-żuchwowym / M. Kleinrok, K. Nowicka-Dudek, J. Kleinrok [i dr.] // Prot. Stom. – 2000. – № 2. – S. 71–79.
- Chowdary U. V. Correlation of clinical and MRI findings of temporomandibular joint internal derangement / P. Rajesh, R. S. Neelakandan, C. M. Nandagopal // Indian J. Dent. Res. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 22–266.
- Comparison of conventional MRI and 3D reconstruction model for evaluation of temporomandibular joint / A. L. Costa, C. L. Yasuda, S. Appenzeller [et al.] // Surg. Radiol. Anat. – 2008. – Vol. 30, № 8. – P. 663–667.
- Eberhard D. Functional magnetic resonance imaging of temporomandibular joint disorders / D. Eberhard, H-R. Bantleon, W. Steger // Europ. J. Orthodont. – 2000. – № 22. – P. 489–497.
- El-Essawy M. T. Magnetic resonance imaging evaluation of temporomandibular joint derangement in symptomatic and asymptomatic patients / M. T. El-Essawy, N. A. Al-Nakshabandi, A. A. Al-Boukai // Saudi. Med. J. – 2008. – Vol. 29, № 10. P. 1448–1452.
- Ohnuki T. Evaluation of the position, mobility, and morphology of the disc by MRI before and after four different treatments for temporomandibular joint disorders / T. Ohnuki, M. Fukuda, A. Nakata A. [et al.] // Dentomaxillofac Radiol. – 2006. – Vol. 35, № 2. – P. 103–109.
- Katzberg R. W. Normal and abnormal temporomandibular joint disc and posterior attachment as depicted by magnetic resonance imaging in symptomatic and asymptomatic subjects / R. W. Katzberg, R.H. Tallents // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol. 63, № 8. – P. 1155–1161.
- Kress B. Temporomandibular joint : MRI diagnostics / B. Kress, M. Schmitter // Radiologe. – 2005. – Vol. 45, № 9. – P. 790, 792–796.
- Larheim T. A. Role of magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of the temporomandibular joint / T. A. Larheim // Cells Tissues Organs. – 2005. – Vol. 180, № 1. – P. 6–21.
- Lee S. H. MRI findings of patients with temporomandibular joint internal derangement : before and after performance of arthrocentesis and stabilization splint / S. H. Lee, H. J. Yoon // J. Oral Maxillofac Surg. – 2009. – Vol. 67, №2. – P. 314–317.
- Lee S. H. The relationship between MRI findings and the relative signal intensity of retrodiscal tissue in patients with temporomandibular joint disorders / S. H. Lee, H. J. Yoon // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2009. – Vol. 107, № 1. – P. 113–115.
- Emshoff R. Magnetic resonance imaging findings of internal derangement in temporomandibular joints without a clinical diagnosis of temporomandibular disorder / R. Emshoff, A. Rudisch K. Innerhofer [et al.] // J. Oral Rehabilitation. – 2002. – Vol. 29. – P. 516–522.
- Whyte A. M. Magnetic resonance imaging in the evaluation of temporomandibular joint disc displacement – a review of 144 cases / A. M. Whyte, D. McNamara, I. Rosenberg [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac Surg. – 2006. – Vol. 35, № 8. – P. 696–703.
- Milano V. Magnetic resonance imaging of temporomandibular disorders : classification, prevalence and interpretation of disc displacement and deformation / V. Milano, A. Desiate, R. Bellino [et al.] // Dent. Radiol. – 2000. – № 29. – P. 352–361.
- Pressman B. D. MR imaging of temporomandibular joint abnormalities associated with cervical hyperextension/hyperflexion (whiplash) injuries / B. D. Pressman, F. G. Shellock, J. Schames [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. – 1992. – Vol. 2, № 5. – P. 569–574.
- Tomas X. MR imaging of temporomandibular joint dysfunction : a pictorial review / X. Tomas, J. Pomes, J. Berenguer [et al.] // Radiographics. – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 765–81.
- Okochi K. MRI and clinical findings of posterior disk displacement in the temporomandibular joint / K. Okochi, M. Ida, E. Honda [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2008. – Vol. 105, № 5. – P. 644–648.
- Chan W. P. MRI and histology of collagen template disc implantation and rabbit temporomandibular joint : preliminary report / W. P. Chan, M. F. Lin, C. L. Fang [et al.] // Transplant. Proc. – 2004. – Vol. 36, № 5. – P. 1610–1612.
- Rohner D. MRI diagnosis of the temporomandibular joint. Dynamic MR study of the temporomandibular joint in disk displacement : a retrospective analysis / D. Rohner, C. Jaquière, A. Geissmann [et al.] // Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. – 2002. – Vol. 112, № 1. – P. 39–48.
- Kuribayashi A. MRI findings of temporomandibular joints with disk perforation / A. Kuribayashi, K. Okochi, K. Kobayashi [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2008. – Vol. 106, № 3. – P. 419–425.
- Yang X. MRT findings concerning the lateral pterygoid muscle in patients with symptomatic TMJ hypermobility / X. Yang, H. Pemu, J. Pyhtinen [et al.] // Cranio. – 2001. – Vol. 19, № 4. – P. 260–268.
- Fayed M. M. Occlusal splint therapy and magnetic resonance imaging / M. M. Fayed, N. H. El-Mangoury, D. N. El-Bokle [et al.] // World J. Orthod. – 2004. – Vol. 5, № 6. – P. 133–140.
- Bauer W. Occlusal splint therapy in reciprocal TMJ clicking. A critical observation within a follow – up study / W. Bauer, M. Augthun, H. Wehrbein [et al.] // Fortschr. Kieferorthop. – 1993 – Vol. 54, № 3. – P. 108–118.
- Raustia A. M. Clinical and MRI findings of the temporomandibular joint in relation to occlusion in young adults / A. M. Raustia, J. Pyhtinen, O. Tervonen // Cranio. – 1995. – Vol. 13, № 2. – P. 99–104.
- Sano T. Recent developments in understanding temporomandibular joint disorders. Part 1 : bone marrow abnormalities of the mandibular condyle / T. Sano // Dentomax. Radiol. – 2000. – № 29. – P. 7–10.

32. Sano T. Recent developments in understanding temporomandibular joint disorders. Part 2 : changes in the retrodiscal tissue / T. Sano // *Dentomax. Radiol.* – 2000. – № 29. – P. 260–263.
33. Sano T. Temporomandibular joint : MR imaging / T. Sano, M. Yamamoto, T. Okano // *Neuroimaging Clin. N. Amer.* – 2003. – Vol. 13, № 3. – P. 583–595.
34. Sener S. Correlation of different MRI characteristics of anterior disk displacement with reduction and without reduction / S. Sener, F. Akgünlü // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 26–36.
35. Sener S. Correlation of different MRI characteristics of anterior disc displacement with reduction and without reduction / S. Sener, F. Akgünlü // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 26–36.
36. Mori S. T2-weighted MRI for the assesment of joint effusion : comparative study of conventional spin-echo and fast spin-echo sequences / S. Mori, T. Kaneda, M. Kato [et al.] // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.* – 2004. – Vol. 97, № 6. – P. 768–774.
37. Taşkaya-Yılmaz N. Clinical correlation of MRI findings of internal derangements of the temporomandibular joints / N. Taşkaya-Yılmaz, N. M. Ögütçen-Toller // *Brit. J. Oral Maxillofacial Surg.* – 2002. – № 40. – P. 317–321.
38. Honda E. Technical report. An optimized fast protocol for magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint / E. Honda, T. Sasaki, F.C. Sitnrr [et al.] // *Dent. Radiol.* – 2001. – № 30. – P. 125–130.
39. Giller N. Temporomandibular internal derangement : correlation of MRI findings with clinical symptoms of pain and joint sounds in patients with bruxing behaviour / N. Giller, P. I. Yatmaz, H. Ataoglu [et al.] // *Dentomaxillofaeial Radiology.* – 2003. – № 32. – P. 304–310.
40. Westesson P. L. Temporomandibular joint : unproved MR image quality with decreased section thickness / P. L. Westesson, E. Kwok, J. B. Barsotti [et al.] // *Radiology.* – 1992. – Vol. 182, № 1. – P. 280–282.
41. Conway W. F. Temporomandibular joint after meniscoplasty / W. F. Conway, C. W. Hays, R. L. Campbell [at. al.] // *Radiol.* – 1994. – Vol. 180, № 3. – P. 749–753.
42. Güler N. Temporomandibular joint internal derangement : relationship between joint pain and MR grading of effusion and total protein concentration in the joint fluid / N. Güler, S. Uçkan, P. İmirzalıoğlu [et al.] // *Dentomaxillofac Radiol.* – 2005. – Vol. 34, № 3. – P. 175–181.
43. Schmitter M. Temporomandibular joint disk position assessed at coronal MR imaging in asymptomatic volunteers / M. Schmitter, B. Kress, C. Ludwig [et al.] // *Radiology.* – 2005. – Vol. 236, № 2. – P. 559–264.
5. S. Appenzeller [et al.] // *Surg. Radiol. Anat.* – 2008. – Vol. 30, № 8. – P. 663–667.
10. Eberhard D. Functional magnetic resonance imaging of temporomandibular joint disorders / D. Eberhard, H-R. Bantleon, W. Steger // *Europ. J. Orthodont.* – 2000. – № 22. – R. 489–497.
11. El-Essawy M. T. Mgncticresonance imaging evaluation of temporomandibular joint derangement in symptomatic and asymptomatic patients / M. T. El-Essawy, N. A. Al-Nakshabandi, A. A. Al-Boukai // *Saudi. Med. J.* – 2008. – Vol. 29, № 10. P. 1448–1452.
12. Ohnuki T. Evaluation of the position, mobility, and morphology of the disc by MRI before and after four different treatments for temporomandibular joint disorders / T. Ohnuki, M. Fukuda, A. Nakata A. [et al.] // *Dentomaxillofac Radiol.* – 2006. – Vol. 35, № 2. – P. 103–109.
13. Katzberg R. W. Normal and abnormal temporomandibular joint disc and posterior attachment as depicted by magnetic resonance imaging in symptomatic and asymptomatic subjects / R. W. Katzberg, R.H. Tallents // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2005. – Vol. 63, № 8. – R. 1155–1161.
14. Kress B. Temporomandibular joint : MRSh diagnostics / B. Kress, M. Schmitter // *Radiologe.* – 2005. – Vol. 45, № 9. – P. 790, 792–796.
15. Larheim T. A. Role of magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of the temporomandibular joint / T. A. Larheim // *Cells Tissues Organs.* – 2005. – Vol. 180, № 1. – P. 6–21.
16. Lee S. H. MRI findings of patients with temporomandibular joint internal derangement : before and after performance of arthrocentesis and stabilization splint / S. H. Lee, H. J. Yoon // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2009. – Vol. 67, №2. – R. 314–317.
17. Lee S. H. The relationship between MRI findings and the relative signal intensity of retrodiscal tissue in patients with temporomandibular joint disorders / S. H. Lee, H. J. Yoon // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2009. – Vol. 107, № 1. – R. 113–115.
18. Emshoff R. Magnetic resonance imaging findings of internal derangement in temporomandibular joints without a clinical diagnosis of temporomandibular disorder / R. Emshoff, A. Rudisch K. Innerhofer [et al.] // *J. Oral Rehabilitation.* – 2002. – Vol. 29. – P. 516–522.
19. Whyte A. M. Magnetic resonance imaging in the evaluation of temporomandibular joint disc displacement – a review of 144 cases / A. M. Whyte, D. McNamara, I. Rosenberg [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2006. – Vol. 35, № 8. – P. 696–703.
20. Milano V. Magnetic resonance imaging of temporomandibular disorders : classification, prevalence and interpretation of disc displacement and deformation / V. Milano, A. Desiate, R. Bellino [et al.] // *Dent. Radiol.* – 2000. – № 29. – P. 352–361.
21. Pressman B. D. MR imaging of temporomandibular joint abnormalities associated with cervical. hyperextension/hyperflexion (whiplash) injuries / B. D. Pressman, F. G. Shellock, J. Schames [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1992. – Vol. 2, № 5. – P. 569–574.
22. Tomas X. MR imaging of temporomandibular joint dysfunction : a pictorial review / X. Tomas, J. Pomes, J. Berenguer [et al.] // *Radiographics.* – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 765–81.
23. Okochi K. MRI and clinical findings of posterior disk displacement in the temporomandibular joint / K. Okochi, M. Ida, E. Honda [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2008. – Vol. 105, № 5. – P. 644–648.
24. Chan W. P. MRI and histology of collagen template disc implantation and rabbit temporo mandibular joint : preliminary report / W. P. Chan, M. F. Lin, C. L. Fang [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2004. – Vol. 36, № 5. – R.1610–1612.
25. Rohner D. MRI diagnosis of the temporomandibular joint. Dynamic MR study of the temporomandibular joint in disk displacement : a retrospective analysis / D. Rohner, C. Jaquier, A. Geissmann [et al.] // *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* – 2002. – Vol. 112, № 1. – P. 39–48.
26. Kuribayashi A. MRI findings of temporomandibular joints with disk perforation / A. Kuribayashi, K. Okochi, K. Kobayashi [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2008. – Vol. 106, № 3. – R. 419–425.
27. Yang X. MRT findings concerning the lateral pterygoid muscle in patients with symptomatic TMJ hypermobility / X. Yang, H. Pernu, J. Pyhtinen [et al.] // *Cranio.* – 2001. – Vol. 19, № 4. – P. 260–268.
28. Fayed M. M. Occlusal splint therapy and magnetic resonance imaging / M. M. Fayed, N. H. El-Mangoury, D. N. El-Bokle [et al.] // *World J. Orthod.* – 2004. – Vol. 5, № 6. – P. 133–140.
29. Bauer W. Occlusal splint therapy in reciprocal. TMJ clicking. A critical observation within a follow – up study / W. Bauer, M. Augthun, H. Wehrbein [et. al.] // *Fortschr. Kieferorthop.* – 1993 – Vol. 54, № 3. – P. 108–118.
30. Raustia A. M. Clinical and MRI findings of the temporomandibular joint in relation to occlusion in young adults / A. M. Raustia, J. Pyhtinen, O. Tervonen // *Cranio.* – 1995. – Vol. 13, № 2. – P. 99–104.
31. Sano T. Recent developments in understanding temporomandibular joint disorders. Part 1 : bone marrow

References

1. Badanin V. V. Kliniko-rentgenologicheskie issledovaniya i magnitno-rezonansnaja tomografiya v diagnostike funkcional'nyh narushenij visochno-nizhnecheljustnogo sustava i ih ortopedicheskoe lechenie : avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni d-ra med. nauk : spec. 14.00.21 "Stomatologija" / V. V. Badanin. – M., 2002. – 37 c.
2. Seferjan K. G. Ortopedicheskoe lechenie vyviha meniska visochno-nizhnecheljustnogo sustava : avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni. kand. med. nauk. : spec. 14.00.21 "Stomatologija" / K. G. Seferjan. – Stavropol', 2002. – 21 c.
3. Xvatova V. A. Komp'juternaja i jaderno-magnitnaja tomografiya v diagnostike zabolevanij i povrezhdenij visochno-nizhnecheljustnogo sustava. Obzor / V. A. Xvatova // *Stomatologija.* – 1991. – № 3. – S. 1–82.
4. Hayakawa Y. An approach for three-dimensional visualization using high-resolution MRI of the temporomandibular joint / Y. Hayakawa, C. Kober, M. Otonari-Yamamoto [et al.] // *Dentomaxillofac Radiol.* – 2007. – Vol. 36, № 6. – P. 341–347.
5. Campos M. I. Analysis of magnetic resonance imaging characteristics and pain in temporomandibular joints with and without degenerative changes of the condyle / M. I. Campos, P. S. Campos, M. C. Cangussu [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2008. – Vol. 37, № 6. – P. 529–534.
6. Kleinrok M. Badania nad przemieszczeniem krążka stawowego stawu skroniowo-zuchwowego w płaszczyźnie czołowej – doniesienie wstępne / M. Kleinrok, M. Markiewicz, M. Dąbrowska [i in.] // *Prot. Stom.* – 2001. – T. 51, № 2. – S. 76–84.
7. Kleinrok M. Badania nad zależnością pomiędzy przemieszczeniem krążka stawowego a ułożeniem głowy zuchwy w stawie skroniowo-zuchwowym / M. Kleinrok, K. Nowicka-Dudek, J. Kleinrok [i dr.] // *Prot. Stom.* – 2000. – № 2. – S. 71–79.
8. Chowdary U. V. Correlation of clinical and MRI findings of temporo-mandibular joint internal derangement / P. Rajesh, R. S. Neelakandan, C. M. Nandagopal // *Indian J. Dent. Res.* – 2006. – Vol. 17, № 1. – R. 22–266.
9. Comparison of conventional MRI and 3D reconstruction model for evaluation of temporomandibular joint / A. L. Costa, C. L. Yasuda,

- abnormalities of the mandibular condyle / T. Sano // *Dentomax. Radiol.* – 2000. – № 29. – R. 7–10.
32. Sano T. Recent developments in understanding temporomandibular joint disorders. Part 2 : changes in the retrodiscal tissue / T. Sano // *Dentomax. Radiol.* – 2000. – № 29. – R. 260–263.
33. Sano T. Temporomandibular joint : MR imaging / T. Sano, M. Yamamoto, T. Okano // *Neuroimaging Clin. N. Amer.* – 2003. – Vol. 13, № 3. – P. 583–595.
34. Sener S. Correlation of different MRI characteristics of anterior disk displacement with reduction and without reduction / S. Sener, F. Akgünlü // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 26–36.
35. Sener S. Correlation of different MRI characteristics of anterior disc displacement with reduction and without reduction / S. Sener, F. Akgünlü // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 26–36.
36. Mori S. T2-weighted MRI for the assesment of joint effusion : comparative study of conventional spin-echo and fast spin-echo sequences / S. Mori, T. Kaneda, M. Kato [et al.] // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endodod.* – 2004. – Vol. 97, № 6. – P. 768–774.
37. Taşkaýa-Yylmaz N. Clinical correlation of MRI findings of internal derangements of the temporomandibular joints / N. Taşkaýa-Yylmaz, N. M. Ögütçen-Toller // *Brit. J. Oral Maxillofacial Surg.* – 2002. – № 40. – P. 317–321.
38. Honda E. Technical report. An optimized fast protocol for magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint / E. Honda, T. Sasaki, F.C. Sitnrr [et al.] // *Dent. Radiol.* – 2001. – № 30. – P. 125–130.
39. Giller N. Temporomandibular internal derangement : correlation of MRI findings with clinical symptoms of pain and joint sounds in patients with bruxing behaviour / N. Giller, P. I. Yatmaz, H. Ataoglu [et al.] // *Dentomaxillofaeial Radiology.* – 2003. – № 32. – P. 304–310.
40. Westesson P. L. Temporomandibular joint : unproved MR image quality with decreased section thickness / P. L. Westesson, E. Kwok, J. B. Barsotti [et al.] // *Radiology.* – 1992. – Vol. 182, № 1. – P. 280–282.
41. Conway W. F. Temporomandibular joint after meniscopplasty / W. F. Conway, C. W. Hays, R. L. Campbell [at. al.] // *Radiol.* – 1994. – Vol. 180, № 3. – P. 749–753.
42. Güler N. Temporomandibular joint internal derangement : relationship between joint pain and MR grading of effusion and total protein concentration in the joint fluid / N. Güler, S. Uçkan, P. Imirzalioglu [et al.] // *Dentomaxillofac Radiol.* – 2005. – Vol. 34, № 3. – P. 175–181.
43. Schmitter M. Temporomandibylar joint disk position assessed at coronal MR imaging in asymptomatic volunteers / M. Schmitter, B. Kress, C. Ludwig [et al.] // *Radiology.* – 2005. – Vol. 236, № 2. – P. 559–264.

Реферат

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ РАССТРОЙСТВ.

Шыбинский В. Я.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, височно-нижнечелюстной сустав.

Предоставленный обзор источников научно-медицинской информации относительно особенностей применения магнитно-резонансной томографии как дополнительного метода в диагностике височно-нижнечелюстных расстройств разного генеза. Описано возможности МРТ в диагностике травм ВНЧС, смещения суставного диска, других поражений мягкотканистых составляющих сустава.

Summary

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DIAGNOSIS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISORSERS (LITERATURE REVIEW)

Shybinskiy V. Ya.

Key words: magnetic resonance imaging, temporomandibular joint.

The article reviews the scientific and medical information sources devoted to magnetic resonance imaging as the additional method in the diagnosis of temporomandibular disorders of various geneses. Clinical examination of patients is essential in the diagnosis but there are additional methods, including magnetic resonance imaging that plays an important role by providing simultaneous visualization of bone, cartilage, joint and soft tissue components. MRI investigation of TMJ has the ability of high-quality image of articular disc, its ligaments, muscles, joints and mandibular fossa in one shot, and also the use of technological options to visualize inflammatory process, swelling of the joint, the position and shape of the articular disc, bone and soft tissues changes and analysis of joint movements. The advantage of MRI is the lack of ionizing radiation, to which biological tissues are very sensitive; objective reflection of vessels' state; assessment of different areas of the face in all areas without moving the patient. However, the significant duration of the research, lack of visualization of the bone tissue and bone calcification processes and high costs of the research are their disadvantages.

MRI was used to study the function of masticatory muscles during the rest and in dynamics. Swelling and effusion of lateral pterygoid muscle was detected in 80% of patients with TMJ disorders.

MRI can determine the following types of pathology as the displacement of articular disc with reduction and without it, displacement of disc in the sides of coronary projection and control of its movement as a result of treatment with great accuracy.

MRI of TMJ enables to determine the position of disco-joint complex injuries and TMJ functional disorders, to control the results of treatment and in combination with other methods of research significantly improves the quality of diagnosis of TMJ.