

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ:

Том 17, Вип. 1 (57), 2017

ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

ISSN 2542-2298 Виходить 4 рази на рік

Заснований в 2001 році

Зміст

СТОМАТОЛОГІЯ

- Дирик В.Т.** 5
ДИНАМІКА ОКРЕМИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН
ПАРОДОНТА, ЩО ПРАЦЮЮТЬ У РІЗНИХ УМОВАХ ТЕПЛИЧНИХ ГОСПОДАРСТВ ЗА ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ
- Сафаралиев Ф.Р.** 8
ОРГАНИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ МЕР ПО СВОЕВРЕМЕННОЙ КОРРЕКЦИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ
СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

- Беленький В.А., Михайлусов Р.Н., Негодуйко В.В.** 13
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЕВЫХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ ЖИВОТА
- Бєлікова І.В., Костріков А.В.** 18
ПОКАЗНИКИ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ТА СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕТОДИКУ ЇХ РОЗРАХУНКУ
- Бобкович К.О., Глубоченко О.В., Мікулець Л.В., Коротчук М.О.** 21
ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «КАРДІОФІТ» НА ПОКАЗНИКИ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ КРОВІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ
ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА СУПУТНІЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ
- Бобро Л.Н.** 24
АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
- Богуславська Н.Ю.** 28
КЛІНІКО-ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБІГУ ПРИ ПЕРЕНОШЕНОЇ
ВАГІТНОСТІ
- Боднарчук Н.І., Олексюк О.Б., Лисак Т.Ю.** 38
ОЦІНКА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ПАТОЛОГІЄЮ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ
- Божко В.В., Снігурська І.О., Милославський Д.К., Старченко Т.Г., Мисниченко О.В.** 45
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОРУШЕННЯМИ ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ, ПОЧАТКОВИМИ ПОРУШЕННЯМИ ВУГЛЕВОДНОГО І
ПУРИНОВОГО ОБМІНІВ ТА АКТИВНІСТЮ ФАКТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ
- Бондарь В.Г., Гасми Мохамед Мехди** 50
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА
- Борзова-Коссе С.І., Риндіна Н.Г.** 56
МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ Q-ПОЗИТИВНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ
З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST ЗА НАЯВНОСТІ СУПУТНОГО ОЖИРІННЯ
- Боровик К.М., Риндіна Н.Г., Кравчук П.Г., Сапричова Л.В.** 60
ОСОБЛИВОСТІ ВІТРОНЕКТИНЕМІЇ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗА
НАЯВНОСТІ СУПУТНОГО ОЖИРІННЯ
- Бугаевский К. А.** 63
ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕПРАВИЛЬНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ МАТКИ
- Golovkova T.A.** 67
CHARACTERISTICS OF HYDRO-ECOLOGICAL SYSTEM OF THE RIVER DNIPRO
- Гончарь А.В., Кобец А.В., Копица Н.П., Юхновский А.Ю.** 70
ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У
ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Гюльмамедова Ч.В.	77
УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ РЕПРОДУКЦИИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ (ПО ДАННЫМ ГОРМОНАЛЬНОГО СКРИНИНГА)	
Доценко С.Я., Афанасьев А.В., Тягла В.М., Токаренко І.І., Кравченко В.І., Кравченко Т.В., Данюк І.О., Бородавко Л.І., Евтушенко В.О.	83
АНАЛІЗ ПРОФЕСІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЗАПОРІЗЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2010-2015 РОКИ	
Іванюк А.В., Лоскутов О.А., Бондарь М.В., Зеленчук О.В., Тодуров Б.М.	86
МІНІМАЛЬНО ІНВАЗИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТУПІНЬ ВИРАЗНОСТІ ОПЕРАЦІЙНОГО СТРЕСУ І СИСТЕМНО-ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ	
Карчинський О.О.	92
МІСЦЕ ІРИГАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГОСТРИМИ НАВКОЛОНОСОВИМИ СИНУІТАМИ	
Клименко Ю.А., Клименко А.О., Попов А.З., Збирак І.М.	98
ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕННЯ МЕТАЛ-МЕТАЛОБІЛКОВОГО ГОМЕОСТАЗУ ЗАЛІЗА В НАРОСТАННІ БАКТЕРІАЛЬНОЇ АГРЕСІЇ ТА ІНТЕНСИФІКАЦІЇ ЕНДОТОКСИКОЗУ В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ НА ПЕРИТОНІТ	
Ковтун М.И.	102
ПЕРСПЕКТИВЫ И РИСКИ АМБУЛАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ	
Копица Н.П., Вишневская И.Р., Петюнина О.В., Гилёва Я.В.	106
РОЛЬ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ	
Кочина М.Л., Яворский А.В., Маслова Н.М.	112
ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ РАЗНЫХ ВИДОВ ВИЗУАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	
Крижанівська А.Є., Татарин Б.Б.	117
ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ	
Куриная Е.Г.	121
РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 15 В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ	
Кушніренко І.В.	125
ВИЗНАЧЕННЯ СЕЗОННОГО ФАКТОРУ У ВИЯВЛЕННІ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ ТА У ЗДАТНОСТІ БУКАЛЬНИХ ЕПІТЕЛІОЦИТІВ ДО АДГЕЗІЇ CANDIDA ALBICANS У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ	
Латогуз С.И., Масло В.И.	131
КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЭКСТРАСИСТОЛИИ У БОЛЬНЫХ ХИБС РИТМОНОРМОМ И АУФОК	
Лепський В.В., Науменко Л.Ю., Борисова І.С., Березовський В.М., Макаренко С.В.	134
РЕАБІЛІТАЦІЯ ЛЮДЕЙ З ІНВАЛІДНІСТЮ: НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ НОВИХ ПІДХОДІВ	
Лесовой В.Н., Стецишин Р.В.	138
СТРИКТУРЫ МОЧЕТОЧНИКА – ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ	
Марченко І.В.	144
АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ K121Q ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ENPP1 ІЗ РОЗВИТКОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	
Масалитин И.Н.	148
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ	
Меденцева О.О.	153
ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ M235T ГЕНА АНГІОТЕНЗИНОГЕНА З РІВНЯМИ ST2, NTPROBNP ТА ФНО-А В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	
Могильник А.І.	159
ТАКТИКА АНЕСТЕЗІОЛОГА ПРИ ВАЖКІЙ ІНТУБАЦІЇ ТРАХЕЇ	
Мусаев Р.Г.	163
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ	
Панченко М.С.	168
РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ САМООЦІНКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ	
Пилипенко Н.О., Ніколенко Є.Я., Вовк К.В.	172
ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ ТА ПНЕВМОКОНІОЗИ ПРОФЕСІЙНОГО ГЕНЕЗУ	
Плевінскіс П.В.	175
ОСОБЛИВОСТІ ТРАВМУВАННЯ ПІШОХОДА ЗАДНЬОЮ ЧАСТИНОЮ АВТОМОБІЛЯ У СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ	
Резуненко О.В.	179
ПОКАЗНИКИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БЕЗКАМ'ЯНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	
Рудяга Т.М.	183
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА ОСТЕОАРТРОЗ: МІКРОЕЛЕМЕНТОЗНІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ	
Старченко Т.Г., Коваль С.М., Юшко К.О., Божко В.В., Корнійчук І.А.	186
КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ ТА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ І ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІД ВПЛИВОМ ТРИВАЛОЇ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ	

Такташов Г.С., Узун Д.Ю., Синяченко О.В., Грона Н.В.	189
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ СТАРШИХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ З ПОСТІМПЛАНТАЦІЙНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ	

Танас О.В., Хухліна О.С.	195
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ, ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ	

Терешкін К.І.	199
ПРОГНОСТИЧНЕ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ, НА ТЛІ ОЖИРІННЯ	

Школьник В.М., Фесенко Г.Д.	205
ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОДИНАМІЧНИХ ЗМІН ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ	

Shuper V.A., Shuper S.V.	209
HOLTER ECG MONITORING AND ASSESSMENT OF THE HEART RATE VARIABILITY IN THE DIAGNOSTICS OF THE THYROTOXIC CARDIOMYOPATHY WITH SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

Бевзо В.В.	213
НЕФЕРМЕНТАТИВНА АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА КРОВІ ТА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВИ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ	

Богданов О.В., Костенко В.О.	218
ВПЛИВ ІНГІБАТОР ЯДЕРНОЇ ТРАНСЛОКАЦІЇ ТРАНСКРИПЦІЙНОГО ФАКТОРА KB НА ОКИСНИЙ МЕТАБОЛІЗМ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ	

Боягина О.Д., Костиленко Ю.П.	221
ГЕМАТОЦЕЛЛЮЛЯРНА ОРГАНІЗАЦІЯ МІЕЛОАРХІТЕКТОНІКИ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА	

Гаврелюк С.В., Левенец С. В.	226
ВЛИЯНИЕ СИМПАТИКОТОНИИ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	

Жураківська О.Я., Микулець Т.І., Жураківський В.М.	230
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ КРОВОНОСНОГО РУСЛА МІОКАРДА ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ	

Загаба Л.М., Кузовкова С.Д., Ліскіна І.В., Мельник О.О.	234
ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ ТА КІЛЬКІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ Т-ЛІМФОЦИТІВ У ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЗА РІЗНОЇ АКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ	

Кратенко А.С., Воек К.В., Сокруто О.В., Николенко Е.Я., Александрова Н.К., Ларичева Л.В., Кандыба В.П., Квитчатая А.И., Летик И.В.	239
L-ТРИПТОФАН: ГИПОТЕНЗИВНОЕ, ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ, КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТРЕССЕ	

Литвинова О.М.	241
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ	

Макаренко А., Ковтун А., Петров Ф., Васильева И.	244
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ СРЕДСТВ «АМПАССЕ», «М ₂ » И «ЦЕРЕБРАЛА» НА СИСТЕМНУЮ ГЛИАЛЬНУЮ КЛЕТЧНУЮ РЕАКЦИЮ СЕНСОМОТОРНОГО ЦЕРЕБРОКОРТЕКСА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (ГИ)	

Нагорна О.О., Бленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Мазур І.А., Кучеренко Л.І., Чекман І.С.	249
ВПЛИВ АНГІОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	

Науменко О.М., Дєєва Ю.В., Васильєв О.В., Небор І.Я.	252
ДОСЛІДЖЕННЯ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН В СТРУКТУРІ СПІРАЛЬНОГО ОРГАНА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ СУДИННОГО ҐЕНЕЗУ	

Олейник Г.А., Супрун А.С., Григорьева Т.Г.	255
ИССЛЕДОВАНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ТКАНЕЙ СЛОЖНЫХ ПОСКУТОВ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	

Чугай О.О.	261
ВПЛИВ КВЕРЦИТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПАРОДОНТА ТА ТКАНИНІ ЛЕГЕНЬ У ПІЗНІЙ ПЕРІОД ПНЕВМОНІЇ	

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

Гевка О.І.	265
ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ-ІНОЗЕМЦІВ НА КАФЕДРІ ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ ІФНМУ	

Іванченко О.З., Мельнікова О.З., Малахова С.М.	268
ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАЛЬНОЇ МОТИВАЦІЇ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ	

Октисюк Ю.В., Матеївійке Т.І., Рожко М.М.	272
ДОСВІД ІНТЕРАКТИВНИХ МЕТОДІВ ВИКЛАДАННЯ ДИТЯЧОЇ ХІРУРГІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ	

Середюк В.Н.	274
ВСЕУКРАЇНСЬКА СТУДЕНТСЬКА ОЛІМПІАДА З ТЕРАПІЇ (ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ) ЯК ЗАСІБ ФОРМУВАННЯ КРЕАТИВНОГО КЛІНІЧНОГО МИСЛЕННЯ СТУДЕНТІВ	

Трефаненко І.В., Хухліна О.С.	278
СТУДЕНТСЬКИЙ НАУКОВИЙ ГУРТОК ЯК ВИД НАУКОВО-ДОСЛІДНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ	

Федів В.І., Олар О.І., Микитюк О.Ю., Бірюкова Т.В., Кульчинський В.В., Остафійчук Д.І.	281
ДЕЯКІ ПІДХОДИ ЩОДО ВДОСКОНАЛЕННЯ ВИКЛАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ТА БІОЛОГІЧНОЇ ФІЗИКИ У МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ	

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Доценко С.Я., Медведчук Г.Я., Шевченко М.В., Кравченко В.И., Кравченко Т.В., Гогой Т.Н.	285
ТРОМБОФИЛИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Біда В.І., Германчук С.М.	288
ЗМІНИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	

Гришко Ю.М.	293
ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА МІСЦЕВІ ТА СИСТЕМНІ ПРОЦЕСИ ВІДНОВЛЕННЯ ОРГАНІЗМУ ПІСЛЯ ДІЇ АГРЕСИВНИХ ФАКТОРІВ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ	

Коваленко Г.А.	299
КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ВІДБИТКОВИХ МАТЕРІАЛІВ У КОНТЕКСТІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКУВАННЯ ОРТОПЕДИЧНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ	

Кузнєцов В.Г.	305
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ГІПОГАЛАКТІЇ У ПОРОДІЛЬ	

Москаленко Р.А.	308
БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЯ У ТКАНИНАХ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ	

Недоборенко В.М.	313
ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ТА КВЕРЦЕТИН: ВІД МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНІЗМУ ДО КЛІНІЧНОГО ЗНАЧЕННЯ.	

Павленко Г.П., Сухомлин Т.А., Петренко Р.В.	316
РОЛЬ ТРОМБОЦИТІВ У ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ЛЕГЕНЬ	

Павлик А.В., Біда О.В.	321
ВИКОРИСТАННЯ АДИТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В СТОМАТОЛОГІЇ	

Сухіна І.С.	325
ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ ХІМІО-ІНДУКОВАНОГО ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТУ	

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.17-036-07-08

Дирик В.Т.

ДИНАМІКА ОКРЕМИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА, ЩО ПРАЦЮЮТЬ У РІЗНИХ УМОВАХ ТЕПЛИЧНИХ ГОСПОДАРСТВ ЗА ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлений аналіз гематологічних показників (вміст еритроцитів та їх об'єм, концентрації гемоглобіну та гематокриту) у працівників тепличних господарств, працюючих в умовах відкритого (I основна група) та закритого ґрунтів (II основна група) за впливу пестицидів у залежності від ступеня важкості запального процесу у тканинах пародонта. Доведено, що у даного контингенту обстежених кількісний склад і об'єм еритроцитів дещо знижені, хоча і знаходяться у межах середньостатистичної норми. При цьому, визначали достовірно зниження рівня гемоглобіну та гематокриту у пацієнтів основних груп, що засвідчує розвиток анемічних та гіпоксичних процесів, що у свою чергу погіршує перебіг запальних захворювань тканин пародонта.

Ключові слова: пестициди, тепличні господарства, запальні захворювання тканин пародонта, гематологічні показники.

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань тканин пародонта з загальносоматичною патологією» № державної реєстрації 0215U000045.

Вступ

Одним із найважливіших факторів, які визначають у сьогоденні благополуччя та рівновагу в системі «людина-довкілля», є пестициди [2,4,10]. Це зумовлено їх особливостями як хімічних забруднювачів, що свідомо і цілеспрямовано вносять людина у довкілля. Головними серед цих особливостей є постійне і надмірне розсіювання на великих територіях, висока біологічна активність і до шкідників, і до людини та інших живих організмів; здатність зберігатися і циркулювати у довкіллі, метаболізуватися у біологічних об'єктах та трансформуватися в довкіллі з утворенням токсичніших і небезпечніших, порівняно з вихідними сполук, здатність обумовлювати розвиток віддалених ефектів [2,3,4,7,8].

На думку низки авторів, однією з особливостей токсичної дії пестицидів є їх вплив на систему крові [6,7]. При цьому проявляється анемія, яка характеризується одночасним зниженням рівня гемоглобіну і кількості еритроцитів, зміною об'єму еритроцитів, частіше в бік макроцитозу, ретикулоцитозом, змінами осмотичної та кислотної стійкості еритроцитів, збільшенням кількості еритробластів кісткового мозку. Рідше спостерігається гіпохромія еритроцитів, уповільнення дозрівання еритробластів [7, 8, 9]. Анемічні процеси обумовлюють розвиток гіпоксії у тканинах організму, зокрема зубоутримуючому апараті, та сприяють інтенсифікації запальних захворювань тканин пародонту [1,5,10].

Мета дослідження

Вивчення окремих гематологічних показників крові у працівників тепличних господарств з за-

пальними захворюваннями тканин пародонту, що працюють в умовах закритих та відкритих ґрунтів за впливу пестицидів.

Матеріали та методи дослідження

Для визначення процесів анемії, яка, у свою чергу, викликає гіпоксичні зміни в органах та тканинах у працюючих в агропромисловому секторі за впливу пестицидів, нами були вивчені зміни окремих гематологічних показників крові: у 41 робітника, що працювали в умовах відкритого ґрунту та у 40 людей, працюючих в умовах закритого ґрунту з запальними захворюваннями тканин пародонту. Для порівняння отриманих даних були використані середньостатистичні показники вмісту еритроцитів та їх об'єму, гемоглобіну та гематокриту у крові, а також проаналізовані дані у осіб без стоматологічних захворювань контрольної групи. Дослідження гематологічних показників проводили за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора «ErmaPCE 210» (Японія). Отримані результати опрацьовано статистично.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень (табл. 1), вміст еритроцитів у крові обстежених I основної групи становив $4,36 \pm 0,14$ г/л, що було на 7,63 % нижче стосовно середньостатистичних даних – $4,72 \pm 0,04$ г/л, $p < 0,05$.

У пацієнтів II основної групи концентрація еритроцитів у крові, у середньому, складала $4,10 \pm 0,15$, що було на 13,14 % менше нормативних значень, $p < 0,01$, однак при цьому не відрізнялось від даних у осіб I основної групи, $p_1 > 0,05$.

Слід зауважити, що у працівників ТГ, працюю-

ючих за впливу пестицидів, концентрація еритроцитів у крові хоча і була знижена, у порівнянні з середньостатистичними даними, однак залишалась у межах норми. Середній об'єм еритроцитів у пацієнтів I основної групи, зі значенням $86,70 \pm 0,67$ фл, не відрізнявся достовірно від нормативних даних, $p > 0,05$. У пацієнтів II основної групи середній об'єм еритроцитів складав $85,12 \pm 0,67$ фл, та був на 3,44 % нижче серед-

ньостатистичної норми, $p > 0,05$, і не відрізнявся від даних у досліджуваних I основної групи. Враховуючи, що референтні границі цього параметру, за даними літератури, складають 80–96 фл, можливо констатувати, що у пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта, працюючих у ТГ за впливу пестицидів, значення цього показника знаходиться у межах норми.

Таблиця 1

Середні значення окремих гематологічних показників у робітників з запальними захворюваннями тканин пародонта, що працюють у різних умовах ТГ за впливу пестицидів

Показники	Контрольна група	I основна група	II основна група
Еритроцити, г/л	$4,72 \pm 0,04$	$4,36 \pm 0,14^*$	$4,10 \pm 0,15^{**}$
Середній об'єм еритроцитів, фл	$88,12 \pm 0,62$	$86,70 \pm 0,67$	$85,12 \pm 0,67^{**}$
Гемоглобін, %	$138,68 \pm 1,24$	$125,07 \pm 1,42^{**}$	$113,68 \pm 1,96^{**}, ^\circ$
Гематокрит, %	$41,18 \pm 0,32$	$35,67 \pm 0,34^{**}$	$32,33 \pm 0,27^{**}, ^\circ$

Примітки: $^*p < 0,05$; $^{**}p < 0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи;

$^\circ p < 0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних I основної групи.

У працівників I основної групи вміст гемоглобіну був на 9,81 %, а у людей II основної групи на 18,03 % нижче стосовно середньостатистичних значень, $p < 0,01$. У той же час, у досліджуваних II основної групи вміст гемоглобіну у еритроцитах був на 9,11 % нижче, ніж у пацієнтів I основної групи, $p < 0,01$.

У результаті проведених досліджень встановлено, що найменші значення показника гематокриту ($32,33 \pm 0,27$ %) були у пацієнтів з запальними захворюваннями тканин пародонта, що працювали в умовах закритого ґрунту за впливу пестицидів (II основна група). При цьому, показник гематокриту у даній групі пацієнтів був на 9,36 % та на 21,49 % нижче стосовно даних у I основній групі та нормативних значень, $p_1 < 0,01$.

Аналіз змін окремих гематологічних показників у залежності від ступеня важкості запального процесу у пародонті показав (табл. 2), що при ХКГ та ГП початкового – I ступеня важкості кількість еритроцитів у крові пацієнтів I та II основних груп суттєво не зменшується стосовно середньостатистичних значень, $p > 0,05$. Зменшення проаналізованого показника досліджували при розвинутих формах генералізованого пародонтиту в обох групах дослідження: спостерігали зменшення на 9,32 % при ГП II ступеня важкості та на 16,95 % при ГП III ступеня важкості у I основній групі, $p < 0,01$. У пацієнтів II основної групи відзначали зниження кількості еритроцитів у крові стосовно нормативних даних при ГП II ступеня важкості на 16,95 % та при ГП III ступеня важкості на 27,33 %, $p < 0,01$.

Таблиця 2

Зміни показників крові у робітників тепличних господарств, що працюють в умовах відкритого та закритого ґрунтів за впливу пестицидів у залежності від інтенсивності запального процесу у тканинах пародонта

Показники	I основна група				II основна група				Контрольна група
	Хронічний катаральний гінгівіт	ГП поч.- I ст. важкості	ГП II ст. важкості	ГП III ст. важкості	Хронічний катаральний гінгівіт	ГП поч.- I ст. важкості	ГП II ст. важкості	ГП III ст. важкості	
Кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/л$	$4,68 \pm 0,14$	$4,54 \pm 0,15$	$4,28 \pm 0,14^\circ$	$3,92 \pm 0,13^\circ$	$4,59 \pm 0,13$	$4,46 \pm 0,13$	$3,92 \pm 0,14^\circ$	$3,43 \pm 0,20^\circ$	$4,72 \pm 0,04$
Середній об'єм еритроцитів, фл	$87,48 \pm 0,61$	$87,15 \pm 0,60$	$86,24 \pm 0,78$	$85,93 \pm 0,70^\circ$	$87,15 \pm 0,59$	$86,41 \pm 0,72$	$85,70 \pm 0,74^\circ$	$81,22 \pm 0,61^\circ$	$88,12 \pm 0,62$
Вміст гемоглобіну, г/л	$130,56 \pm 1,31^\circ$	$130,55 \pm 1,38^\circ$	$120,93 \pm 1,42^\circ$	$118,24 \pm 1,56^\circ$	$121,48 \pm 2,03^\circ$	$117,60 \pm 2,10^\circ$	$115,24 \pm 2,02^\circ$	$100,40 \pm 1,68^\circ$	$138,68 \pm 1,24$
Гематокрит, %	$40,82 \pm 0,30$	$40,25 \pm 0,32^\circ$	$32,18 \pm 0,41^\circ$	$29,42 \pm 0,32^\circ$	$40,56 \pm 0,29$	$35,12 \pm 0,27^\circ$	$28,47 \pm 0,25^\circ$	$25,15 \pm 0,28^\circ$	$41,18 \pm 0,32$

Примітка: $^\circ p < 0,01$; $^\circ p < 0,05$ – достовірна різниця даних стосовно даних контрольної групи.

У I основній групі визначали зменшення середнього об'єму еритроцитів тільки у пацієнтів з ГП III ступеня важкості ($85,93 \pm 0,70$ фл, $p < 0,05$). У пацієнтів II основної групи, що зазнавали впливу пестицидів в умовах закритого ґрунту, зменшення середнього об'єму еритроцитів досліджувалось при ГП II ступеня важкості – до $85,70 \pm 0,74$ фл, $p < 0,05$ та при ГП III ступеня важкості – до $81,22 \pm 0,61$ фл, $p < 0,01$.

Слід зазначити, що незважаючи на зменшення кількісного вмісту еритроцитів у крові та їх об'єму, у пацієнтів з розвинутими формами ге-

нералізованого пародонтиту обох груп дослідження, значення даних показників залишалось у межах середньостатистичної норми.

Нами досліджено, що у пацієнтів I основної групи при ХКГ та ГП початкового – I ступеня важкості, вміст гемоглобіну достовірно відрізнявся від середньостатистичних даних і, у середньому, складав $130,55 \pm 1,35$ г/л, $p < 0,01$. У досліджуваних II основної групи, при початкових формах запалення тканин пародонта, вміст гемоглобіну був, у середньому, на 13,80 % нижче стосовно даних у контрольній групі, $p < 0,01$. Сут-

теве зниження вмісту гемоглобіну відзначали у пацієнтів з розвинутими формами ГП, що зазнавали впливу пестицидів, працюючи на відкритих та закритих ґрунтах. Так, у пацієнтів I основної групи, при ГП II–III ступеня важкості, вміст гемоглобіну був у середньому на 13,77 % нижче, стосовно нормативних значень, $p < 0,01$. У досліджуваних II основної групи, при розвинутих формах ГП, концентрація гемоглобіну була на 22,26 % нижче стосовно середньостатистичних значень, $p < 0,01$.

Рівень гематокриту у пацієнтів основних груп при ХКГ суттєво не відрізнявся від нормативних даних та становив $40,82 \pm 0,30$ % у I основній та $40,56 \pm 0,29$ % у II основній групах, $p > 0,05$. Зі збільшенням ступеня важкості ГП, показник гематокриту зменшувався в обох групах дослідження: від $40,25 \pm 0,32$ % при ГП початкового – I ступеня важкості, $p < 0,05$ до $29,42 \pm 0,32$ % при ГП III ступеня важкості, $p < 0,01$ у I основній групі та від $35,12 \pm 0,27$ % при ГП початкового – I ступеня важкості до $25,15 \pm 0,28$ % при ГП III ступеня важкості у пацієнтів II основної групи.

Привертало увагу, що у працівників ТГ з запальними захворюваннями тканин пародонта, що зазнають впливу пестицидів, працюючих в умовах відкритого та закритого ґрунту, концентрації гемоглобіну та гематокриту були достовірно нижче середньостатистичних значень.

Висновки

Проаналізувавши окремі гематологічні показники, з великою часткою ймовірності можливо припустити, що негативні умови праці тепличних господарств сприяють виникненню анемічних станів у працюючих та посилюють процеси гіпо-

ксії у органах та тканинах організму. При чому, за даними наших досліджень, ця тенденція найбільш виражена у працівників із запальними захворюваннями тканин пародонта, що зазнають впливу пестицидів в умовах закритого ґрунту.

Перспективи подальших досліджень

Планується розробити адекватний лікувально-профілактичний комплекс для працівників тепличних господарств з запальними захворюваннями тканин пародонта, які працюють в умовах відкритого і закритого ґрунту за впливу пестицидів.

Література

1. Белоцкий С. М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – Г. : Изд-во Бином, 2008. – 240 с.
2. Вашкул Н. П. Реальная нагрузка пестицидов / Н. П. Вашкул // Довкілля та здоров'я. – 2000. – № 1. – С. 42–44.
3. Глухова Л. Г. Изменение активности ферментов и электролитного состава сыворотки крови при последовательном действии этанола и хлорорганических пестицидов / Л. Г. Глухова // Гигиена и санитария. – 1991. – № 2. – С. 58–59.
4. Демченко В. Ф. Сочетание гигиенического и биологического мониторинга при оценке пестицидных препаратов / В. Ф. Демченко, Л. Г. Александрова, М. А. Клишенко // Довкілля та здоров'я. – 1999. – № 1 – С. 43–46.
5. Заболотний Т. Д. Запальні захворювання пародонта / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко. – Львів : ГалДент, 2013. – 205 с.
6. Измеров Н. Ф. Охрана здоровья рабочих и профилактика заболеваний на современном этапе / Н. Ф. Измеров // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 1. – С. 1–7.
7. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – СПб. : Фолиант, 2004. – 720 с.
8. Общая токсикология / [Б. А. Курляндский, В. А. Филов, В. С. Безель и др.]; под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. – М. : Медицина, 2002. – 608 с.
9. Потапов А. И. Гигиена и токсикология пестицидов на современном этапе / А. И. Потапов, А. П. Щицова, В. Н. Ракитский // Гигиена и санитария. – 1996. – № 3. – С. 33–35.
10. Пупін Т. І. Особливості патогенезу, клініки, лікування і профілактики захворювань пародонту, що розвивається в умовах виробничого контакту з пестицидами : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Т. І. Пупін. – К., 2009. – 20 с.

Реферат

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА, РАБОТАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ТЕПЛИЧНЫХ ХОЗЯЙСТВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ
Дырык В.Т.

Ключевые слова: пестициды, тепличные хозяйства, воспалительные заболевания тканей пародонта, гематологические показатели.

В статье представлен анализ гематологических показателей (содержание эритроцитов и их объем, концентрации гемоглобина и гематокрита) у работников тепличных хозяйств, работающих в условиях открытого (I основная группа) и закрытого грунтов (II основная группа) при воздействии пестицидов в зависимости от степени тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта. Доказано, что у данного контингента обследованных количественный состав и объем эритроцитов несколько снижены, хотя и находятся в пределах среднестатистической нормы. При этом, определяли достоверно снижение уровня гемоглобина и гематокрита у пациентов основных групп, что подтверждает развитие анемических и гипоксических процессов, что в свою очередь ухудшает течение воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Summary

DYNAMICS OF SOME HAEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF PERIODONTAL TISSUES WHO OPERATE UNDER DIFFERENT CONDITIONS OF HOTHOUSE EXPOSURE TO PESTICIDES

Dyryk V. T.

Key words: pesticides, greenhouses, inflammatory diseases of periodontal tissues, haematology.

The article presents an analysis of haematological parameters (red blood cells and their volume, haemoglobin concentration and hematocrit) in hothouse employees working in the open (I group) and closed ground (II main group) conditions under the exposure to pesticides. The severity of the inflammatory process in periodontal tissues was taken into consideration. It has been proved that the subjects of the study demonstrate slightly decreased number and volume of red blood cells, although these parameters are within the normal limits. At the same time, a significant decrease in haemoglobin and hematocrit in the main group has been identified, that supports the development of hypoxic and anaemic processes, which in turn worsen the course of inflammatory diseases of periodontal tissues.

УДК 616,314:796

Сафаралиев Ф.Р.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ МЕР ПО СВОЕВРЕМЕННОЙ КОРРЕКЦИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Ранняя диагностика заболеваний тканей пародонта приводит к их более успешному и своевременному лечению, а также профилактике осложнений. Изменения в функциональном состоянии слюнных желез на начальных этапах наблюдения до и после лечения в основной группе спортсменов, где применялся апипрепарат, можно обозначить как наиболее удовлетворительные, поскольку на завершающем этапе исследований имело место значительное усиление скорости секреции и объема выделенной слюны. А комплексная терапия с применением биологически нейтрального препарата рекомендуется при ведении данного контингента населения с точки зрения отсутствия токсичности и других побочных действий.

Ключевые слова: профессиональный спорт, пародонт, слюна, прополис.

Данная работа является фрагментом докторской диссертации: «Разработка дифференцированных подходов к профилактике воспалительных заболеваний пародонта у профессиональных спортсменов».

Актуальность изучаемой проблемы обусловлена наличием между необходимостью достижения высоких спортивных результатов и недостаточно своевременным и качественным контролем профессиональной деятельности спортсменов, своевременной диагностикой, в частности, стоматогенных очагов хронической инфекции, а также разработкой и внедрением эффективных лечебно-профилактических средств и методов. Известно, что очаги хронической инфекции отличается агрессивностью влияния на функциональное состояние органов и систем организма, на системные иммунологические реакции, сенсibilизируя организм и способствуя возникновению и развитию различных очагово обусловленных патологий [2,3,4,7]. Некоторыми клинико-эпидемиологическими и лабораторными исследованиями, проведенными за последние годы, было выявлено, что на фоне интенсивных и длительных физических нагрузок, которым практически постоянно подвергаются профессиональные спортсмены, особенно в предсоревновательный период тренировочного цикла, наступает период снижения адаптационных возможностей и, как результат, повышенной восприимчивости организма высококвалифицированных атлетов к инфекциям. Именно с данной проблемой и со снижением иммунологической реактивности связывается повышение уровня заболеваемости спортсменов, занятых в спорте высших достижений, и по причине продолжительной супрессии иммунной системы наблюдается и рост частоты встречаемости стоматологических заболеваний [1,6]. Несмотря на то, что профессиональные спортсмены все время находятся под строгим наблюдением врачей, диагностика основных стоматологических заболеваний, а также их раннее выявление все еще не находят должного внимания специалистов, занятых в области спортивной медицины. При наличии интенсивных физических нагрузок у профессиональных пловцов и длительных тренировках на выносливость чаще

всего развивался кариес зубов, тогда как при изучении стоматологического статуса у лиц, занятых в тяжелой атлетике и в единоборствах, и при аналогичном уровне нагрузок в большинстве случаев диагностировался хронический апикальный периодонтит [4,8]. Необходимо отметить, что все полученные в этом направлении данные по оценке степени патогенности хронического очага для организма очень важно учитывать при общем врачебном контроле, диспансеризации и планировании стоматологических осмотров, а также специализированной стоматологической помощи, требующей, в первую очередь, своевременного выявления заболеваний полости рта у обследуемых спортсменов и одновременно качественное и лечение, и профилактику.

Цель исследования

Повышение уровня стоматологической помощи профессиональным спортсменам.

Объект и методы исследования

В клинико-эпидемиологические исследования были вовлечены 200 профессиональных спортсменов и 200 практически здоровых лиц, не занимающихся спортом. В исследовании принимали участие представители легкой атлетики и игровых видов спорта, спортивный стаж которых составлял в среднем 7-11 лет.

Распространенность заболеваний пародонта среди спортсменов определялась с использованием индекса CPITN (ВОЗ, 1980).

Для определения функционального состояния слюнных желез изучалась нестимулированная секреция и секреция, стимулированная биологически нейтральными и традиционными препаратами путем назначения аппликаций в течение двух недель. Скорость фоновой саливации определяли непосредственно до и после интенсивных тренировок по следующей схеме: предлагали в течение 5 минут собирать ротовую жидкость в градуированную пробирку. Получен-

ный объём делили на пять и получали значение скорости фоновой и стимулированной саливации в мл/мин. Для улучшения состояния околозубных мягких и твердых тканей, снижения степени микробной обсемененности полости рта, повышения количества и качества слюны, а также скорости слюноотделения и снижения интенсивности образования зубных отложений было предложено использование в качестве аппликаций для полости рта препаратов на основе прополиса. Обследуемым 29 спортсменкам после проведения плановой санации назначали аппликации препаратом «Бальзам гранатовый» (состав: прополис, экстракты маральего корня, золотого корня, аралии маньчжурской, пихтовой хвои) и 22 спортсменкам - орошения десны гелем «Апибальзам 1» (состав: прополис, растительное масло).

Статистические методы исследования включали методы вариационной статистики (определение средней арифметической величины – M , их средней стандартной ошибки – m , критерия значимости Стьюдента – t , степени достоверности различий – p). Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 7.0)

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая выраженность воспалительной реакции со стороны мягких тканей пародонта максимальной оказалась именно в предсоревновательный период, что объясняется избыточным образованием мягких зубных отложений по

причине отсутствия своевременного адекватного гигиенического ухода за ротовой полостью и в связи со специальной диетой, основанной на ограничении пищевого рациона.

В процессе проведения клинических исследований полости рта у профессиональных спортсменок был выявлен высокий процент распространенности и интенсивности воспалительных и деструктивных заболеваний тканей пародонта, основной причиной в развитии и хронизации которых необходимо указать интенсивные и длительные физические нагрузки (табл.1). При этом уже в младших возрастных группах наблюдалось снижение числа лиц со здоровым пародонтом. Так, среднее значение индекса CPITN по частоте встречаемости интактного пародонта у обследуемых профессиональных спортсменок в возрасте 18-25 лет составляло в среднем только $15,38 \pm 4,48\%$, а у атлетов, относящихся к более старшим возрастным группам, количество неповрежденных мягких тканей пародонта составило еще меньшие величины - $9,33 \pm 3,36\%$ и $5,00 \pm 2,81\%$, у спортсменок в возрасте 26 – 30% и 31 – 38%, соответственно, то есть с увеличением возрастных показателей регистрировалась резко выраженная динамика в снижении показателей.

При изучении анкетных данных и сопоставлении с результатами проведенных исследований был выявлен тот факт, что частота встречаемости воспалительных заболеваний пародонта находится в прямой корреляционной зависимости со спортивным стажем, а также с квалификацией спортсменов.

Таблица 1
Структура индекса CPITN у профессиональных спортсменок

Возрастные группы	Количество обследованных	Количество обследованных, %				
		Здоровый пародонт	Кровоточивость	Зубной камень	Пародонтальные карманы	
					4-5 мм	6 мм и более
18 – 25	65	$15,38 \pm 4,48$	$21,54 \pm 5,10$	$49,23 \pm 6,20$	$13,85 \pm 4,28$	-
26 – 30	75	$9,33 \pm 3,36$	$12,00 \pm 3,75$	$37,33 \pm 5,59$	$32,00 \pm 5,39$	$9,33 \pm 3,36$
31 – 38	60	$5,00 \pm 2,81$	$6,67 \pm 3,22$	$41,67 \pm 6,36$	$35,00 \pm 6,16$	$11,67 \pm 4,14$
Всего	200	$10,00 \pm 2,12$	$13,50 \pm 2,42$	$42,50 \pm 3,50$	$27,00 \pm 3,14$	$7,00 \pm 1,80$

Примечание: Индекс CPITN – рекомендуемый ВОЗ индекс нуждемости в лечении пародонта.

Статистический анализ полученных по индексу данных свидетельствовал о значительной нуждемости обследуемых спортсменок в специализированной стоматологической помощи. Необходимо отметить, что состояние органов и тканей полости рта у их оппонентов, не занятых в спорте высших достижений, выражено лучше, чем у профессиональных атлетов. Во всех группах обследуемых выявлялся значительный процент пациентов, которым требовалось проведение комплексной терапии, которая, наряду с консервативными мерами, предполагала осуществление и хирургических методик, что объяснялось наличием глубоких пародонтальных карманов. Так, во второй возрастной группе число лиц с патологическими карманами 6 мм и

более составляло $9,33 \pm 3,36\%$, в третьей группе показатели достигали отметки $11,67 \pm 4,14\%$. Максимальные значения регистрировались по среднему количеству атлетов, нуждающихся в пародонтологической помощи и проведении профессиональных гигиенических мер - $76,50 \pm 3,00\%$ и $69,50 \pm 3,26\%$, соответственно (табл. 2). При проведении анкетирования и опроса самих спортсменок о навыках по уходу за полостью рта была обнаружена их недостаточная осведомленность о правилах и важности своевременного осуществления важных гигиенических мероприятий, что предопределило потребность обследуемых в гигиеническом обучении, особенно в самой младшей возрастной группе - $21,54 \pm 5,10\%$.

Таблиця 2
Число профессиональных спортсменок, нуждающихся в пародонтологической помощи (%)

Возрастные группы (лет)	Количество обследованных	Потребность в гигиеническом обучении	Число нуждающихся в пародонтологической помощи	В том числе	
				Удаление зубного камня	Комплексное лечение
18 – 21	65	21,54±5,10	63,08±5,99	63,08±5,99	–
22 – 25	75	12,00±3,75	78,67±4,73	69,33±5,32	9,33±3,36
26 – 29	60	6,67±3,22	88,33±4,14	76,67±5,46	11,67±4,14
Всего	200	13,50±2,42	76,50±3,00	69,50±3,26	7,00±1,80

По удалению мягких и твердых зубных отложений высокие значения определялись в возрастной группе 26-29 лет, где количество лиц, нуждающихся в вышеуказанном виде стоматологической помощи, составляло 76,67±5,46%, потребность в гигиеническом обучении в этой же группе достигала минимальных относительно других групп значений - 6,67±3,22%.

Цифровые данные, представленные в вышеуказанных таблицах, свидетельствуют о том, что у профессиональных спортсменок на фоне снижения иммунологической реактивности и последующего развития так называемого «синдрома перетренированности» отмечается резкое ухудшение гигиенического состояния полости рта, ослабление факторов местной защиты тканей полости рта и, как результат, повышение уровня распространенности и интенсивности

патологических процессов воспалительного и деструктивного характера в тканях пародонта. Таким образом, изменения на начальных этапах наблюдения во всех группах обследуемых спортсменок, занятых в спорте высших достижений, можно обозначить как неудовлетворительные, поскольку уже на стадии проведения интенсивных тренировок в предсоревновательный период имело место значительное угнетение функционального состояния слюнных желез, что выражалось в снижении скорости слюноотделения и количестве выделенной ротовой жидкости до $2,2 \pm 0,3$ мл/мин и $2,2 \pm 0,2$ мл/мин, что достоверно отличается от аналогичных показателей, выявленных в ходе клинических исследований до начала тренировочного процесса и после проведения курса базовой терапии (табл. 3).

Таблиця 3
Результаты сиалометрии у спортсменок до и после комплексной терапии

Группы обследованных больных	до лечения		после лечения	
	до стимуляции	после стимуляции	до стимуляции	после стимуляции
1 группа (n=29)	2,2 ± 0,3	2,6 ± 0,2	3,0 ± 0,4 P<0,05	3,9 ± 0,2 P<0,001
2 группа (n=22)	2,2 ± 0,2	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,2	3,1 ± 0,3
Контрольная группа (n=20)	3,9 ± 0,2	4,5 ± 0,2	-	-

Скорость стимулированной секреции слюны после применения предложенных средств комплексной терапии достигает $3,9 \pm 0,2$ мл/мин, что сопоставимо с интактными показателями по скорости нестимулированной секреции, зарегистрированными в контрольной группе. В этом периоде не применяются традиционные антисептические средства и препараты, так как данные наших исследований и анкетирования обследуемых профессиональных атлетов позволяют предполагать вероятность повышения их токсического действия, как в покое, так и в результате снижения или ослабления иммунологической реактивности организма на фоне интенсивных физических нагрузок. Отметим, что для более детального изучения влияния различных групп лекарственных препаратов на скорость слюноотделения и количество выделенной слюны необходимо выделить группу профессиональных спортсменов с воспалительными заболеваниями пародонта, которым в определенные предсоревновательные периоды не рекомендуется применение активных химических препаратов. И при этом очень важно отметить, что комплексная терапия с применением различных биологически нейтральных препаратов с отсутствием вышеуказанных нежелательных свойств является приемлемой и базисной

при ведении именно данного контингента населения.

Не исключено, что определенный вклад в функциональное состояние слюнных желез вносят и показатели слюноотделения, а значит и на состояние органов и тканей полости рта в период интенсивных тренировок, а также в соревновательный период - снижение избыточной продукции некоторых гормонов, что объясняется перенапряжением симпатического отдела вегетативной нервной системы; можно предположить, что при местном назначении эффективных лечебно-профилактических и биологически нейтральных препаратов на локальном уровне эти нарушения нивелируются, в результате чего качественные и количественные параметры слюноотделения имеют тенденцию к улучшению.

После применения различных апипрепаратов наблюдается значимое увеличение скорости слюноотделения с $2,8 \pm 0,2$ мл/мин до $3,1 \pm 0,3$ мл/мин в группе сравнения. Таким образом, стоматологические проявления клинической ситуации и динамики лабораторных показателей, определяющиеся у профессиональных спортсменов, особенно в периоды специализированных тренировочных циклов, представляют собой результат нарушений в иммунной, антиокси-

дантної системах захисти, як загального характеру, так і зубочелюстної системи, а також побічних ефектів відсутності сбалансованого харчування, і в конкретних випадках - побічних реакцій при застосуванні деяких хімічних лікарських засобів, які мають токсико-алергічний вплив.

Для вирішення даної проблеми, що виникла в сучасній спортивній медицині, яка в значительній і позитивній формі може впливати на якість життя професійних спортсменів і безсумнісно призводить до певної ступеня погіршення спортивних результатів, необхідна розробка спеціальних індивідуальних підходів, здатних знизити ризик виникнення і подальшого розвитку патологічних процесів в органах і тканинах порожнини рота запального і деструктивного характеру на тлі вираженого зниження швидкості слиноотделення і кількості самої слини, на тлі так званої гіпосаливації. При цьому важливим і своєчасним активним учасником роботи стоматолога в справі організації диспансерного обліку і ведення даної категорії населення є розробка і впровадження високоєфективної лікувально-профілактичної допомоги. Ефективність лікувальних і профілактичних заходів, проводимих нами підтримуючої терапії оцінювали в порівняльному аспекті по зміні гігієни порожнини рота, зменшенню клінічних проявів патологічних змін у слинах, в динаміці швидкості секреції змішаної слини у вивчених спортсменів-одиноборців до початку і після закінчення лікування, а також по результату анкетування і показників якості життя.

Найголовнішим критерієм при виборі лікарського засобу слугувала біологічна сумісність і алергічна нейтральність.

Висновки

Гігієнічне стан порожнини рота

Реферат

ОРГАНІЗАЦІЯ ЕФЕКТИВНИХ ЗАХОДІВ ЗІ СВОЄЧАСНОЇ КОРЕКЦІЇ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я СПОРТСМЕНІВ ВИСОКОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ

Сафаралієв Ф.Р.

Ключові слова: професійний спорт, пародонт, слина, прополіс.

Рання діагностика захворювань тканин пародонта призводить до їх більш успішного і своєчасного лікування, а також до профілактики ускладнень. Зміни у функціональному стані слинних залоз на початкових етапах спостереження до і після лікування в основній групі спортсменів, де застосовувався апіпрепарат, можна позначити як найбільш задовільні, оскільки на завершальному етапі досліджень можна говорити про значне посилення швидкості секреції і обсягу виділеної слини. А комплексна терапія із застосуванням біологічно нейтрального препарату рекомендується при веденні даної категорії населення з точки зору відсутності токсичності та інших побічних дій.

рта і стан слинних залоз уже в перший місяць від початку інтенсивних тренувань і перебування в стані зниження імунітету реактивності достовірно погіршується, а в аналогічні терміни після застосування запропонованих лікарських засобів відбувається достовірне його покращення.

Перспективи подальших досліджень

Планується підвищення ролі епідеміологічної, соціальної, медичної оцінки ефективності застосування різних лікарських засобів, не вимагають застосування складних методів і технологій, а також високої кваліфікації лікаря для профілактики захворювань і лікування основних стоматологічних захворювань на індивідуальному рівні з урахуванням потребностей і загального стану організму професійних спортсменів на тлі тривалих і інтенсивних фізичних навантажень.

Література

1. Афанасьєва І.А. Неспецифічні показники імунної захисти при перевантаженні у спортсменів / І.А. Афанасьєва // Матеріали 3-го Міжнародного конгресу «Людина, спорт, здоров'я». - СПб., 2007. - С. 14-15.
2. Беляєв І.І. Синдром з'єднано-тканної дисплазії і його прояви в порожнині рота у спортсменів. (Огляд літератури) / І.І. Беляєв, Г.А. Хацькевич // Інститут стоматології. - СПб., 2014. - № 62 - С. 98-99.
3. Трищенко С.Н. Стан ЛОР-органів у хокеїстів і футболістів міста Новокузнецька / С.Н. Трищенко, Н.В. Мингалев // Вестник оториноларингології. Додаток. - 2010. - № 5. - С. 47-49.
4. Янышева Н.П. Зв'язок стоматологічної патології з перевантаженням у спортсменів / Н.П. Янышева, Н.П. Муханова, Р.В. Тазієв // Физиология, бальнеология і реабілітація. - 2003. - № 5. - С. 34.
5. Carre J. Pre-competition hormonal and psychological levels of elite hockey players: relationship to the "home advantage" / J. Carre, C. Muir, J. Belanger, S.K. Putnam // Physiol. Behav. - 2006. - Vol. 89, № 3. - P. 392-398.
6. Fahlman M.M. Mucosal IgA and URTI in American college football players : a year longitudinal study / M.M. Fahlman, H.J. Engels // Med. Sci. Sports Exerc. - 2005. - Vol. 37, № 3. - P. 374-380.
7. Marin D.P. Cytokines and oxidative stress status following a handball game in elite male players / D.P. Marin // Oxid Med. Cell Longev. - 2011. - V. 2011. - P. 804-873.
8. Needleman I. Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 Olympic Games: a cross-sectional study / I. Needleman // Br. J. Sports Med. - 2013. - Vol. 47, № 16. - P. 1054-1058.

Summary

ORGANIZATION OF EFFECTIVE MEASURES AIMED AT TIMELY CORRECTION OF ORAL HEALTH IN PROFESSIONAL ATHLETES

Safaraliev F. R.

Key words: professional sport, periodontium, saliva, propolis.

Clinical and epidemiological studies involved 200 professional athletes and 200 healthy non-athletes. The athletes represented athletic sports and team sports, their sport experience ranged from 7 to 11 years. The prevalence of periodontal disease among the athletes was determined by using the CPITN index. To assess the functional state of the salivary glands, we studied their salivary secretion rate and secretion stimulated by biologically neutral and conventional preparations, which was prescribed to be taken for two weeks. The background rate of salivation was evaluated immediately prior and after intense workouts. We proposed to use a oral propolis-containing product designed to improve the condition of the periodontal soft and hard tissues, reduce the degree of microbial contamination of the oral cavity, to increase the quantity and quality of saliva and salivation rate and thus to reduce dental plaque formation. 29 individuals were prescribed to use "Balsam pomegranate" (composition: propolis, extracts of maral root, Golden root, aralia, pine needles) and 22 athletes were prescribed to irrigate gums with gingival gel "ApiBalsam 1" (ingredients: propolis, vegetable oils). Results. The clinical severity of inflammatory reactions of soft tissues of periodontium was ranged from exactly the same as it was prior the treatment due to excessive formation of soft dental plaque resulted from inadequate hygienic oral care and special limiting diet. We registered high percentage of prevalence and intensity of inflammatory and destructive diseases of periodontal tissues. Among the main cause of their development and chronicity we could single out intensive and prolonged physical exertion. Even the younger age groups demonstrated a decline in the number of persons with a healthy periodontium. The mean value of CPITN index according to the frequency of occurrence in non-athlete females aged 18-25 years made up 15, 38 ± 4 , 48%, while in the athletes belonging to older age groups, the number of intact soft tissues ranged from 9.33 ± 3 , 36% to 5.00 ± 2 , 81%, and in athletes aged of 26 it made up 30%. Changes in the initial phases of observations in all groups of athletes can be described as unsatisfactory, since at the stage of intensive training during the precompetitive period, there was a significant inhibition of the functional state of the salivary glands, which was reflected in the decrease in the rate of salivary flow and the number of selected oral fluid to 2.2 ± 0.3 ml/min and 2.2 ± 0.2 ml/min, which significantly differ from similar indicators identified in clinical trials prior to the beginning of the training process and after a course of basic therapy. Conclusions. Hygienic state of the oral cavity and proper functioning of salivary glands in the first months of the intense training demonstrates decline of immunological reactivity, but the application of the drugs described can contribute to their significant improvement.

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

УДК 616-035.7:616-082-001-001.4:617.55

Беленький В.А., Михайлюсов Р.Н., Негодуйко В.В.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЕВЫХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ ЖИВОТА

Военно-медицинский клинический Центр Северного региона МО Украины, г. Харьков
Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины

В статье выполнен анализ диагностических и лечебных ошибок, выявленных у 47 травмированных и раненых в живот при оказании медицинской помощи в ходе выполнения задач АТО. Выявленные ошибки при оказании медицинской помощи раненым и травмированным в живот систематизированы по видам и типам. Предлагаются меры, направленные на улучшение оказания медицинской помощи раненым и травмированным в живот, пути предотвращения ошибок и улучшения результатов лечения.

Ключевые слова: огнестрельные ранения живота, диагностика, лечение.

Данная работа является фрагментом НИР «Діагностика та лікування вогнепальних поранень м'яких тканин (клініко-експериментальні дослідження)», державний реєстраційний № 0116U005145 от 10.05.2016 года.

Массированное применение различных видов оружия в ходе антитеррористической операции на территории Украины, особенности разворачивания военных действий, сопутствующие экономические, информационные и политические акции по оценке ряда специалистов [2] носят характер современной гибридной войны.

Длительное отсутствие масштабных боевых действий, массовость поступления раненых с большим объемом повреждений, отсутствие четкого взаимодействия между гражданской и военной медициной на лечебно-эвакуационных этапах способствовали в некоторых случаях неправильной оценке клинической ситуации и последующему выполнению ошибочных действий при оказании хирургической помощи раненым и травмированным в живот.

Огнестрельные ранения и боевые травмы живота относятся к наиболее тяжелым повреждениям военного времени и представляют одну из актуальных и нерешенных проблем военно-полевой и абдоминальной хирургии [4].

Согласно современным представлениям, в зависимости от обстоятельств получения ранения травму живота разделяют на боевую и не боевую, среди боевых повреждений живота выделяют огнестрельные ранения и травмы (пулевые, осколочные, минно-взрывные, взрывные травмы) и неогнестрельные ранения (резаные, колотые, колото-резаные, рвано-ушибленные) и травмы. Также возможны различные их сочетания. По механизму повреждения выделяют две основные группы повреждений: открытые и закрытые. При открытых повреждениях обязательно наличие ран. Закрытые травмы характеризуются отсутствием ран на передней брюшной стенке и, как правило, наличием на коже живота внешних проявлений в виде ссадин,

подкожных гематом.

Проникающие ранения живота и закрытые травмы живота могут быть без повреждения внутренних органов и с повреждением внутренних органов. Повреждение внутренних органов разделяется по виду органа: полостные органы (желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка, толстая кишка, прямая кишка, желчный пузырь, мочевого пузырь), паренхиматозные органы (печень, селезенка, поджелудочная железа, почки), крупные кровеносные сосуды, неорганные образования (большой сальник, брыжейка кишки). По характеру раневого канала разделяют ранения: слепые, сквозные и касательные.

Травма живота, при которой повреждается один внутренний орган, считается изолированной, при повреждении нескольких внутренних органов одним или несколькими ранящими снарядами – множественной. Сочетание травмы живота с ранениями других анатомических областей (голова, шея, позвоночник, таз, конечности) является сочетанной травмой. Поражение кроме механического фактора дополнительными факторами (термический, химический, радиационный) является комбинированным повреждением [5].

Анализируя данные о количестве огнестрельных повреждений и боевых травм живота при боевых действиях в историческом аспекте, можно отметить уменьшение смертности, увеличение выживаемости при огнестрельных ранениях живота. Так, по данным [5], частота огнестрельной травмы живота во время Великой Отечественной войны 1941-1945 гг. составляла 2-5%. В локальных войнах и вооруженных конфликтах во Вьетнаме 1964-1973 гг. и в войне в Афганистане 1979-1989 гг. она составляла 9-12%, это увеличение связывают с быстрой эва-

куацией по воздуху, благодаря чему раненые, которые раньше погибали на поле боя, стали доставляться в передовые лечебные учреждения. В контртеррористических операциях российских войск на Северном Кавказе (1994-1996 и 1999-2002 гг.) в боевых действиях США в Афганистане и Ираке 2001-2011 гг. частота огнестрельных ранений живота снова уменьшилась и составляла 4,5-6%, что объясняется улучшением средств индивидуальной бронезащиты – бронежилетов.

По данным отечественных авторов [4] в современных условиях относительная частота раненых в живот 5-7% от общего количества раненых.

Улучшению вышеперечисленных показателей способствовали рационализация и регламентация использования сил, средств, и объемов медицинской помощи на лечебно-эвакуационных этапах [6,7], применение элементов тактики Damage Control Surgery [1,3].

Несмотря на достигнутые положительные тенденции при лечении травмированных и раненых в живот, заключающиеся в снижении летальности, количества осложнений, в то же время количество неудовлетворительных результатов, летальность, частота осложнений и инвалидизации остаются достаточно высоким, особенно при осколочных, взрывных и минно-взрывных ранениях [3].

При активном развитии и внедрении новых диагностических методов (УЗД, СКТ, ЭОП) и совершенствовании существующих хирургических технологий (эндоскопические, лапароскопические методики), хирургия малых доступов, применение линейных и циркулярных сшивающих аппаратов, использование современных коагулирующих аппаратов, гемостатических изделий, раневых повязок, своего значения не утратили анамнестические, клинические данные в диагностике и классические хирургические подходы при боевых повреждениях живота [12].

Одним из наиболее доступных и действенных методов улучшения организации оказания хирургической помощи пострадавшим с огнестрельными ранениями является выявление, анализ и устранение допущенных ошибок в ходе хирургического лечения.

Цель работы

Проанализировать и систематизировать диагностические и лечебные ошибки у раненых с боевыми огнестрельными ранениями и травмами живота, предложить пути улучшения результатов лечения.

Материалы и методы исследования

Перспективному и ретроспективному многофакторному анализу было подвергнуто 47 пострадавших из 89 с боевыми травмами и огнестрельными ранениями живота в течение первого 1-го года проведения АТО, при лечении которых были выявлены и исправлены ошибки, до-

пущенные на предыдущих этапах оказания медицинской помощи. Все раненые находились на стационарном лечении в Военно-медицинском клиническом центре Северного региона Министерства обороны Украины, на этапе оказания специализированной хирургической медицинской помощи. Во всех анализируемых нами 47 (100%) случаях были констатированы ошибочные действия, допущенные при оказании медицинской помощи травмированным и раненым в живот на предыдущих этапах. Все пострадавшие были мужского пола. Возраст раненых был от 26 до 57 лет. Средний возраст составил $34 \pm 4,3$ лет. Из них у 6 (12,8%) пострадавших были пулевые, у 32 (68%) осколочные ранения, у 7 (14,9%) минно-взрывная травма, а у 2 (4,3%) взрывная травма живота. У 44 (93,6%) раненых были открытые повреждения, а у 3 (6,4%) пострадавших закрытая травма.

В 43 (91,5%) случаях раненые поступали в госпиталь после выполненных хирургических вмешательств на предыдущих этапах оказания медицинской помощи, в 4 (8,5%) случаях больные поступали без проведенного ранее оперативного лечения. Время от момента получения ранения до оказания первой врачебной медицинской помощи составляло от 1,5 до 9 часов. Время от получения ранения до поступления в ВМКЦ ПНР составляло от 3 часов до 4 суток.

При госпитализации в ВМКЦ ПНР у всех доступных контакту пострадавших проводился тщательный сбор жалоб, в обязательном порядке проводился углубленный физикальный осмотр, пальцевое ректальное исследование, катетеризация мочевого пузыря, ультразвуковое исследование. Выполнялись спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, клинические и биохимические анализы, ЕКГ, осмотр терапевта. По показаниям проводились консультации смежных специалистов, дополнительные инструментальные и лабораторные исследования. В диагностических спорных случаях при расхождении результатов СКТ с клинической картиной у 12 (25,53%) у пострадавших при отсутствии прямых показаний к лапаротомии при поступлении в ВМКЦ ПНР был выполнен лапароцентез, с последующим использованием метода «шарящего катетера» и перитонеального лаважа.

Для ретроспективного анализа использовались данные историй болезни, выписных эпикризов, справок, эвакуационных конвертов, карт неотложной помощи и дополнительной медицинской документации, применялся анкетный метод (с помощью разработанной нами анкеты), непосредственный углубленный опрос пострадавших и выяснение интересующей информации в процессе оказания медицинской помощи при прохождении стационарного лечения. Анализировался характер и объем оказанной медицинской помощи на предыдущих уровнях медицинской эвакуации.

Показаниями к хирургическим вмешательст-

вам в ВМКЦПНР являлись ошибки, допущенные на предыдущих этапах медицинской эвакуации, и осложнения, развившиеся в процессе многоэтапного лечения.

Результаты исследований и их обсуждение

Нами были выявлены следующие ошибки (дефекты) на предыдущих этапах оказания хирургической помощи травмированным и раненым в живот.

Несвоевременная, длительная доставка в лечебное учреждение для дальнейшего оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи выявлены в 2 (4,25%) случаях.

Черезмерная, длительная, (продолжительностью от 2 до 8 часов) интенсивная и противошочковая терапия, задерживающая эвакуацию при наличии показаний к срочному оперативному вмешательству, была выявлена в 4 (8,5%) случаях.

Ошибки консервативного лечения, интенсивной и противошоковой терапии были выявлены у 14 (29,8%) раненых. Количественно и качественно несоответствующее восполнение объема циркулирующей крови в 3 (6,38%) случаях, избыточная в 1 (2,12%) наблюдении и недостаточная в 2 (4,25%) по объему инфузионная терапия, недостаточное обезболивание больного у 3 (6,38%) пострадавших при эвакуации. При клинических нормальных показателях пульса и артериального давления наблюдались случаи неполного выведения из шока у 4 (8,51%) раненых, что подтверждено данными сниженного суточного диуреза и биохимическими анализами крови. Основными задачами консервативной терапии при огнестрельной должны быть адекватное обезболивание, антибиотикопрофилактика, адекватная инфузионная и трансфузионная терапия направлена на устранение гиповолемии, коррекцию анемии и реологических свойств крови.

Недиагностированные (невывявленные) ранения полых органов на предыдущих этапах медицинской эвакуации были выявлены в 8 (17%) случаях. В 2 (4,25%) случаях была повреждена толстая кишка в 5 (10,63%) случаях - тонкая кишка, в 1 (2,12%) случае - двенадцатиперстная кишка. В связи с чем нами были выполнены оперативные вмешательства, в следующем объеме: ликвидация источника перитонита, лаваж и санация брюшной полости, ушивание дефекта полых органов, назоинтестинальная интубация, дренирование брюшной полости. Оперативные вмешательства выполнялись в следующей последовательности.

Малые операционные разрезы, нестандартные доступы, операционные разрезы через огнестрельные раны наблюдались нами в 13 (27,65%) случаях. Выполнение атипичных лапаротомий, лапаротомий через раневые отверстия небольших разрезов, отказ от выполнения клас-

сических срединных широких лапаротомий, в большинстве случаев приводит к неполной ревизии органов брюшной полости.

Неадекватная первичная хирургическая обработка огнестрельных ран мягких тканей живота выявлена в 15 (31,9%) случаях, которая заключалась в оставлении инородных тел по ходу раневого канала – 4 (8,51%) случая, недостаточном иссечении некротических тканей по ходу раневого канала – 3 (6,38%) случаев, чрезмерное иссечение кожи вокруг раны по типу «пятаков» – 5 (10,63%) наблюдений, наложение первичного кожного шва на огнестрельную рану в 3 (6,38%) случаях.

Для удаления металлических инородных тел (осколков) нами широко используются инструмент для обследования и измерения раневого канала [9], позволяющий быстро и эффективно определить место и глубину расположения металлических осколков, и инструмент магнитный многофункциональный для диагностики и удаления металлических ферромагнитных инородных тел [10], позволяющий выполнить удаление ферромагнитных инородных тел, минимально травмируя окружающие мягкие ткани. При диагностике проникающих и непроникающих ранений живота использовали лазерную визуализацию [8], которая позволяет определить характер ранения, направление раневого канала, изменение тканей вокруг раневого канала, визуализировать инородные тела и использовать в качестве контрольного метода при удалении инородных тел.

Для объективизации направления раневого канала и контроля адекватности первичной хирургической обработки огнестрельных ран мы применяем ультразвуковую диагностику [11] по предложенной нами методике. Использование предложенных инструментов и методик позволяет улучшить диагностический и лечебный процесс при огнестрельных ранениях.

Невыполнение гастроинтестинальной интубации при распространенном огнестрельном перитоните. У 18 (38,3%) раненых после операции на желудке, двенадцатиперстной, тонкой, толстой кишке, было отмечено отсутствие назоинтестинального дренирования при наличии к нему прямых показаний, что нами так же расценивается как ошибочные действия. У 11 (61,1%) из 18 больных этой категории в раннем послеоперационном периоде развились явления желудочного и кишечного стаза, потребовавшие комплексных мер по дренированию и стимуляции перистальтики желудочно-кишечного тракта.

Неадекватное, недостаточное дренирование брюшной полости отмечалось в 19 (40,42%) случаях, заключавшееся в неправильном выборе места установки дренажа – 7 (14,89%) случаев, недостаточном количестве дренажей – 4 (8,51%) случаев, использовании дренажей малого (0,5 см) диаметра – 5 (10,63%) наблюде-

ний, ненадійна фіксація дренажів к шкірі в 3 (6,38%) випадках. С метою виправлення вищеперечислених помилок були встановлені доповнітельні дренажі або переустановлені дренажі більшого діаметра. На наш погляд, оптимальним є використання для дренирування брюшної порожнини 2-х просвітних силіконових дренажів діаметром від 8 до 12 мм, в залежності від клінічної ситуації. В наших умовах добре себе зарекомендували силіконові дренажі вітчизняного виробника НПО «Каммед», що мають рентгеноконтрастні мітки і різними типами розмірів, являючись зручними в установці і ефективними при дренируванні.

В 5 (10,63%) випадках ми спостерігали виведення трубчатих дренажів з брюшної порожнини через вогнегнелі рани і в 1 (2,12%) випадку через лапаротомну рану, що є категорично неприпустимим. Необхідно здійснювати виведення дренажів і тампонів виключно через доповнітельні контрапертурні розрізи, бажано в поперековій області, або в самій нижній точці, забезпечуючи найкращий відтік ексудату під дією сили тяжкості в положенні хворого лежачи на спині. Дренирування брюшної порожнини через лапаротомну рану підвищує ризик інфікування брюшної порожнини і перешкоджає адекватному заживленню лапаротомного післяопераційного шва. Стремління окремих хірургів використовувати рани, що мають при вогнегнеліх пораненнях, для виведення дренажів є порочним, в зв'язі особливостями етіопатогенеза вогнегнеліх рани – ці дії сприяють інфікуванню і тривалому заживленню вогнегнеліх ран.

При масивних пошкодженнях м'яких тканин бокових областей живота виведення дренажа через доповнітельну контрактуру є нецелесообразним. В нашій практиці спостерігалися 4 (8,51%) випадки, коли дренажі брюшної порожнини виводилися через вогнегнелі рану, так як це був єдиний можливий і короткий шлях для дренирування ураженої області.

Помилки дренирування вогнегнеліх ран м'яких тканин були виявлені у 10 (21,27%) потерпілих. Вони заключалися в дренируванні тільки входного або тільки вихідного отвору в 2 (4,25%) випадках, дренирування перчаточними дренажами в 5 (10,63%) випадках, дренирування єдиничними 5 мм дренажами при значительних розмірах рани в 3 (6,38%) випадках. Враховуючи підвищену екссудацию вогнегнеліх ран в перші три дні дренирування вогнегнеліх ран м'яких тканин необхідно приділяти особливу увагу. Дренирування перчаточними дренажами є категорично неприпустимим, внаслідок набуття тканин вони здавлюються і не виконують свою функцію.

Залишення нефіксованих тампонів, що використовувалися для зупинки масивного кровотечення з рани паренхіми печінки спостерігалося у 2 (4,25%) потерпілих. Опасність нефіксованих тампонів заключається в їх неконтрольованій транслокації як в брюшну порожнину, так і назовні, що призводить до порушення його призначення. При госпіталізації помилки були виправлені – тампони фіксовані к шкірі.

Виконання первинно-відновительних операцій з відновлення проходимості тонкої і товстої кишки, т. є. формування тонкої і товстокишкової анастомози в час екстренної операції в умовах реактивної фази перитоніту спостерігалося в 2 (4,25%) випадках при обширних пошкодженнях товстої кишки, внаслідок чого призвело до розвитку неспроможності товстокишечних анастомозів в ранньому післяопераційному періоді. При обширних пошкодженнях тонкої або товстої кишки обсяг хірургічного втручання повинен бути мінімальним, показана санація, огороження джерела перитоніту від брюшної порожнини, дренирування брюшної порожнини і накладення ентеро- або колостом. Головна мета таких операцій на етапі кваліфікованої медичної допомоги – усунення джерела перитоніту. Реконструктивні операції необхідно виконувати на другому етапі після стабілізації пацієнта і відновлення від перенесеного поранення. Звичайно, ми виконуємо відновительні операції з закриттям колостом через 3-6 місяців після поранення.

В той же час спостерігалися не повністю виведення колостом у 3 (6,4%) потерпілих. В цих випадках колостом виводилися з метою дренирування і декомпресії товстої кишки при шитих вогнегнеліх пораненнях, хоча при неуверенності в успішності анастомози даний методика є допустимою.

Невідповідне, неправильне або неповне оформлення супровідної документації було виявлено у 7 (14,9%) потерпілих при вогнегнеліх пораненнях живота.

З часом накоплення досвіду, з початку АТО, зменшувалося кількість помилок, що виявлялися при наданні кваліфікованої хірургічної допомоги травмованим і пораненим в живот. Але в той же час, домогтися повного усунення помилок не вдалося, це, на наш погляд, пов'язано з наявністю адміністративних «установок» в окремих центральних районних лікарнях, відсутністю в деяких випадках «обратної зв'язу», на етапах медичної евакуації, недостатньої підготовки окремих хірургів по військовій хірургії, відсутністю утверджених стандартів надання медичної допомоги при вогнегнеліх пораненнях і регламентованого взаємодії між структурами громадянської і військової медицини.

В ході виконаного аналізу допущених

ошибок мы пришли к выводу, что ошибки при оказании медицинской помощи травмированным и раненым в живот в условиях локального военного конфликта, целесообразно разделять следующим образом:

1. По виду:

- а) организационные;
- б) лечебно-эвакуационные;
- в) тактико-диагностические;
- д) хирургические (допущенные до операции; в процессе хирургических вмешательств; в послеоперационном периоде).

2. По последствиям:

- а) незначительно влияющие на исход лечения;
- б) существенно влияющие на исход лечения;
- в) приводящие к летальным последствиям;

3. По возможности устранения:

- а) устранимые;
- б) неустранимые.

Выводы

и перспективы дальнейших исследований

1. Современные боевые ранения живота при относительно небольшой частоте встречаемости являются сложнодиагностируемыми травматическими повреждениями, недооценка тяжести которых чревата неблагоприятными результатами лечения.

2. Применение новых современных методов исследования раневого канала – ультразвукового исследования, лазерной визуализации – позволяет объективизировать объём и характер повреждения мягких тканей живота, а также характер ранения, что позволяет определиться с хирургической тактикой.

3. Основными причинами неудовлетворительных результатов лечения травмированных и раненых в живот являются ошибки, допущенные в ходе оказания медицинской помощи. Эти ошибки связаны с интенсивной и противошоковой терапией, хирургическим лечением и дальнейшим ведением пострадавших.

4. Допускаемые ошибки при огнестрельных ранениях живота касаются не только диагностики и дальнейшего лечения повреждений внутренних органов, но и обработки огнестрельных ран мягких тканей, а так же порочной хирургической тактики в отношении инородных тел огнестрельного генеза.

5. Предложенная нами классификация ошибок при оказании медицинской помощи травми-

рованным и раненым в живот разработана на основе анализа реальных случаев современных огнестрельных ранений и боевых травм живота, полученных при выполнении АТО, основана на причинах и времени их возникновения, последствиях для дальнейшего прогноза, способствует их чёткой систематизации, предотвращению и своевременному исправлению.

6. Налаживание взаимодействия между структурами гражданской и военной медицины, преемственность в лечении, накопление опыта позволяют уменьшить количество ошибок и улучшить результаты оказания медицинской помощи травмированным и раненым в живот.

Литература

1. Березникий Я.С. Опыт диагностики и лечения абдоминальной травмы военного времени / Я.С. Березникий, А.Б. Кутовой, В.А. Пелех [и др.] // XXIII з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: 36. наук робіт. - Електрон. дан. (80 min 700 MB). - Київ, Кліні. хірургія, 2015. - 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). - Назва з контейнера. - С. 3-4.
2. Білий В.Я. Місце та роль Военно-медичної доктрини України у формуванні системи медичного забезпечення військ і цивільного населення у воєнний час / В.Я. Білий, В.О. Жарховський, В.Г. Лівінський // Наука і оборона. - 2015. - № 1. - С. 9-14.
3. Брюсов В.Т. Хирургия современной боевой травмы / В.Т. Брюсов // Военно-медицинский журнал. - 2010. - № 1. - С. 20-28.
4. Вказівки з воєнно-польової хірургії / За редакцією Я.Л. Заруцького, А.А. Шудрака. - Київ : СГД Чалчинська Н.В., 2014. - 396 с.
5. Военно-полевая хирургия : учебник. 2-е изд., изм. и доп. / Под ред. Е.К. Гуманенко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 768 с.
6. Гуменюк К.В. Досвід надання кваліфікованої хірургічної допомоги пораненим в антитерористичній операції в умовах 59 військового мобільного госпіталю / К.В. Гуменюк // XXIII з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: 36. наук робіт. - Електрон. дан. (80 min 700 MB). - Київ, Кліні. хірургія, 2015. - 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). - Назва з контейнера. - С. 11-12.
7. Організація лікувально-евакуаційного забезпечення населення (військ) під час надзвичайних ситуацій (бойових дій): Методичні рекомендації / Укладачі: Ю.В. Вороненко, О.Г. Шекера, І.А. Лурін [та ін.]. - НМАПО ім. П.Л. Шупика. - Київ : Видавець Заславський О.Ю., 2015. - 56 с.
8. Патент на корисну модель №100131 (UA). Пристрій лазерний мобільний для опромінювання глибоких ранових каналів та порожнин / Михайлузов Р.М., Негодуйко В.В. - Заявлено 23.03.2015; Опубл. 25.08.2015 // Бюл. № 16.
9. Патент на корисну модель №100225 (UA). Інструмент для обстеження та вимірювання ранового каналу / Михайлузов Р.М., Негодуйко В.В., Біленький В.А. (Україна). - Заявлено 15.04.2015; Опубл. 25.08.2015 // Бюл. № 16.
10. Патент на корисну модель №100226 (UA). Інструмент магнітний багатофункціональний для діагностики і видалення металевих феромагнітних сторонніх тіл / Михайлузов Р.М., Негодуйко В.В.; Біленький В.А. (Україна). - Заявлено 15.04.2015; Опубл. 25.08.2015 // Бюл. № 16.
11. Патент на корисну модель №100913 (UA). Спосіб ультразвукової візуалізації ранового каналу та сторонніх тіл / Михайлузов Р.М., Негодуйко В.В. (Україна). - Заявлено 23.03.2015; Опубл. 10.08.2015 // Бюл. № 15.
12. Трухан А.П. Хирургическая помощь при поступлении большого количества пострадавших с взрывными повреждениями / А.П. Трухан, С.А. Жидков, С.Е. Корик // Новости хирургии. - 2012. - № 4. - С. 50-54.

Реферат

ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ БОЙОВИХ ВОГНЕПАЛЬНИХ ПОРАНЕНЬ ЖИВОТА

Біленький В.А., Михайлузов Р.М., Негодуйко В.В.

Ключові слова: вогнепальні поранення живота, діагностика, лікування.

У статті виконано аналіз діагностичних і лікувальних помилок, виявлених у 47 травмованих і поранених в живіт при наданні медичної допомоги в ході виконання завдань АТО. Виявлені помилки при наданні медичної допомоги пораненим і травмованим в живіт систематизовані за видами і типами. Пропонуються заходи, спрямовані на поліпшення надання медичної допомоги пораненим і травмованим в живіт, шляхи запобігання помилок і поліпшення результатів лікування.

Summary

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COMBAT GUNSHOT ABDOMINAL WOUNDS

Belenky V.A., Mikhaylusov R.N., Negoduyko V.V.

Key words: combat gunshot wounds of abdomen, diagnosis, treatment.

This article presents the analysis of the diagnostic and treatment errors identified in 47 individuals with abdominal injuries and wounds who received medical aid during anti-terrorist operation in Ukraine. Errors in the delivery of medical aid to combatants with abdominal wounds and injuries were identified and classified according to their types. We suggest the complex measures aimed at improving the provision of medical care to those who got abdominal wounds and injuries, as well as the ways to prevent such errors and to improve treatment outcomes.

УДК:614

Бєлікова І.В., Костріков А.В.

ПОКАЗНИКИ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

ТА СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕТОДИКУ ЇХ РОЗРАХУНКУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Ступень благополуччя суспільства визначається станом здоров'я населення. Основою для прийняття управлінських рішень щодо організації охорони здоров'я та з метою контролю є інформація про стан здоров'я населення. Проведений аналіз динаміки основних показників, що використовують для характеристики здоров'я населення. Проведений аналіз методик розрахунку показників здоров'я населення, що використовують в міжнародній спільноті. Висновок: Підхід, що запропонований ВООЗ для оцінки стану здоров'я населення, потребує змін в методології збору інформації та адаптування до статистики в Україні. Вивчення впливу факторів ризику (соціально-економічних факторів, стану навколишнього середовища тощо) на здоров'я населення дає якісно нове бачення стану здоров'я населення. Системи показників здоров'я населення, які приймаються в країні, повинні бути узгоджені з методикою збору інформації в більшості країн, для міжнародного співставлення.

Ключові слова: здоров'я населення, статистичні показники, тривалість життя з урахуванням порушень здоров'я.

В розрізі сучасних змін, що відбуваються в охороні здоров'я, важливого значення набуває якість, об'єм та своєчасність інформації, яку застосовують для розрахунку показників стану здоров'я.

Ступень благополуччя суспільства визначається станом здоров'я населення. Основою для прийняття управлінських рішень щодо організації охорони здоров'я та з метою контролю виступає саме інформація про стан здоров'я населення.

Необхідним є також визначення ступеня порушення стану здоров'я. Зважаючи на загальні тенденції щодо підвищення захворюваності і поширеності хвороб, закономірним є зростання первинної інвалідності. В Україні чисельність осіб з інвалідністю становить 2 788 226 осіб або 6,1 % від загальної чисельності населення нашої держави. [3].

На сьогодні, аналіз показників інвалідності зводиться до обчисленням середніх значень, оцінюванням відсотка змін щодо минулого року та відносного ризику їх зростання. Такі методи не дають можливості поглибленого вивчення явища [1,4].

Реформи, що відбуваються та плануються в охороні здоров'я переорієнтують пріоритети від політики лікування до політики зміцнення та збереження здоров'я і попередження захворювань. Що, в свою чергу, спонукає до пошуку сучасних методів аналізу стану здоров'я населення.

Матеріали та методи

У роботі використано статистичні матеріали ДУ «Інститут стратегічних досліджень МОЗ України», ДУ «Центр медичної статистики МОЗ України» та Державної служби статистики України, а також були застосовані методи системного підходу, бібліосемантичний, статистичний, аналітичний.

Результати та їх обговорювання

Зазвичай для опису суспільного здоров'я традиційно використовують такі показники як:

- демографічні показники (народжуваність, смертність та її вікову структуру, приріст населення, середню тривалість майбутнього життя);
- показники захворюваності (загальної, за окремими віковими групами, для інфекційних, хронічних неспецифічних захворювань, окремих видів захворювань, захворюваності з тимчасовою втратою працездатності та ін);
- показники інвалідності (загальної, дитячої, по віковій, структура причин);
- рівень фізичного розвитку;
- донозологічні стани.

У таблиці 1 наведені основні показники, що використовують для аналізу стану здоров'я населення із зазначенням джерела отримання інформації.

Таблиця 1

Основні показники, що характеризують здоров'я населення та джерела інформації

Показники	Джерела інформації
Демографічні показники	офіційні звіти медичних закладів і органів охорони здоров'я, соціального забезпечення, державної статистики, РАЦСів;
Показники захворюваності	<ul style="list-style-type: none"> – проспективні дослідження - спеціально організований облік випадків захворювань і смертей у лікувально-профілактичних закладах обраних регіонів спостереження – ретроспективна інформація облікових документів лікувально-профілактичних закладів за минулі періоди часу; – дані медичних оглядів населення; – дані клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень; – результати медико-соціологічних досліджень (опитування, анкетування) населення.
Показники інвалідності	– результати оглядів МСЕК

В стратегії «здоров'я для всіх у XXI столітті» експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) виділяють такі показники громадського здоров'я: відсоток валового внутрішнього продукту (ВВП), що виділяється на охорону здоров'я; доступність первинної медико-санітарної

допомоги; забезпеченість населення безпечним водопостачанням; відсоток осіб, що охоплені імунізацією від інфекційних хвороб; рівень дитячої смертності та середньої тривалості життя; частка ВВП на душу населення тощо.

Таблиця 2.

Динаміка основних показників, що характеризують здоров'я населення України (2011-2015)

№	Показники	2011	2012	2013	2014	2015
1	Народжуваність	11,0	11,4	11,0	10,8	9,6
2	Смертність	14,6	14,6	14,6	14,7	13,9
3	Приріст населення	-3,6	-3,2	-3,6	-3,9	-4,3
4	Дитяча смертність (на 1000 народж. живими)	9,0	8,4	8,1	7,8	8,1
5	Очікувана тривалість життя (Ч/Ж)	65,22/75,2	65,99/75,86	66,09/75,98	66,30/76,19	66,25/76,37
6	Захворюваність (на 100 тис. населення)	71013,7	68558,1	68376,9	62654,2	62651,3
7	Поширеність (на 100 тис. населення)	187089,0	185462,7	185650,9	170128,0	171096,7

*за даними ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»

У відповідності з сучасним баченням, яке підтримується (ВООЗ), дуже важливим є не тільки аналіз демографічних показників, показників захворюваності та інвалідності, а й прогноз економічних та демографічних втрат здоров'я населення. Для такого оцінювання необхідні спеціальна методологія та дані, які в нашій країні не збираються.

ВООЗ виходить з того, що головною метою систем охорони здоров'я є поліпшення здоров'я населення, для кількісної оцінки якого рекомендує показник тривалості життя, скоригованої з урахуванням порушень здоров'я (DALE-disability adjusted life expectancy). Наприкінці XX ст. ВООЗ застосовував показник втрачених років здорового життя (DALY - disability adjusted life years). DALY – найбільш відомий на найчастіше застосований показник, що характеризує показники втрат здоров'я населення. Даний показник застосовують для визначення причин втрат здоров'я із зазначенням величини таких втрат.

Роки, втрачені через передчасну смерть, оцінюються за допомогою показника YLL (years of life lost due to premature mortality), а роки, проживати з захворюванням та інвалідністю різного ступеня тяжкості, – за допомогою показника YLD (years lost due to disability).

Методологія індексу DALY полягає в розрахунку внеску кожного з цих компонентів у загальний розмір втрачених років життя. [6].

Тобто, використовуються показники загальної

захворюваності, що призводить до інвалідності, середній вік виходу на інвалідність, її тривалість, розподілення по класам важкості в окремих віково-статевих групах.

Розрахунок втрачених років життя у разі хвороби або передчасної смерті передбачає застосування показника максимальної тривалості життя. Як правило, використовується найвищий потенційно можливий світовий рівень тривалості життя жінок Японії, який становить 82 роки, а для чоловіків – 80 років [2]. Нажаль, ймовірність дожити пересічному українцю до зазначеної межі дуже мала.

Але, слід зазначити, що збільшення тривалості життя не буде мати сенсу, якщо вона буде супроводжуватися обмеженням фізичного, психічного та соціального благополуччя.

Висновки:

1. Підхід, запропонований ВООЗ, потребує змін в методології збору інформації та адаптування до статистики в Україні. Вибір системи показників, що характеризують здоров'я населення має важливе значення.

2. Вивчення впливу факторів ризику (соціально-економічних факторів, стану навколишнього середовища тощо) на здоров'я населення дає якісно нове бачення стану здоров'я населення.

3. Системи показників здоров'я населення, які приймаються в країні, повинні бути узгоджені з методикою збору інформації в більшості країн для міжнародного співставлення.

Література

1. "Здоров'я-2020": Основи Європейської стратегії у підтримку дій всієї держави і суспільства в інтересах здоров'я і благополуччя. – Копенгаген : ЄРБ ВООЗ, 2012.
2. Колодяжна О.І. Визначення втрачених років здорового життя від професійних захворювань за методом DALY / О. І. Колодяжна, А. М. Нагорна // Український журнал з проблем медицини праці - 2013. - №2(35). - С. 11-15.
3. Національна доповідь Про становище осіб з інвалідністю в Україні. - Київ, 2013. - 197с.
4. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2012 рік : аналіт. – інформ. довідник / [С.И. Черняк, А.В. Ипатов, Е.Н. Мороз та ін.]; за ред. Н.К. Хобзея. – Д. : Пороги, 2013. – 149 с.
5. Ціборовський О. М. Захворюваність як показник стану здоров'я населення України і основні ризики її підвищення в сучасних історичних умовах / О. М. Ціборовський. – Київ, 2010. – 63 с.
6. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. – Geneva, World Health Organization, 2009.– 70 p.

Реферат

ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТОДИКЕ ИХ РАСЧЕТА

Беликова И.В., Костриков А.В.

Ключевые слова: здоровье населения, статистические показатели, продолжительность жизни с учетом нарушений здоровья.

Степень благополучия общества определяется состоянием здоровья населения. Основой для принятия управленческих решений по организации здравоохранения и с целью контроля является информация о состоянии здоровья населения. Статья посвящена анализу показателей, которые характеризуют состояние здоровья населения и современным представлениям о методике расчета. В работе использованы статистические материалы ГУ «Институт стратегических исследований МОЗ Украины», ГУ «Центр медицинской статистики МЗ Украины» и Государственной службы статистики Украины, а также были применены методы системного подхода, библиосемантический, статистический, аналитический. Вывод: Подход, предложенный ВОЗ, требует изменений в методологии сбора информации и адаптации к статистике в Украине. Выбор системы показателей, характеризующих здоровье населения, имеет важное значение; изучение влияния факторов риска (социально-экономических факторов, состояния окружающей среды и т.д.) на здоровье населения дает качественно новое видение состояния здоровья населения; системы показателей здоровья населения, которые принимаются в государстве, должны быть согласованы с методикой сбора информации в большинстве стран, для международного сопоставления.

Summary

INDICATORS OF PUBLIC HEALTH AND CURRENT VIEWS ON THEIR CALCULATING

Belikova I.V., Kostrikov A.V.

Key words: public health, statistics, disability-adjusted life years (DALY).

The level of society wellness largely depends on the state of public health. This article presents the analysis the indicators of population health and modern concepts of their calculation techniques. The approach suggested by the WHO requires reconsideration of the methodology of information collecting and its adapting to statistics in Ukraine. The studying of risk factors (socio-economic factors, environmental conditions, etc.) of public health provides a new vision of the health of Ukrainian population. The indicators of the public health, which are accepted in out state, should be coordinated with the methodology of collecting information approved in most of countries worldwide in order to carry out comparative studies.

УДК 615.22'322:[616.12-005.4+616.366-002]:577.12

Бобкович К.О., Глубоченко О.В., Мікулець Л.В., Коротчук М.О.

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «КАРДІОФІТ» НА ПОКАЗНИКИ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ КРОВІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА СУПУТНІЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

В статті вивчені зміни прооксидантних систем та механізмів антиоксидантного захисту у пацієнтів на ішемічну хворобу серця та хронічний некаменевий холецистит у порівнянні із ізольованою серцево-судинною патологією. Досліджено, що супутнє ураження гепатобіліарної системи найбільше сприяє активації пероксидного окиснення ліпідів. Встановлено, що призначення препарату Кардіофіт у осіб з коморбідною патологією усуває дисбаланс досліджуваних систем. Комплексне лікування із застосуванням комбінованого засобу рослинного походження веде до зниження процесів пероксидного окиснення ліпідів та білків, покращує роботу ланки глутатіонового захисту, нормалізує каталазну активність та стабілізує рівень церулоплазміну.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічний некаменевий холецистит, кардіофіт, лікування, антиоксидантні властивості.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ВДНЗУ "Буковинський державний медичний університет" "Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційних способів лікування хворих на артеріальну гіпертензію, дифузні ураження печінки невірусного походження та хронічні дерматози з урахуванням стану ендокринної, імунної систем, кишкового біоценозу та метаболічних процесів", № держ. реєстрації 0115U002763.

Вступ

Захворювання серцево-судинної системи залишаються найважливішою медичною та соціальною проблемою як в Україні, так і у світі. Смертність від патології системи кровообігу у нашій країні є однією із найвищих у Європі та становить 67% у структурі загальної смертності. Щороку 426 тис. наших співвітчизників помирає саме від кардіоваскулярної патології [8,3]. Водночас, впродовж останніх десятиліть особлива увага терапевтичної науки прикута до вирішення питань медикаментозної корекції у пацієнтів з поєднаною патологією внутрішніх органів. Найбільш актуальними ці питання постають в осіб старших вікових груп. Зокрема, одним із найпоширеніших захворювань є хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), частота виникнення якого становить від 18 до 29% серед населення різних країн [6,7]. Відомо, що ХНХ досить часто поєднується з ішемічною хворобою серця (ІХС), при цьому сполучення цих хвороб має взаємнообтяжуючий характер [4,2]. Системні запальні явища, які індукуються хронічним холециститом, стають причиною розвитку метаболічних розладів, які проявляються міокардіодистрофією, холецисто-кардіальним синдромом [5].

Доцільним в даному контексті постає доповнення стандартних схем лікування медикаментозними засобами, які б володіли широким спектром терапевтичних властивостей, у тому числі направлених на неспецифічні метаболічні патогенетичні ланки, та не проявляли б небажаних побічних ефектів. Альтернативою у вирішенні зазначених завдань є застосування комбінованих препаратів природного походження.

Мета дослідження

Вивчити антиоксидантні властивості комбінованого препарату рослинного походження Кардіофіт в якості ад'ювантного засобу в лікуванні хворих на ІХС із супутнім ХНХ у стадії нестійкої

ремісії.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети нами обстежено 104 пацієнта на ІХС, стенокардію напруж II-III функціональних класів (ФК) за класифікацією Канадської асоціації кардіологів 1976 р. з явищами хронічної серцевої недостатності (ХСН) II А стадії за Стражеском Н. Д. і Василенком В. Х. (1935 р.) та II-III ФК згідно з класифікацією NYHA. У 56 (52,83%) хворих діагностовано супутній ХНХ у стадії нестійкої ремісії. Діагноз ХНХ виставляли на підставі рекомендацій міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. Вік обстежуваного нами контингенту хворих на ІХС коливався від 51 до 78 років, в середньому становив $65,76 \pm 4,57$ роки. Співвідношення чоловіки/жінки склало 1,3:1. Пацієнти контрольної групи (48 осіб) отримували стандартний лікувальний комплекс (молсидомін, бісопролол, лізиноприл, ацетилсаліцилову кислоту, статини). В основній групі (56 осіб) хворим додатково призначали препарат кардіофіт (НПФ «Ейм ЛТД», Україна) в дозуванні 5 мл тричі на добу за 15 хвилин до їжі впродовж одного місяця.

Препарат Кардіофіт – це 40% спиртова настоянка, що містить такі складники, як конвалія травнева, квітки глоду, горицвіт весняний, омела біла, валеріана лікарська, буркун, каштан кінський, м'ята перцева, кропива дводомна, бузина чорна, кропива собача, солодець голий, чебрець, аморфа чагарникова.

В ході проведення дослідження визначено наступні критерії виключення: порушення АВ-провідності; гостра серцева недостатність; бронхіальна астма; серцева недостатність вище III ФК; інфаркт міокарда впродовж року до початку обстеження; гостре порушення мозкового кровообігу; захворювання інфекційного та онкологічного ґенезу; вагітність, лактація.

За рівнем малонового альдегіду (МА) та оки-

слювальної модифікації білків (ОМБ) вивчали стан процесів пероксидного окиснення. Для оцінки антиоксидантного захисту досліджували рівень глутатіону відновленого (ГВ), глутатіонпероксидазу (ГП) та каталазу активність, рівень церулоплазміну (ЦП). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми «Biostat» [1].

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі показників пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) виявлено, що за наявності супу-

тньої гепатобіліарної патології розлади ПОЛ значно інтенсивніші, про що свідчить високий рівень МА з вірогідною різницею між групами пацієнтів на ІХС та ІХС у поєднанні з ХНХ ($p < 0,05$). Водночас, активізувалися й процеси пероксидного окиснення білків за рівнем окиснювальної модифікації білків (ОМБ). Проте, вірогідно відрізняючись від показників здорових осіб, за умови супутнього ХНХ зміни носили лише тенденційний характер порівняно із групою пацієнтів на ІХС ($p > 0,05$) (табл.).

Таблиця
Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів та систем антиоксидантного захисту у хворих на ішемічну хворобу серця та супутній хронічний некальцієвий холецистит ($M \pm m, n$)

Показники	Здорові, $n=15$	Контрольна група, $n=52$		Основна група, $n=52$		
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
МА, нмоль/л еритроцитів	$7,05 \pm 0,26$	$14,75 \pm 0,75$ $p_1 < 0,05$	$11,65 \pm 0,55$ $p_3 < 0,05$	$14,54 \pm 0,65$ $p_1 < 0,05$	$9,35 \pm 0,54$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	ІХС, $n=48$
ОМБ, ммоль/г білка	$1,45 \pm 0,013$	$1,69 \pm 0,051$ $p_1 < 0,05$	$1,61 \pm 0,042$ $p_3 > 0,05$	$1,68 \pm 0,046$ $p_1 < 0,05$	$1,5 \pm 0,071$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	
ГВ, ммоль/л крові	$0,963 \pm 0,01$	$0,687 \pm 0,013$ $p_1 < 0,05$	$0,754 \pm 0,015$ $p_3 < 0,05$	$0,681 \pm 0,014$ $p_1 < 0,05$	$0,841 \pm 0,025$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	
ГП, нмольГ-SH /хв х гНб	$151,4 \pm 7,32$	$215,7 \pm 7,8$ $p_1 < 0,05$	$195,4 \pm 9,51$ $p_3 > 0,05$	$217,8 \pm 7,61$ $p_1 < 0,05$	$185,7 \pm 8,61$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	
Каталаза, мкмоль /хв х гНб	$143,9 \pm 8,4$	$110,8 \pm 7,5$ $p_1 < 0,05$	$125,4 \pm 6,8$ $p_3 > 0,05$	$108,5 \pm 7,5$ $p_1 < 0,05$	$138,4 \pm 6,1$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	
ЦП, мг/л	$280,58 \pm 11,15$	$360,4 \pm 10,5$ $p_1 < 0,05$	$338,4 \pm 20,1$ $p_3 > 0,05$	$362,7 \pm 10,75$ $p_1 < 0,05$	$324,1 \pm 16,4$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	
МА, нмоль/л еритроцитів	$7,05 \pm 0,26$	$16,58 \pm 0,48$ $p_2 < 0,05$	$14,3 \pm 0,54$ $p_3 < 0,05$	$16,4 \pm 0,63$ $p_2 < 0,05$	$13,41 \pm 0,43$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	ІХС і ХНХ, $n=56$
ОМБ, ммоль/г білка	$1,45 \pm 0,013$	$1,76 \pm 0,04$ $p_2 > 0,05$	$1,71 \pm 0,036$ $p_3 > 0,05$	$1,77 \pm 0,052$ $p_2 < 0,05$	$1,61 \pm 0,053$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	
ГВ, ммоль/л крові	$0,963 \pm 0,01$	$0,615 \pm 0,02$ $p_2 < 0,05$	$0,664 \pm 0,018$ $p_3 < 0,05$	$0,612 \pm 0,021$ $p_2 < 0,05$	$0,704 \pm 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	
ГП, нмольГ-SH /хв х гНб	$151,4 \pm 7,32$	$264,3 \pm 8,54$ $p_2 < 0,05$	$240,4 \pm 9,1$ $p_3 > 0,05$	$263,5 \pm 7,41$ $p_2 < 0,05$	$225,7 \pm 8,54$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	
Каталаза, мкмоль /хв х гНб	$143,9 \pm 8,4$	$98,7 \pm 8,4$ $p_2 > 0,05$	$107,6 \pm 7,4$ $p_3 > 0,05$	$97,6 \pm 7,1$ $p_2 > 0,05$	$118,6 \pm 6,3$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	
ЦП, мг/л	$280,58 \pm 11,15$	$386,3 \pm 14,13$ $p_2 > 0,05$	$370,4 \pm 15,7$ $p_3 > 0,05$	$386,9 \pm 12,16$ $p_2 > 0,05$	$350,8 \pm 10,4$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	

Примітка: p_1 – вірогідність різниці порівняно з показниками практично здорових осіб;

p_2 – вірогідність різниці між показниками хворих на ІХС та ІХС із ХНХ;

p_3 – вірогідність різниці між показниками до і після лікування в одній групі;

p_4 – вірогідність різниці між показниками після лікування в основній та контрольній групах.

Гіперактивація прооксидантних систем крові, в першу чергу ПОЛ, шляхом індукції оксидантного стресу веде до апоптозу – незворотної загибелі клітин. Це відбувається на фоні порушення загального ліпідного обміну, і, як наслідок, прогресування атеросклеротичних змін. Супутній ХНХ стає чинником, який посилює дисліпідемічні прояви. Зазначені фактори на кінцевому етапі призводять до швидшого прогресування ІХС.

Використання Кардіофіту як засобу ад'ювантної терапії призвело до пригнічення ПОЛ, що проявлялося у вірогідному зниженні МА

у пацієнтів з ізолюваною ІХС як у порівнянні з показниками до лікування, так і до контрольної групи обстежуваних осіб ($p < 0,05$). У хворих на ІХС та ХНХ вірогідне зниження прослідковувалося лише у групі пацієнтів, що отримували фітопрепарат відносно початкових показників. При оцінці ОМБ за умов прийому базисного комплексу не виявлено достовірно позитивної динаміки. Водночас у основній групі ОМБ вірогідно знизилася у порівнянні до вихідних величин ($p < 0,05$), з невірогідною різницею до групи контролю як у пацієнтів з ІХС, так і з ІХС та ХНХ ($p > 0,05$) (табл.).

В ході нашого дослідження встановлено виражені розлади в системі глутатіону, значення якої дуже важливе у загальній структурі антиоксидантного захисту, що реалізується шляхом блокування вільнорадикальної стадії ПОЛ, взаємодії з непероксидними продуктами окиснення, руйнації пероксидів нерадикального механізму. Зокрема, нами виявлено достовірне зниження рівня ГВ у пацієнтів з ізольованою патологією серцево-судинної системи та за супутнього ХНХ. Базисне лікування призвело до вірогідного зростання показника відновлення глутатіону з окисненої форми у пацієнтів без супутньої патології, а за додаткового прийому кардіофіту – в обох групах ($p < 0,05$).

Рівень глутатіонпероксидази на початковому етапі був вірогідно вищим та поступово знижувався в ході дослідження. Проте динаміка змін була відносно нижчою. Достовірне зниження було досягнуто лише за додаткового призначення кардіофіту без суттєвої різниці з показниками контрольних груп ($p > 0,05$). Водночас традиційні схеми лікування призвели лише до тенденційного покращання рівня глутатіонпероксидази у еритроцитах.

Водночас в еритроцитах виявлено зниження каталазної активності поряд зі зростанням активності ГП, що може свідчити про їх взаємодоповнюючі властивості. Базисний комплекс не призвів до вірогідної нормалізації рівня каталази, а в основних групах достовірна різниця виявлена лише у порівнянні до показників на початку терапії. Компенсаторне вихідне підвищення рівня церулоплазміну, недостовірне між пацієнтами на ІХС та ІХС з ХНХ, в ході обстеження проявилось вірогідним зниженням показника в основних групах ($p < 0,05$) та тенденційним у контролі ($p > 0,05$) (табл.).

Виходячи з вищезазначених результатів біохімічних показників, нами доведені антиоксидантні властивості препарату Кардіофіт, які, ймовірно, реалізуються через флавоноїди, такі як вітексин, лютеолін, кверцетин, гіперозид. Флавоноїди володіють здатністю зв'язувати метали-каталізатори синтезу вільних радикалів, а також безпосередньо вільні радикали, пригнічують розвиток апоптозу, проявляють протизапальні властивості [11,10]. Як відомо, запальні ензими активують продукцію вільних радикалів, що сприяє прогресуванню атеросклерозу, який визначається впродовж останніх років, як «запальна епідемія» [9].

Водночас флавоноїди активізують ендотеліальну синтазу оксиду азоту, що збільшує утворення оксиду азоту ендотеліальними клітинами, що веде до дилатації артеріальних судин та

зниження агрегації тромбоцитів та полегшують перебіг ІХС.

Висновки

1. У хворих на ІХС у поєднанні з ХНХ має місце виражений дисбаланс у про-антиоксидантних системах крові з акцентуацією на розлади процесів пероксидного окиснення ліпідів.

2. Полікомпонентний препарат рослинного походження кардіофіт проявляє виражені антиоксидантні властивості у хворих на ІХС та ХНХ шляхом зниження процесів пероксидного окиснення ліпідів та білків, збалансування ланки глутатіонового захисту, нормалізації каталазної активності та стабілізації рівня церулоплазміну.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи широкий спектр складових кардіофіту, доцільно в подальшому вивчати особливості дії препарату у пацієнтів із супутньою гастродуоденальною патологією, що дозволить розширити покази до його використання у терапевтичній практиці.

Література

1. Гланц С. Медико-біологічна статистика: Пер. с англ. / Под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
2. Іванова Л.М. Особливості клінічного перебігу хронічного некалькульозного холециститу у хворих на ішемічну хворобу серця / Л.М. Іванова, Латіф Мустафа Мохамад // Укр. ж. клін. та лаб. медицини. — 2010. — Т. 5, № 1. — С. 86-88.
3. Коваленко В.М. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. — 2016. — Додаток 3. — С. 5-14.
4. Компанієць К.М. Клініко-біохімічна характеристика хворих на хронічний некалькульозний холецистит на фоні хелікобактеріозу у сполученні з ішемічною хворобою серця / К.М. Компанієць // Перспективи медицини та біології. — 2011. — Т. III, № 2. — С. 38-40.
5. Трефаненко І.В. Зміни антиоксидантного захисту у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та хронічного некалькульозного холециститу похилого віку, шляхи їх корекції / І.В. Трефаненко, О.В. Каушанська, Є.П. Ткач, Л.В. Каньовська // Молодий вчений. — 2014. — № 12 (15). — С. 227-230.
6. Філіппов Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скірда, Л. М. Петречук // Гастроентерол.: міжвід. збірн. — Дніпропетровськ, 2006. — Вип. 37. — С. 3-9.
7. Щербиніна М.Б. Особливості поширеності та захворюваності населення України на холецистит і холангіт / М.Б. Щербиніна, М.І. Бабець // Сімейна медицина. — 2008. — № 1. — С. 126-129.
8. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік // За ред. В.В. Шафранського. — К., 2016. — 453 с.
9. Cho S.Y. Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF-kappaB pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage / S.Y. Cho, S.J. Park, M.J. Kwon [et al.] // Mol. Cell. Biochem. — 2003. — Vol. 243, Suppl. 1-2. — P. 153-160.
10. Chun O.K. Superoxide radical scavenging activity of the major polyphenols in fresh plums / O.K. Chun, D.O. Kim, C.Y. Lee // J. Agric. Food Chem. — 2003. — Vol. 51, Suppl. 27. — P. 8067-8072.
11. Mira L. Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity / L. Mira, M.T. Fernandez, M. Santos [et al.] // Free Radic. Res. — 2002. — Vol. 36, Suppl. 11. — P. 1199-1208.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА КАРДИОФИТ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Бобкович Е.О., Глубоченко Е.В., Микулец Л.В., Коротчук М.А.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, хронический некалькулезный холецистит, кардиофит, лечение, антиоксидантные свойства.

В статье изучены изменения прооксидантных систем и механизмов антиоксидантной защиты у пациентов с ишемической болезнью сердца и хроническим некалькулезным холециститом по сравнению с изолированной сердечно-сосудистой патологией. Доказано, что одновременное поражение гепатобилиарной системы больше всего способствует активации перекисного окисления липидов. Установлено, что назначение препарата кардиофит у лиц с коморбидной патологией устраняет дисбаланс исследуемых систем. Комплексное лечение с применением комбинированного средства растительного происхождения ведет к снижению процессов перекисного окисления липидов и белков, улучшает работу звена глутатионовой защиты, нормализует каталазную активность и стабилизирует уровень церулоплазмина.

Summary

IMPACT OF CARDIOPHYTUM ON INDICATORS OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS OF BLOOD IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CONCOMITANT NONCALCULOUS CHOLECYSTITIS

Bobkovych Ye.O., Hlubochoenko O.V., Mikulets L.V., Korotchuk M.O.

Key words: Ischemic heart disease, chronic noncalculous cholecystitis, cardiophytum, treatment, antioxidant properties.

The changes of pro-oxidative system and mechanisms of antioxidant protection in patients with ischemic heart disease and chronic non-calculous cholecystitis in comparison with patients having isolated cardiovascular pathology have been described in the article. It has been proven that concomitant affection of the hepatobiliary system most considerably contributes to the enhancement of lipid peroxidation. It has been also found out that taking of cardiophytum by persons with comorbid pathology eliminates the imbalance of the antioxidant systems. Comprehensive treatment with the combined herbal remedy leads to decrease in lipid and protein peroxidation, improves glutathione link of antiradical defence, normalizes catalase activity and stabilizes the level of ceruloplasmin.

УДК 616.36-003.826: 616. 72-002

Бобро Л.Н.

АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Харьковский национальный медицинский университет

Обследовано 59 пациентов с жировым гепатозом в сочетании с гонартрозом. Всем пациентам рекомендована традиционная для неалкогольной жировой болезни печени терапия, дополнительно больным основной группы был назначен алфлутоп. При применении алфлутопа в комплексном лечении отрицательного влияния на структурно-функциональные показатели печени не выявлено. Также у пациентов основной группы была отмечена достоверная положительная динамика в блоке «боль и дискомфорт» ($p < 0,05$) при оценке суставного синдрома по шкале Лекена.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, остеоартроз, хондропротекторы, безопасность.

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины и есть составной частью научно-исследовательской работы кафедры общей практики – семейной медицины и внутренних болезней «Патогенетические варианты нарушений фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у больных разного возраста с патологией системы пищеварения и методы их коррекции», № гос. регистрации 0106U001859.

Общеизвестно, что ожирение в большой степени способствует усугублению патологии костно-мышечной системы, в частности, остеоартроза (ОА) [1,2]. Однако, проведенные в последние годы исследования показали, что не само ожирение, а именно метаболический синдром (МС) имеет наибольшее влияние на возникновение, тяжесть и вариант течения ОА [3,4]. В настоящее время доказана роль неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как причинного фактора и одновременно маркера системных метаболических нарушений в организме. При назначении фармакотерапии пациентам с

МС не стоит забывать, что НАЖБП повышает риск развития гепатотоксичных эффектов препаратов, которые во многих случаях (как, например, у больных с ОА) нельзя не назначить. Поэтому очевидна актуальность проблемы выбора эффективной и безопасной терапии у данной категории пациентов, особенно в случаях назначения препаратов на длительный период времени [1,3,7,8].

Цель исследования

Оценить функциональное состояние печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью

печени и остеоартрозом на фоне терапии алфлутопом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 59 пациентов с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза в сочетании с верифицированным на догоспитальном этапе ОА коленных суставов (согласно данным нейро-ортопедического и рентгенологического обследования). Критерии исключения: больные с признаками вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита или другого этиологически верифицированного гепатита, пациенты с циррозом печени. В исследование не включали пациентов с ОА III-IV степени (по классификации I. Kellgren, I. Lawrence, 1957).

Средний возраст больных составил $52,8 \pm 2,32$ года. Среди них было 19 мужчин (средний возраст – $54,2 \pm 2,9$ года) и 39 женщин (средний возраст – $51,4 \pm 3,5$ года). Исходно у всех больных диагностирована избыточная масса тела, при этом абдоминальный тип ожирения достоверно чаще выявлен у женщин ($p < 0,05$).

Больные, путем создания простой случайной выборки, были разделены на две группы: основную (30 человек) и сравнения (29 человек). Для сравнения некоторых биохимических показателей была обследована группа из 20 здоровых добровольцев.

Всем пациентам была рекомендована традиционная для НАЖБП терапия, включающая назначение эссенциальных фосфолипидов, метформина и α -липоевой кислоты в общепринятой дозировке. Дополнительно в комплексную терапию больным основной группы в качестве антиартрозной терапии был включен алфлутоп по 1 мл в/м 1 раз в сутки № 20 [5,8]. Больным группы сравнения алфлутоп не назначался, при болях в суставах разрешалось дополнительно принимать парацетамол.

Для оценки эффективности и безопасности назначенной терапии у всех пациентов проводилось изучение в динамике клинических и биохимических показателей сыворотки крови: синдрома цитолиза, холестаза. Для оценки выраженности некро-воспалительной активности, степени стеатоза и фиброза печени 15 пациентам основной группы до- и после 3 месяцев лечения выполнен тест «ФиброМакс» [1,6]. Выраженность болевого синдрома и эффективность проводимой терапии определяли с помощью альгофункционального индекса Лекена, шкал WOMAS (боли, скованности, повседневной активности), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Средний срок наблюдения за больными в стационаре составлял $20 \pm 1,2$ дня, амбулаторно – 3 месяца после завершения лечения в стационаре. Биохимические параметры безопасности и эффективности лечения оценивались до лечения (V_1), через 20 дней (V_2), и 3 месяца по-

сле лечения (V_3). Инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости – до лечения и через 3 месяца после лечения).

Для оценки результатов исследования использовали методы описательной статистики с вычислением критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения у 44 (74,6%) больных отмечался астеновегетативный синдром, проявляющийся в виде психоэмоциональной неустойчивости, нарушений сна, раздражительности, головной боли. Диспептический синдром наблюдался у 32 больных (54,2%), абдоминальный синдром – у 24 (40,6%) пациентов, гепатомегалия – у 44 (74,6%). У 15 (25,4%) больных заболевание протекало бессимптомно.

После курса лечения в стационаре в обеих группах наблюдения был зарегистрирован регресс клинических проявлений НАЖБП. Абдоминальный синдром умеренной интенсивности сохранялся у 9 больных из 24 (37,5%), диспептический – у 11 пациентов из 32 (34,4%). Купирование астеновегетативного синдрома произошло у 33 (55,9%) больных, что свидетельствует об уменьшении синдрома метаболической интоксикации у этих пациентов. Гепатомегалия после курса терапии в стационаре наблюдалась у 31 больного из 44 (75%). Однако статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение числа пациентов с астеновегетативным синдромом и гепатомегалией отмечено только после 3 месяцев лечения. Также в обеих группах после 3 месяцев лечения увеличилось количество больных с отсутствием жалоб, при этом в основной группе это увеличение было статистически достоверным ($p < 0,05$).

До начала лечения синдром цитолиза выявлен у 10 человек (ферменты цитолиза – не выше 3 норм): активность АЛТ – в среднем $1,12 \pm 0,13$ мкмоль/л (норма – 0,1–0,68 мкмоль/л), уровень АСТ – в среднем $0,81 \pm 0,03$ мкмоль/л (норма – 0,1–0,45 мкмоль/л), т.е. имелись признаки стеногепатита. Маркеры холестаза: щелочная фосфатаза – ЩФ (норма 70–200 ед./л) и ГГТП (норма 0,25–1,77 ммоль/л) были незначительно повышены соответственно у 12 ($241,0 \pm 5,6$ ед./л) и у 7 человек ($14,2 \pm 1,7$ ммоль/л). После окончания курса лечения в стационаре в обеих группах было зарегистрировано улучшение показателей синдрома цитолиза и холестаза, при этом как в основной, так и в контрольной группе снижение АЛТ, ЩФ и ГГТП было достоверным в сравнении с показателями до лечения и показателями доноров ($p < 0,05$). Межгрупповых различий сравниваемых показателей после окончания курса лечения в стационаре не было выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1
Динамика биохимических показателей крови у пациентов до и после лечения в стационаре

Показатель	Доноры	Основная группа N=30		Контрольная группа N=29	
		V ₁	V ₂	V ₁	V ₂
АЛТ, мкмоль/л	0,48 ± 0,04 мкмоль/л	0,78 ± 0,03 мкмоль/л*	0,52 ± 0,06* мкмоль/л	0,68 ± 0,05 мкмоль/л*	0,49 ± 0,02*
АСТ, мкмоль/л	0,45 ± 0,06 мкмоль/л	0,55 ± 0,08 мкмоль/л	0,42 ± 0,03 мкмоль/л	0,49 ± 0,08 мкмоль/л	0,39 ± 0,03 мкмоль/л
ЩФ, ед./л	158 ± 1,06 ед./л	248 ± 4,06 ед./л *	187 ± 2,09 ед./л */*	236 ± 5,06 ед./л *	195 ± 3,09 ед./л */*
ГГТП, ммоль/л	1,75 ± 0,09 ммоль/л	2,17 ± 0,12 ммоль/л*	1,87 ± 0,08 ммоль/л*	1,97 ± 0,05 ммоль/л*	1,67 ± 0,08 ммоль/л*

Примечание: * p<0,05 – достоверность различий показателей в сравнении с донорами;

• p<0,05 – достоверность различий между показателями до – и после лечения в каждой группе;

p<0,05 – достоверность различий показателей между группами.

Таблиця 2
Показатели теста ФиброМакс у пациентов основной группы (n=15) через 3 месяца лечения (баллы, M±m)

Показатели	V ₁	V ₃	P
Стеато - тест	0,68 ± 0,09	0,56 ± 0,05	<0,5
Акти - тест	0,52 ± 0,05	0,30 ± 0,02	<0,001
Фибро-тест	0,49 ± 0,03	0,34 ± 0,05	<0,5
Неш- тест	0,65 ± 0,08	0,45 ± 0,09	<0,5

До лечения из 15 обследованных у 7 (46,7%) пациентов показатели Неш-теста (NashTest) указывали на степень выраженности стеатоза N 1, у 8 (54,3%) пациентов – N 2, при этом по результатам стеато-теста (SteatoTest) среди обследованных достоверно преобладали пациенты с S2 стадией стеатоза (60%, p<0,05) (табл. 2).

Показатели Фибротеста (FibroTest) указывали на преобладание в обеих группах пациентов с F₁ стадией фиброза (64,4 %, p<0,05). На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика по всем показателям, однако статистическая достоверность была получена только для Акти-теста (p<0,05). Считаем необходимым отметить, что для констатации результата влияния терапии на структуру печени, даже альтернативными биопсии методами, 3-х ме-

сячного курса наблюдения недостаточно. Достоверное снижение показателей некро-воспалительных изменений в печени является достаточно убедительным фактом в пользу безопасности назначенной антиартрозной терапии. О влиянии указанной терапии на структурные изменения в печени необходимо судить как минимум через 6 месяцев после проведенного лечения, однако полученные данные указывают на положительную динамику показателей стеатоза и фиброза печени.

Анализ динамики показателей суставного синдрома показал, что при выписке в основной группе, в отличие от контрольной, наблюдался достоверный регресс болевого синдрома уже к окончанию лечения в стационаре, что подтверждалось результатами его оценок по ВАШ (табл. 3).

Таблиця 3
Динамика показателей суставного синдрома у больных сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n=30)			Контрольная группа (n=29)		
	V ₁	V ₂	V ₃	V ₁	V ₂	V ₃
Оценка боли по ВАШ, мм	48,9 ± 3,5	38,2 ± 1,5*	24,1 ± 0,5*	47,6 ± 4,2	39,0 ± 5,2	31,2 ± 1,5
Суммарный индекс WOMAC, мм	899,1 ± 85,6	594,1 ± 93,1*	534,2 ± 43,1*	882,6 ± 55,6	794,1 ± 78,5	678,2 ± 89,7

Примечание: * p<0,05 – в каждой группе по сравнению с началом лечения;

• p<0,05 – достоверность различий показателей между группами.

Таблиця 4
Динамика показателей шкалы Лекена в процессе лечения больных с гонартрозом, баллы

Показатели	Основная группа N=30		Контрольная группа N=29	
	V ₁	V ₂	V ₁	V ₂
Выраженность боли и дискомфорт	3,9 ± 1,1	1,9 ± 0,5*	4,1 ± 1,3	3,4 ± 0,4
Двигательная активность	2,4 ± 0,9	1,2 ± 0,5	1,7 ± 0,7	1,3 ± 0,9
Повседневная активность	2,6 ± 0,5	1,4 ± 0,7	2,6 ± 0,5	2,4 ± 0,7
Общая сумма баллов	8,9 ± 1,2	4,5 ± 0,6*	8,4 ± 1,1	7,1 ± 0,8

Примечание: * P<0,05 – в каждой группе по сравнению с началом лечения;

• P<0,05 – достоверность различий показателей между группами.

Суммарный индекс WOMAC изменялся аналогично показателям боли. При сравнении групп отмечено более быстрое улучшение показателей суммарного индекса WOMAC у пациентов основной группы, когда уже к окончанию стационарного лечения различия между группами

были достоверны (p<0,05).

Оценка состояния больных с гонартрозом по шкале Лекена при выписке выявила достоверную положительную динамику в блоке «боль и дискомфорт» (p<0,05). Сумма баллов в блоках «двигательная» и «повседневная активность»

изменялась незначительно ($p>0,05$), т.к. при поступлении у пациентов с гонартрозом не было зарегистрировано серьезных нарушений функциональной активности (табл. 4).

Оценка всех показателей через 3 месяца выявила сохранение эффекта последствия в основной группе пациентов, при этом все показатели достоверно отличались от контроля ($p<0,05$).

Выводы

Таким образом, при применении алфлутопа в комплексном лечении больных с НАЖБП отрицательного влияния на структурно-функциональные показатели печени не отмечено. При этом алфлутоп показал себя как эффективный антиартрозный препарат, позволяющий контролировать болевой синдром у больных с гонартрозом 1-2 степени не менее 3 месяцев. Отсутствие гепатотоксичных эффектов при проведении исследования указывает на целесообразность комплексной антиартрозной терапии с включением алфлутопа при лечении ОА у больных с признаками стеатоза печени.

Реферат

АСПЕКТИ БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ
Бобро Л.Н.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, остеоартроз, хондропротектори, безпека.

Обстежено 59 пацієнтів із жировим гепатозом у поєднанні з гонартрозом. Усім пацієнтам рекомендована традиційна для неалкогольної жирової хвороби печінки терапія, додатково хворим основної групи був призначений алфлутоп. При застосуванні алфлутопа в комплексному лікуванні негативного впливу на структурно-функціональні показники печінки не виявлено. Також у пацієнтів основної групи була відмічена достовірна позитивна динаміка у блоці «біль і дискомфорт» ($p<0,05$) при оцінці суглобового синдрому за шкалою Лекена.

Summary

ISSUES ON SAFETY OF CHONDROPROTECTORS FOR PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Bobro L.N.

Key words: alcoholic fatty liver disease, osteoarthritis, chondroprotectors, safety.

The study included 59 patients with fatty hepatosis and concomitant gonarthrosis. Therapy, standard for non-alcoholic fatty liver disease, was recommended to all the patients. But the patients of the test group were additionally prescribed to take alflutop. No negative influence of this medicine on structural and functional indicators of liver was detected. The patients of the test group demonstrated significant positive trend regarding the block "pain and discomfort" ($p<0,05$) by evaluating articular syndrome according to a Lequesnes scale.

Перспективы дальнейших исследований

Изучение влияния терапии алфлутопом на функциональное состояние печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и остеоартрозом будет продолжено и изучено в последующих научных разработках.

Литература

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 816.
2. Дроздов В.Н. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией / В.Н. Дроздов, Е.В. Коломиец // Фарматека. – 2005. – № 20. – С. 125–128.
3. Денисова Л.Н. Ожирение и остеоартроз / Л.В. Денисова, В.А. Насонова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 3. – С. 48–51.
4. Коваленко В.Н. Остеоартроз / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. – К.: Марион, 2005. – 592 с.
5. Лукина Г.В. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике / Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Л.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 5. – С. 64–67.
6. Пирогова И.Ю. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы / И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 1015.
7. Чичасова Н.В. Патогенетическое лечение остеоартроза / Н.В. Чичасова // Consilium Medicum. – 2008. – № 2. – С. 14–19.
8. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза / Н.В. Чичасова // Consilium medicum. – 2005. – № 8. – С. 634–638.

УДК 618.36-005:618.398-Ј092

Богуславська Н.Ю.

КЛІНІКО-ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБІГУ ПРИ ПЕРЕНОШЕНОЇ ВАГІТНОСТІ

Запорізький державний медичний університет

Мета дослідження: вивчити особливості порушень гемодинаміки при переношеній вагітності та вплив змін матково-плодово-плацентарної гемоперфузії на перебіг гестаційного періоду та перинатальні наслідки. Частота переношеної вагітності коливається в межах від 3,5 до 16%. Багато авторів відзначають корелятивний зв'язок між показником перинатальної смертності і збільшенням терміну переносування. Найбільш характерними перинатальними ускладненнями переношеної вагітності є асфіксія, родова травма при макросомії, а також мертвонародження; значно підвищена частота меконіальної аспірації та дистрес-синдрому плода, частота народження великих плодів досягає 20-30%, а частота ураження ЦНС зростає в 2,5 рази. З метою вивчення особливостей перебігу запізнених пологів і перинатальних наслідків при цьому був проведений аналіз 96 вагітних з пролонгованими пологами за 2013-2015 рр., які народили дітей в термін 41-42 тижні. В якості контрольної групи обстежили 41 вагітну, які за клініко-демографічними ознаками не відрізнялися від групи порівняння, але з пологами в термін 37-40 тижнів. В результаті проведеного обстеження значимих змін кровотоку в правій матковій артерії обох груп виявлено не було, а в лівій матковій артерії в групі строкової вагітності була дещо більша максимальна та мінімальна швидкості кровотоку по відношенню до групи переношеної вагітності, що є результатом більшої резистентності судин при пролонгації вагітності та недостатності матково-плацентарно-плодового кровообігу. Індекс резистентності в середній мозковій артерії плода в першій групі був достовірно нижче – 0,72 умов.од. проти 1,03 умов.од. групи переношеної вагітності, тобто спостерігається підвищення судинного супротиву в центральній судині мозку плода в групі переношеної вагітності. Наші дослідження вирішують питання прогнозування перинатальних наслідків при переношеній вагітності. Важливим є ведення пологів із урахуванням даних доплерографічного обстеження про гостру гіпоксію плода із урахуванням прогностичних критеріїв розвитку гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС та асфіксії. Розширення показів для кесарівого розтину дозволить знизити частоту перинатальних ускладнень – синдрому аспірації меконію, асфіксії, пошкодження ЦНС.

Ключові слова: переношена вагітність, гемодинаміка, доплерографічне обстеження.

Стаття є фрагментом комплексної теми кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету «Клінічні та патогенетичні аспекти розвитку патології фетоплацентарного комплексу при окремих екстрагенітальних захворюваннях», № державної реєстрації 0107U005118, шифр - Ін.14.01.01.11/к.

Актуальність

Частота переношеної вагітності коливається в межах від 3,5 до 16%. Багато авторів відзначають корелятивний зв'язок між показником перинатальної смертності і збільшенням терміну переносування. Найбільш характерними перинатальними ускладненнями переношеної вагітності є асфіксія, родова травма при макросомії, а також мертвонародження; значно підвищена частота меконіальної аспірації та дистрес-синдрому плода, частота народження великих плодів досягає 20-30%, а частота ураження ЦНС зростає в 2,5 рази. Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода при переношеній вагітності часто призводить до функціональних і анатомічних пошкоджень ЦНС [1].

У нашій країні розрізняють істинне (біологічне) і уявне (хронологічне) переносування вагітності. Переношеною вважають вагітність, яка триває більше 294 днів (на 14 днів перевищує нормальну).

Оцінка перезрілості плоду проводять згідно класифікації за Clifford (1965):

I ступінь. Новонароджений сухий, але шкіра нормального кольору. Сироподібне мастило виражене погано. Навколоплідні води світлі, але кількість їх зменшена. Загальний стан новонародженого задовільний.

II ступінь. Сухість шкірних покривів виражена сильніше, є явища гіпотрофії плода. Навколоплідні води, а також пупковий канатик, шкіра новонародженого пофарбовані меконієм в зелений колір. Перинатальна смертність дітей при II ступені перезрілості висока.

III ступінь. Навколоплідні води жовтого кольору. Шкіра і нігті новонародженого мають жовте забарвлення. Ці ознаки більш глибокої гіпоксії, але смертність серед цих дітей менше [2].

Традиційно для діагностики переношеної вагітності необхідне визначення терміну вагітності. Найбільш точними способами на сучасному етапі вважається формула Негеле (розрахунок за першим днем останньої менструації) і розрахунок на підставі даних ультразвукового сканування в терміні від 7 до 20 тижнів вагітності [3]. Ряд авторів вважають ці два методи рівнозначними. Проте деякі дослідники у визначенні терміну вагітності при переносуванні пропонують спиратися виключно на дані ультразвукової біометрії. Так, Gardosi J. et al. (1997), здійснивши ретроспективний аналіз 24675 спостережень, встановили, що помилка при розрахунку терміну вагітності за датою останньої менструації становить 16,8%. З цими ж даними узгоджуються висновки Eslamian L. (2000), який показав, що терміни вагітності за днем останньої менструації і ультраз-

вуковим скануванням збігаються тільки в 10% спостережень, в той час як в 56% спостережень термін вагітності по менструації перевищував термін вагітності за ультразвуковою біометрією на 2-3 дні, а в 34% - на 7 і більше днів [4].

Важливо відзначити, що дані анамнезу та клінічного обстеження малоінформативні для діагностики цієї патології, тому пропонуються додаткові лабораторно-інструментальні методи: кардіотокографія, амніоскопія, ультразвукове дослідження, доплерометричне дослідження. Багато із цих методів визначають не критерії переносування, а ознаки гіпоксії плода, які є основним фактором, що ушкоджує плід при даній патології за рахунок морфо-функціональних інволютивних змін в плаценті, так і підвищеної зрілості структур головного мозку плода [5].

В даний час серцева діяльність плода реєструється за допомогою кардіотокографії, яка дозволяє діагностувати гостру і хронічну гіпоксію плода. Велике значення для діагностики гіпоксії плода при кардіомоніторингу Большакова Є. Є. (1998) надавала нестресовому тесту на підставі зниження варіабельності серцевого ритму плода, появи децелерацій. Інші дослідники показали, що нестресовий тест дозволив прогнозувати розвиток ацидозу плода, що не завжди корелювало з клінікою гіпоксичного стану.

Для перебігу запізнілих пологів характерна висока частота аномалій пологової діяльності, а ризик оперативного розродження в 2 рази вище, ніж при своєчасних. Також при запізнілому початку пологової діяльності зростає число травм промежини (в 1,4 рази більше в 41 тиждень гестації).

До теперішнього часу патогенетичні механізми, що приводять до переносування вагітності, мало вивчені і невідомі. Виявлено особливості гормонального статусу при запізнілих пологах: низький рівень 23 естріолу та відсутність сенсibiliзації матки естрогенами. Також в крові виявили високу активність окситоцинази – ферменту, що руйнує ендogenous окситоцин [6,7].

Особлива роль в організації ритмів активності матки належить окситоцину. Під час вагітності основне значення в цьому відношенні належить плацентарній окситоциназі. Концентрація окситоцину в крові матері і перед початком пологів не змінюється, але істотно зростає в активній фазі пологів. Є істотні відмінності в щільності локалізації рецепторів окситоцину в міометрії; найбільш висока щільність відзначається в дні матки, і низька – в нижньому сегменті і шийці матки. М. А. Рєпіна (1997) надає значення як безпосередній, так і опосередкованій участі окситоцину в розв'язуванні пологів за умови зрілої шийки матки [8]. Простагландини стимулюють секрецію окситоцину плоду і матері. У свою чергу окситоцин підсилює синтез ПГ-F2 децидуальною оболонкою матки. Вегетативна регуляція скорочень матки відбувається через медіатори, головними з яких є ацетилхолін, адреналін і норадреналін.

При фізіологічному перебігу вагітності переважає тонус адренергічної системи. При цьому, зменшення кількості адреналіну і збільшення вмісту норадреналіну в матці є одним з механізмів, які індукують початок пологів. Зокрема, при слабкій пологовій діяльності виявляється зниження концентрації катехоламінів в основному за рахунок норадреналіну. У процесі пологів спостерігаються різкі коливання тонуусу того чи іншого відділу вегетативної нервової системи. Під час скорочень матка відчуває різко виражений вплив з боку холінергічної системи. Ацетилхолін має стимулюючий ефект на м'язи матки. Концепція «родової домінант» в даний час наповнюється новим змістом. Це відноситься до нейропептиду кортикотропін-релізінг гормону (CRH, corticotrophin-releasing hormone), якому належить центральна роль у фізіологічній відповіді на стрес, з ним пов'язують механізм ініціації пологів у людини [9]. Протягом вагітності цей гормон починає продукуватися плацентою і його можна визначити в плазмі. Встановлено, що його концентрація різко починає зростати в III триместрі вагітності. Існує точка зору, що CRH відіграє регулюючу роль в тривалості вагітності. Це дозволило говорити про так званий «плацентарний годинник» - механізм, що визначає тривалість вагітності і термін пологів. W. Inder зі співавт. (2001), вивчивши рівень CRH у 297 вагітних в II триместрі, прийшли до висновку про можливість прогнозування настання пологової діяльності по його рівню. Так, CRH стимулює продукцію простагландинів і АКГГ, біосинтез естрогенів в культурі клітин трофобласта. Встановлена чітка кореляція між рівнем естрадіолу і CRH у приматів [10]. Обов'язковою умовою розвитку пологової діяльності є біологічна готовність організму до пологів. «Зрілість шийки матки», чутливість міометрію до утеротропінів (естрогени, простагландин E2, релаксин, кортикостероїди, серотонін, інтерлейкін 1, інтерлейкін 8) і утеротонінів (окситоцин, вазопресин, ангіотензін-2, простагландин F2 α , іонізований Ca²⁺) є маркерами готовності організму до пологів. В даний час відомо, що вагітність представляє собою імунологічний парадокс. Плід імунологічно чужорідний організму матері через наявність батьківських генів і фактично являє собою алотрансплантат, який відповідно до законів імунології повинен бути відторгнутий. В основі процесів спонтанного пологозбудження лежать регуляторні механізми, центральне місце серед яких займає система цитокінів, а також ростових та ендотеліальних факторів. Існує метаболічний взаємозв'язок цитокінів, що грають ключову роль в ініціації пологової діяльності в якості утеротонінів. Так, слабкість пологової діяльності розвивається на тлі зниження продукції TNF α , L-аргініну, оксиду азоту, а при дискоординації спостерігається зниження рівня TNF α , збільшення IL1 β на тлі нормальної продукції L-аргініну та оксиду азоту [11].

Є. А. Чернуха (1982) зустрічав у 19% жінок з переношеною вагітністю порушення менструального циклу, пізній початок менархе. Однак В.С. Адамчук та співавт. (1984) спостерігали запізнілі пологи в 1,5 рази частіше у жінок з раннім становленням менструальної функції, ніж із пізнім. Серед породіль із запізнілими пологами переважають літні жінки, що народжують вперше, але є повторновагітні, що побічно підтверджує вплив абортів на переношування вагітності [12].

Значну роль у розвитку переношеної вагітності грають ускладнення вагітності, такі як токсикози, загроза переривання вагітності. Результати численних досліджень вказують на переношування вагітності як на наслідок порушення функціонального стану плода, зокрема, його гіпофізарно-надниркової системи, що є компенсаторно-приспосувальною реакцією організму вагітної жінки, про що свідчить і більш висока питома вага вад розвитку плоду при істинному переношуванні вагітності (9,24%), ніж при пролонгованій (4,8%) і доношеній (3,3%) вагітності. Це свідчить про важливу роль плода у виникненні переношування вагітності [13].

Припускають, що переношування вагітності виникає під впливом складних нейрогуморальних факторів, які порушують скоротливу функцію міометрію і гальмують своєчасний розвиток плодової діяльності. Зміни в плаценті можуть бути одним з чинників, що сприяє переношуванню. Однак, не можна виключити, що вони розвиваються вдруге внаслідок продовження вагітності понад визначений термін.

Для діагностики стану матково-плодово-плацентарного кровотоку обов'язковим є проведення доплерометричного дослідження кровотоку в матковій артерії, артерії пуповини та середній мозковій артерії плода. Для оцінки використовують якісні параметри кровотоку – так звані «кут незалежні» індекси, що характеризують периферійний судинний опір – систоло-діастолічне співвідношення (СДС), індекс резистентності (ІР) і пульсаційний індекс (ПІ) [14,15].

Порушення кровообігу проявляється у зміні індексів кровотоку в судинах плода і маткової артерії. Аналізуючи протоколи доплерометричних досліджень матково-плацентарного кровотоку при вивченні літературних джерел, виявляється, що при переношеній вагітності показники в обох маткових артеріях знаходяться в межах норми. При аналізі доплерометрії плодово-плацентарного кровотоку були виявлені патологічні зміни. Відомо, що патологічні криві швидкостей кровотоку (КШК) в артеріях пуповини плода характеризуються зниженням кінцевої діастолічної швидкості кровотоку, що свідчить про значне підвищення периферійного судинного опору плодової частини плаценти і виражається в збільшенні індексів судинної резистентності вище нормативних значень. За даними ретроспективного дослідження у пацієнток з переношеною вагітністю спостерігалася достовірна зміна СДС

(3,27), ІР (0,73) і ПІ (1,05). Аналіз проведених досліджень показав, що при оцінці КШК в артерії пуповини плода найбільш характерне підвищення СДС і ІР.

На відміну від артерії пуповини, патологічні КШК в середньомозковій артерії характеризуються не зниженням, а підвищенням діастолічної швидкості кровотоку, тому при стражданні плода відзначається зниження чисельних значень індексів судинного опору в мозкових судинах. У ретроспективному дослідженні СДС склав 1,89, ПІ склав 1,32, ІР - 0,78 [16,17].

Зв'язок між несприятливими перинатальними наслідками і підвищенням резистентності в артерії пуповини відзначили і D. Rightmire, S. Campbell (1987). Однак деякі автори вважають, що погіршення плацентарного кровотоку не приводить до підвищення судинної резистентності в артеріях пуповини.

У відповідь на внутрішньоутробну гіпоксію у плода при переношеній вагітності включається універсальний захисно-приспосувальний механізм централізації кровообігу. При цьому резистентність кровоносних судин зростає, а кровопостачання головного мозку посилюється. В основі даного механізму лежать зниження симпатичної іннервації судинної стінки в головному мозку і зростання її в периферійних органах [18]. При доплерометричному дослідженні це проявляється зниженням судинної резистентності в середній мозковій артерії і зростанням резистентності в артеріях шкіри, підшкірно-жирової клітковини, травному тракті, печінці, нирках і легенях. У дослідженні Стрижаківа А. М. (2006) виявлено, що плодова гемодинаміка при переношеній вагітності змінюється послідовно і поетапно: спочатку відзначаються порушення внутрішньо-плацентарного кровотоку, переважно за рахунок плодової ланки (термінальні гілки артерії пуповини, надалі розвивається механізм централізації кровообігу). Далі по мірі прогресування централізації, включається сфінктер-механізм венозної протоки: середня швидкість в ньому збільшується і більша кількість оксигенованої крові надходить в ліві відділи серця і головний мозок [19, 20].

Мета дослідження

Вивчити особливості порушень гемодинаміки при переношеній вагітності та вплив змін матково-плодово-плацентарної гемоперфузії на перебіг гестаційного періоду та перинатальні наслідки.

Матеріали та методи дослідження

З метою вивчення особливостей перебігу запізнілих пологів і перинатальних наслідків при цьому, був проведений аналіз 96 вагітних з пролонгованими пологами за 2013-2015 рр., які народили дітей в термін 41-42 тижні. В якості контрольної групи обстежили 41 вагітну, які за клініко-демографічними ознаками не відрізнялися від групи порівняння, але з пологами в термін 37-40 тижнів. Таким чином, в залежності від терміну

гестації пацієнтки були розподілені на 2 групи: 1 групу складала 41 пацієнтка із пологами в терміні гестації 37-40 тижнів, 2 групу - 96 пацієнток, у яких пологи відбулися в 41-42 тижні вагітності.

Середній вік вагітних жінок в групі пролонгованої вагітності склав 27,54 років, коливаючись від мінімуму 15 років до максимуму 45 років, а в контрольній групі середній вік жінок був 27,19 років, коливаючись від 15 до 45 років. Вік вагітних у всіх групах коливався в межах від 15 до 45 років, і в середньому склав $27,29 \pm 0,40$ років, при цьому між групами достовірно не відрізнявся.

При вивченні супутніх і раніше перенесених захворювань відзначається більш високий рівень захворюваності у всіх жінок другої групи в порівнянні з контрольною (1) групою вагітних. Так, оцінка анамнестичних даних показала, що більшість пацієнток у 2 групі (53,13%) і менше $\frac{1}{4}$ вагітних 1 групи (24,39%) страждали екстрагенітальною патологією.

Найбільш поширеними захворюваннями у пацієнток з переносування були: АГ / вегетосудинна дистонія і порушення жирового обміну. При вивченні супутніх і раніше перенесених екстрагенітальних захворювань було виявлено, що статистично значимо частіше реєструвалося аліментарно-конституційне ожиріння ($p < 0,05$). Також важливо відзначити, що хронічний пієлонефрит також достовірно частіше зустрічався у 2 підгрупі ($p < 0,05$). Відмічено, що жінки із групи пролонгованої вагітності в дитинстві більше хворіли на дитячі інфекційні хвороби.

При аналізі менструальної функції у жінок 2 групи виявлено, що в 10 пацієнток (10,4%) був пізніший початок менструації, порушення менструального циклу – у 45 (46,88%). У вагітних 1 групи аналогічні показники склали 3 (7,3%) і 16 (39,02%).

Більшість пацієнток в обстежених групах народжували вперше, але в групі вагітних 1 групи показник медичного аборту хоч і можна порівняти (14,6 і 13,5%), але відсоток повторно-вагітних тут більш, ніж в 2 рази вище, в порівнянні з 2 групою (див. нижче, $p < 0,05$).

Серед патології органів малого тазу, яка була відзначена у 48,9% з усіх обстежених пацієнток, найбільш часто зустрічалися захворювання шийки матки, порушення менструального циклу, запальні захворювання геніталій.

Більшість пацієнток мали обтяжений гінекологічний анамнез, так, у 39% пацієнток з 2 групи і у 42% пацієнток з 1 групи в анамнезі була ерозія шийки матки ($p < 0,05$). У 2 групі мала місце більш виражена дисфункція яєчників, що також могло позначитися на репродуктивній функції. Серед захворювань, що зустрічалися частіше в підгрупах були хронічний сальпінгоофорит, кіста яєчника, ерозія шийки матки, міома матки. Звертає на себе увагу невеликий відсоток пацієнток з інфекційними захворюваннями.

Кількість пацієнток, які вперше народжують,

превалювало над жінками із повторними родами в обох групах практично в 2 рази, достовірно не відрізняючись між собою. У 2 підгрупі було істотно більше вперше вагітних ($p < 0,05$), і, відповідно, менше жінок з 2 і більше пологами.

Слід зазначити, що у 10 (24,39%) пацієнток з 1 групи і у 18 (18,75%) з 2 групи реєструвалася загроза переривання. У більшості пацієнток у 2 групі перебіг даної вагітності був ускладненим.

За особливостями перебігу 1 і 2 половини вагітності в обох групах також спостерігалися клінічно значущі відмінності. Найбільша частота ускладнень вагітності була у 2 групі. Самим поширеним ускладненням була анемія вагітних, виявлена у 26 (27,08%) пацієнток 2 групи, що достовірно вище, ніж в 1 групі (14,63%). Загроза переривання ускладнювала перебіг вагітності у 29 (30,2%) випадках, в 1 групі не перевищувала 15%. Істміко-цервікальна недостатність виявлена у 3 (3,13%) випадках. Загроза передчасних пологів мала місце у 18 (18,75%) випадках у жінок 2 групи.

Гестоз серед пацієнток з переносування був досить нечастим ускладненням. Пreeклампсія у 2 групі була виявлена у 22% вагітних, з них у 17% діагностовано пreeклампсію легкого ступеня, а у 5% – пreeклампсію середнього ступеня.

Запальні процеси у 2 групі були наступні: безсимптомна бактеріурія – 2 випадки (2,1%), гестаційний пієлонефрит – 5 випадків (5,21%), кольпіт – 9 (9,4%). У 5 (5,21%) пацієнток під час вагітності спостерігалася ГРВІ. Мав місце 1 випадок холестазу вагітних. У пацієнток 1 групи у 3 осіб (7,3%) був кольпіт та у 2 (4,9%) ГРВІ.

Ультразвукове дослідження проводилося з метою визначення функціонального стану плоду та виявлення ознак внутрішньоутробного страждання плода на апараті «Biomedica Au-530» з використанням лінійного датчика частотою 3,5 МГц двічі на тиждень після 40 тижнів вагітності. При проведенні фетометрії визначали окружність голівки, живота, довжину стегна. Отримані результати зіставляли зі стандартною фетометричною таблицею (Демидов В. М., Розенфельд Б. Є., 1998) і розраховували передбачувану масу плода. За даними УЗД оцінювали положення і передлежання плоду, а також наступні біофізичні параметри: частоту та тип дихальних рухів, рухову активність і м'язовий тонус плода, а також об'єм навколоплідних вод і ступінь зрілості плаценти. При вивченні структури плаценти використовували класифікацію її ступеня зрілості по Grannum (1979).

Методика доплерометрії передбачає отримання кривих швидкостей кровотоку в судинах матково-плацентарно-плодового кровотоку, обчислення індексів судинного опору (ICO), аналіз отриманих результатів.

Для оцінки кривих швидкостей кровотоку (КШК) запропоновані індекси судинного опору:

1. Індекс резистентності (IP, Pourcelot L., 1974), (С-Д) / С

2. Пульсаційний індекс (ПІ, Gosling R., 1975 г.), (С-Д) / середн.

3. Систолю-діастолічне співвідношення (СДС, Stuart B., 1980 г.)

С / Д, де С - максимальна систолічна швидкість кровотоку;

Д - кінцева діастолічна швидкість кровотоку;

серед. - усереднена швидкість кровотоку (розраховується автоматично).

СДС і ІР по суті одне і те ж.

У формулі розрахунку ПІ використовується середнє значення швидкості кровотоку, що дає можливість більш точно оцінювати форму кривої кровотоку і кількісно аналізувати КШК при нульовому діастолічному кровотоці, коли СДС і ІР втрачають математичний сенс. Проте, враховуючи, що в цьому випадку (для вибору тактики ведення вагітності та пологів) важлива сама по собі наявність якісної зміни, а не кількісних нюансів, і що більшість друкованих дослідних робіт з доплерометрії в акушерстві проведено з розрахунком СДС, то зараз в практичній роботі доцільніше використовувати СДС.

Плацентарний коефіцієнт (ПК), що дозволяє одночасно враховувати зміну як матково-плацентарного, так і плодово-плацентарного кровотоку, який виявляє мінімальне відхилення від нормативних значень параметрів кровообігу у функціональній системі «мати - плацента - плід».

ПК 1 / (СДСма + СДСап), де ПК - плацентарний коефіцієнт;

СДСма, СДСап – систоло-діастолічне співвідношення в матковій артерії і артерії пуповини.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу про статистично значущі відмінності розподілу перемінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках параметричні методи.

Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (у разі нормального розподілу), і у вигляді медіани і міжквартильного діапазону (25-75 перцентилі, при наявності відмінності від нормального розподілу). У разі розподілу, що відрізняється від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували U-критерій Mann-Whitney для 2-х незв'язаних вибірок, для більшого числа вибірок - критерій Kruskal-Wallis H із подальшим порівнянням за Games-Howell. Порівняння двох груп проводили за допомогою критерію Wilcoxon. Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частот зустрічі показників проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості.

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2003». Окремі

статистичні процедури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою об'єктивної діагностики перенесування ми враховували дані ультразвукового дослідження. При цьому у більшості вагітних були виявлені традиційні маркери перенесування: ознаки старіння плаценти (III ступінь зрілості) з петрифікатами і (або) маловоддям. Тільки у 3 (7,32%) пацієнток з 1 групи були ознаки старіння плаценти, у 2 групі реєструвалися в 1/5 випадків. Значна кількість петрифікатів і маловоддя ізольовано зустрічалися рідко (хоча у 2 групі у 3 вагітних і відзначалися у вигляді моносимптомів), але в поєднанні з іншими УЗ симптомами перенесування вагітності виявлялося у 20% пацієнток

Ознаки старіння плаценти і петрифікати відзначалися в 4,17%, маловоддя з плацентою 3 ступеня зрілості виявлено у 14,58% вагітних 2 групи. На підставі даних, наведених у таблиці 14, можна відзначити, що в 2 групі практично кожна 2-га вагітна мала ті чи інші УЗ ознаки перенесування вагітності, в той час як в 1 групі загальна кількість жінок з аналогічною симптоматикою не перевищувала 15%.

Під час огляду новонароджених були виявлені характерні ознаки перенесування: відсутність сироподібного мастила, сухість та лущення шкірних покривів, зниження тургору шкіри, щільні кістки черепа, вузькі шви і джерельця. Згідно з цими даними, в 1 підгрупі народилося 3 живих перенесених дітей (які мають більше 1 симптому), які становлять близько 7% від загальної кількості новонароджених, що народилися в терміні гестації 37-40 тижнів.

Ультразвукове дослідження проводилося з метою визначення функціонального стану плоду та виявлення ознак внутрішньоутробного страждання плода на апараті «Biomedica Au-530» з використанням лінійного датчика частотою 3,5 МГц двічі на тиждень після 40 тижнів вагітності. При проведенні фетометрії визначали окружність голівки, живота, довжину стегна. Отримані результати зіставляли зі стандартною фетометричною таблицею (Демидов В. М., Розенфельд Б. Є., 1998) і розраховували передбачувану масу плода. За даними УЗД оцінювали положення і передлежання плоду, а також наступні біофізичні параметри: частоту та тип дихальних рухів, рухову активність і м'язовий тонус плода, а також об'єм навколоплідних вод і ступінь зрілості плаценти. При вивченні структури плаценти використовували класифікацію її ступеня зрілості по Grannum (1979).

Було визначено, що в першій групі дослідження рухова активність плода знижена. Це перш за все свідчить про збільшення ступеня зрілості ЦНС плода, внаслідок чого зменшилась

його відповідь на тактильні стимули. Також внаслідок гіпоксії плода превалює ваготонія як результат виснаження симпатико-адреналової системи. Ще один важливий момент – зменшення кількості навколоплідних вод обмежує рухову активність плода. Звичайно, оцінка рухової активності плода є досить суб'єктивним методом і не дозволяє оцінити ступінь його компенсаторних можливостей.

За допомогою УЗД в групі пролонгованої вагітності досить часто визначалося маловоддя – 7,29 % (7 жінок) випадків, а в групі контролю – 4,88% (2 жінки). Багатоводдя діагностували у 12 жінок із пролонгованою вагітністю (12,5%), а в групі строкової вагітності – у 4 жінок (9,76%). Кількість навколоплідних вод оцінювали візуально чи підраховували індекс їх об'єму (AFI). Більш точним методом є підрахунок індексу об'єму навколоплідних вод, який в нормі становить більше 8. Чим більше виражене маловоддя, тим гірші прогнози та перинатальні наслідки. В нашому дослідженні при отриманні AFI менше 5,3 в пологах виникала меконіальна аспірація, внутрішньоутробна гіпоксія плода. Досить часто маловоддя поєднувалося із підвищеною ехоістотною навколоплідних вод, а це, скоріше за все, є результатом потрапляння в навколоплідні води меконіальних мас.

Що стосується структури плаценти, то ми виявили в групі перенесеної вагітності більш часте розташування плаценти в області дна матки, як результат формується прогестероновий «блок», а пологова діяльність гальмується. В основному діагностували 3-тій ступінь зрілості плаценти із наявністю петрифікації в групі перенесеної вагітності.

Ми спостерігали такі ознаки при ультразвуковому скануванні при перенесуванні вагітності, як III ступінь зрілості плаценти, маловоддя, зменшення товщини плаценти та наявність в ній петрифікатів, відсутність приросту біометричних показників плода при динамічному дослідженні, чіткі контури голівки, великі розміри плоду, зниження рухової активності. Характерною ознакою навколоплідних вод при перенесеній вагітності є: візуалізація дрібнодисперсної ехопозитивної суспензії, що обумовлена домішками сироподібної змазки, пушкового волосся, епідерміса і меконія. Ехографічна ознака перенесеної вагітності - III ступінь зрілості плаценти - є малоінформативною, оскільки в більшості спостережень виявляється і при доношеній вагітності.

У деяких жінок при перенесуванні ми виявили ознаки маловоддя за допомогою УЗД. Для об'єктивізації результатів ми визначали максимальну глибину кишені або розраховували індекс обсягу навколоплідних вод (AFI). Величина індексу навколоплідних вод коливається залежно від терміну гестації, і при доношеній вагітності нижньою межею норми вважається 5-6 см. До 42 тижня вагітності ми спостерігали зменшення кількості амніотичної рідини, а величина найбіль-

шого вертикального розміру кишені, вільного від ехоструктури плоду, в навколоплідних водах менше 1-2 см, амніотичний індекс менше 5 см. Маловоддя при перенесеній вагітності супроводжується збільшенням частоти перинатальних ускладнень.

Також були виявлені такі ультразвукові ознаки перенесеної вагітності: зменшення товщини плаценти, відсутність приросту біометричних показників плода при динамічному дослідженні, більш чіткі контури голівки, великі розміри плоду, зниження рухової активності.

Кардіотокографічне дослідження дозволяє діагностувати гостру і хронічну гіпоксію плода. Ми в динаміці проводили кардіотокографічне дослідження на кардіомоніторі «Oxford Team 8000» і Hewlett Packard за загальноприйнятою методикою. Посилення або ослаблення рухової активності, зміна частоти, тембру і ритму серцевих скорочень, наявність тахікардії, монотонного ритму ЧСС характерне для дистресу плода при перенесеній вагітності. На КТГ виявили також пізні децелерації і відсутність варіабельності ЧСС. При гіпоксії виявилось пригнічення БФП плода. Змінюються дихальні рухи, рухова активність, тонус і реактивність серцево-судинної системи плода.

Доплерографію судин матки і плоду проводили для оцінки стану фетоплацентарного комплексу, яке виконували на апараті «Ultramark - 8» фірми Medata (Швеція) з використанням датчиків секторного сканування з частотою ультразвуку 5; 7,5 і 19 МГц.

Наслідком перенесеної вагітності є морфологічні зміни в плаценті, що призводять до підвищення резистентності в термінальних гілках артерій пуповини та спіральних артеріях. Так, зокрема, відбувається дегенерація ворсин, зменшується міжворсинчастий простір як результат тромбозу та кальцифікації, мембрана трофобласта потовщується, просвіт внутрішньоплацентарних судин зменшується. Ці зміни значно погіршують плодову гемодинаміку, розвивається гіпоксія плода, що дуже прогностично несприятливо для майбутніх пологів. За допомогою доплерографічного дослідження ми визначали кровоток в артеріальному та венозному руслі плода (табл.).

Максимальна швидкість в лівій матковій артерії жінок першої групи була дещо вище – 85,22 см/с, ніж в групі перенесеної вагітності – 75,78 см/с. В правій матковій артерії цей показник в обох групах майже не відрізнявся і становив 73,39 і 77,49 см/с відповідно. Мінімальна швидкість в лівій матковій артерії жінок першої групи також була дещо вище – 46,17 см/с у порівнянні із групою перенесеної вагітності – 38,23 см/с. В правій матковій артерії цей показник в обох групах відрізнявся не так значимо і склав 38,04 і 40,62 см/с відповідно. Індекс резистентності лівої маткової артерії в першій групі був дещо нижче – 0,47 умов.од. проти групи перенесеної вагітності

– 0,49 умов.од. Для правої маткової артерії різниця індексів резистентності в вищезначених групах була незначною – 0,48 і 0,49 умов.од. відповідно. Також в групі строкової вагітності в лівій і правій матковій артеріях був знижений пульсаційний індекс: 0,71 і 0,76 умов.од. відповідно. В групі перенесеної вагітності пульсаційний індекс становив 0,76 умов.од. в лівій та 0,78 умов.од. в правій матковій артерії, перебуваючи в межах норми. Систоло-діастолічне співвідношення в першій групі вагітних жінок в лівій і правій матковій артеріях склав 1,9 та 1,89 умов.од., а в другій

групі СДС становило 2,01 умов.од. в обох артеріях матки. В цілому значимих змін кровотоку в правій матковій артерії обох груп виявлено не було, а в лівій матковій артерії в групі строкової вагітності була дещо більша максимальна та мінімальна швидкості кровотоку по відношенню до групи перенесеної вагітності, що є результатом більшої резистентності судин при пролонгації вагітності та недостатності матково-плацентарно-плодового кровообігу.

Таблиця

Параметри доплерографічного спектру кровотоку системи мати-плацента-плід різних досліджуваних груп обстежуваних вагітних ($M \pm m$ (95%-довірчий інтервал))

Показники	Варітні (n=137)		Рівень значимості відмінностей між групами
	1 група (n=41)	2 група (n= 96)	
Ліва маткова артерія			
Vmax, см/с	85,22±3,56(78,1-83)	75,78±4,1(67,58-75,4)	р.н.д.
V min., см/с	46,17±2,23(41,72-41,5)	38,23±2,58(33,08-38,6)	р.н.д.
RI, умов.од.	0,47±0,01(0,43-0,45)	0,49±0,02(0,45-0,48)*	p<0,05
PI, умов.од.	0,71±0,03(0,65-0,64)	0,76±0,05(0,65-0,73)*	p<0,05
СДС, умов.од.	1,9±0,05(1,79-1,77)	2,01±0,09(1,83-1,94)	р.н.д.
Права маткова артерія			
Vmax, см/с	73,39±4,37(64,66-77,1)	77,49±4,62(68,24-71,1)	р.н.д.
V min., см/с	38,04±2,87(32,3-38,8)	40,62±2,47(35,67-37,3)	р.н.д.
RI, умов.од.	0,48±0,02(0,44-0,47)	0,49±0,02(0,46-0,47)	р.н.д.
PI, умов.од.	0,76±0,01(0,66-0,72)	0,78±0,01(0,69-0,78)*	p<0,05
СДС, умов.од.	1,89±0,06(1,78-1,88)	2,01±0,07(1,87-1,85)*	p<0,05
Артерія пуповини			
Vmax, см/с	43,52±0,17(39,18-42,18)	45,02±0,42(42,18-44,9)*	p<0,05
V min., см/с	19,53±1,35(16,83-18,86)	20,24±0,91(18,43-20,3)	р.н.д.
RI, умов.од.	0,59±0,02(0,56-0,59)	0,57±0,01(0,55-0,55)	р.н.д.
PI, умов.од.	0,89±0,02(0,79-0,88)	0,94±0,01(0,86-0,95)*	p<0,05
СДС, умов.од.	2,45±0,1(2,24-2,3)	2,41±0,06(2,29-2,29)*	p<0,05
Vсеред. DUCTUS VENOSUS, см/с	26,21±1,73(22,76-24,5)	20,82±0,31(20,19-20)*	p<0,05
V серед. по вені пуповини, см/сек	18,05±1,47(15,11-16,95)	17,8±0,39(17,01-16,4)	р.н.д.
Середня мозкова артерія			
Vmax, см/с	55,3±1,82(51,65-57,6)	55,86±3,67(48,51-50,8)	р.н.д.
V min., см/с	16,75±0,73(15,29-16,1)	14,39±1,79(10,81-14,7)*	p<0,05
RI, умов.од.	0,72±0,01(0,7-0,71)	1,03±0,26(0,51-0,77)*	p<0,05
PI, умов.од.	1,37±0,04(1,29-1,32)	1,69±0,09(1,51-1,75)*	p<0,05
СДС,умов.од.	3,56±0,11(3,34-3,39)	4,72±0,32(4,07-4,35)*	p<0,05
Церебро-плацентарне співвідношення, умов.од.	1,54±0,02(1,19-1,54)	1,79±0,05(1,2-1,79)*	p<0,05
Індекс амніотичної рідини, умов.од.	157,83±12,99 (131,86-159,5)	172,56±6,92 (158,73-172)	р.н.д.

Примітка: * - статистична значимість відмінностей у порівнянні з 1 групою менше 0,05.

В артерії пуповини максимальна та мінімальна швидкість кровотоку в обох обстежуваних групах жінок майже не відрізнялися, становлячи в першій групі V_{max} 43,52 см/с та V_{min} 19,53 см/с, а в другій групі – V_{max} 45,02 см/с та V_{min} 20,24 см/с. Що стосується індекса резистентності, то він був вище в першій групі – 0,59 умов.од. проти 0,57 умов.од. групи перенесеної вагітності. Пульсаційний індекс в артерії пуповини в першій групі був дещо нижче – 0,89 умов.од. проти 0,94 умов.од. групи перенесеної вагітності, що так само, як і більше значення індекса резистентності в групі строкової вагітності пов'язане із розвитком компенсаторної реакції в організмі вагітної жінки для підвищення кровопостачання плода при строковій вагітності, а підвищена резистентність судин та більший PI в групі перенесеної вагітності свідчить про погіршення кро-

востачання плода в умовах збільшення терміну гестації понад норму. СДС становило 2,45 і 2,41 умов.од. в першій та другій групі жінок відповідно. А систоло-діастолічне співвідношення (СДС) в артерії пуповини > 2,4 – прогностично несприятливий фактор при перенесеній вагітності. Середня швидкість по ductus venosus склала 26,21 та 20,82 см/с відповідно, що свідчить про компенсаторне підвищення швидкості та збільшення об'єму переміщеної крові цією судиною до плода в групі строкової вагітності та знижене кровопостачання плода по ductus venosus при перенесеній вагітності. Середня швидкість кровотоку веною пуповини майже не відрізнялася в обох групах – 18,05 та 17,8 см/сек в першій та другій групі відповідно.

Максимальна швидкість кровотоку в середній мозковій артерії в обох групах вагітних жінок бу-

ла майже однаковою – 55,3 і 55,86 см/сек в першій та другій групі відповідно. Мінімальна швидкість кровотоку в першій групі була вищою – 16,75 см/сек, а в групі перенесеної вагітності 14,39 см/сек. Індекс резистентності в першій групі був достовірно нижче – 0,72 умов.од. проти 1,03 умов.од. групи перенесеної вагітності, тобто спостерігається підвищення судинного супротиву в центральній судині мозку плода в групі перенесеної вагітності. Пульсаційний індекс в середній мозковій артерії першої групи становив 1,37 умов. од., а другої групи – 1,69 умов.од., тобто підвищився при пролонгації вагітності. Якщо співвідношення пульсаційного індекса (ПІ) в середній мозковій артерії до пульсаційного індекса (ПІ) артерії пуповини (PI MCA/PI UA) визначалося менше 1,05, то перинатальні результати були досить несприятливі. Вважається, що чутливість цього співвідношення (PI MCA/PI UA) становить 80%, а специфічність – 95%. В першій групі обстежуваних жінок співвідношення PI MCA/PI UA становило 1,54, а в групі перенесеної вагітності – 1,80, тобто в межах нормативних значень.

Ми виявили ознаки централізації кровотоку у плода в групі жінок з перенесеною вагітністю, що, можливо, є реакцією на внутрішньоутробну гіпоксію. Зокрема, в середній мозковій артерії була дещо підвищена резистентність (1,03 умов.од.) проти 0,72 умов.од. групи контролю, а в судинах шкіри, підшкірно-жирової клітковини, шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок та легенів резистентність була вищою від норми. Цей компенсаторний механізм підвищує кровопостачання саме головного мозку плода. Підвищений індекс резистентності (IP) в середній мозковій артерії плода прямо корелює із дистресом плода в пологах.

СДС середньої мозкової артерії становило 3,56 умов.од. в групі строкової вагітності, що значно нижче СДС середньої мозкової артерії групи перенесеної вагітності – 4,72 умов.од. Церебро-плацентарне співвідношення являє собою значення відношення IP в середній мозковій артерії до IP в артерії пуповини, нормальне значення цього співвідношення повинно бути більше 1. Якщо цей показник менше 1, то це свідчить про перерозподіл плодового кровотоку в напрямку централізації, щоб в першу чергу забезпечити кров'ю мозок. Церебро-плацентарне співвідношення в першій групі ми визначили в середньому 1,54 умов.од. та в групі перенесеної вагітності 1,79 умов.од., тобто в групі пролонгованої вагітності зниження цього співвідношення не відбувалося, що свідчить про нормальне церебральне кровопостачання плода і відсутність плацентарної недостатності.

Індекс амніотичної рідини використовують для діагностики маловоддя (індекс знижений) або багатоводдя (індекс підвищується). Індекс амніотичної рідини в першій та другій групі становив 157,83 та 172,56 умов.од., що перебуває в

межах норми (63-240 мм в 40 тижнів вагітності, 63-216 мм в 41 тиждень та 63-192 мм в 42 тижні вагітності).

При обстеженні жінок першої групи ми виявили три загальноприйняті стадії перенесеної вагітності. Для першої стадії характерна нормальна кількість навколоплідних вод та КТГ, для другої – зниження кількості навколоплідних вод, КТГ в нормі, для третьої – маловоддя та зміни КТГ (зниження варіабельності базального ритму та поява децелерацій). Також для третьої стадії характерне зниження максимальної швидкості на аорті та легеневого стволі, а також зниження об'ємної швидкості кровотоку на мітральному клапані, в аорті та легеневого стволі. Всі ці зміни призводять до погіршення стану плода та підвищення частоти ускладнень пологів.

Отже, виявлені нами порушення плодово-плацентарного кровотоку у жінок із перенесеною вагітністю свідчать про те, що усім жінкам із строком гестації понад 40 тижнів обов'язково проводити доплерометричне обстеження плодового кровотока для більш точної діагностики стану плода, а також його компенсаторних можливостей та підбору раціональної акушерської тактики для покращення перинатальних наслідків.

Висновки

1. В результаті проведеного обстеження значимих змін кровотоку в правій матковій артерії обох груп виявлено не було, а в лівій матковій артерії в групі строкової вагітності була дещо більша максимальна та мінімальна швидкості кровотоку по відношенню до групи перенесеної вагітності, що є результатом більшої резистентності судин при пролонгації вагітності та недостатності матково-плацентарно-плодового кровообігу.

2. Індекс резистентності в середній мозковій артерії плода в першій групі був достовірно нижче – 0,72 умов.од. проти 1,03 умов.од. групи перенесеної вагітності, тобто спостерігається підвищення судинного супротиву в центральній судині мозку плода в групі перенесеної вагітності.

Перспективи подальших досліджень

Наші дослідження вирішують питання прогностування перинатальних наслідків при перенесеній вагітності. Важливим є ведення пологів із урахуванням даних доплерографічного обстеження про гостру гіпоксію плода із урахуванням прогностичних критеріїв розвитку гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС та асфіксії. Розширення показів для кесаревого розтину дозволить знизити частоту перинатальних ускладнень – синдрому аспірації меконію, асфіксії, пошкодження ЦНС.

Література

1. Стрижаков А.Н. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска / А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Том 9, № 2. – С. 5-15.

2. Skalkidou A. Ultrasound pregnancy dating leads to biased perinatal morbidity and neonatal mortality among post-term-born girls / A. Skalkidou, H. Kieler, O. Stephansson [et al.] // *Epidemiology*. – 2010. – № 21(6). – P. 791-796.
3. Carolan M. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome: a review of the evidence / M. Carolan, D. Frankowska // *Midwifery*. – 2011. – Vol. 27, № 6. – P. 793-801.
4. Cooley S.M. How effective is amniotomy as a means of induction of labour? / S.M. Cooley, M.P. Geary, M.P. O'Connell [et al.] // *Ir. J. MedSci*. – 2010. – Vol. 179, №3. – P. 381-3.
5. Подзолкова Н.М. Беременность и роды у женщин старше 40 лет объективная реальность современного акушерства / Н.М. Подзолкова, С.В. Назарова, В.А. Доскин [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2011. – Т. 1, №10. – С.44-50.
6. Eggebo T.M. Can ultrasound measurements replace digitally assessed elements of the Bishop Score? / T.M. Eggebo, I. Okland, C. Heien [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. – 2009. – Vol. 88, № 3. – P. 325-31.
7. Краснополский В.И. Место абдоминального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы / В.И. Краснополский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 2. – С. 4-8.
8. Савельева Г.М. Принципы ведения осложненных родов / Г.М. Савельева, Е.Я. Караганова, Р.И. Шалина [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2012. – Т. 1, № 11. – С. 68-74.
9. Moster D. Cerebral palsy among term and post-term births / D. Moster, A.J. Wilcox, S.E. Vollset [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304, № 9. – P. 976-82.
10. Радзинский В.Е. Акушерский риск: Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – Изд. Эксмо, 2009 г. – 288 с.
11. Савельева Г.М. Акушерство. Учебник для вузов / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, М.А. Курцер. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 656 с.
12. Bergeron M.E. Sonography of lower uterine segment thickness and prediction of uterine rupture / M.E. Bergeron, N. Jastrow, N. Brassard // *Obstet. Gynecol*. – 2009. – Vol.113, № 2. – P. 520-522.
13. Петрухин В.А. Современные методы подготовки беременной к родоразрешению / В.А. Петрухин, Т.С. Коваленко, М.В. Капустина [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2009. – № 5. – С. 50-53.
14. Сичинава Л.Г. Течение беременности и родов у женщин различных возрастных групп / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, Т.А. Колбая [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2009. – № 5. – С. 40-44.
15. Chescheir N. Scheduled deliveries: avoiding iatrogenic prematurity / N. Chescheir, M.K. Menard // *Am. J. Perinatal*. – 2012. – Vol. 29, № 1. – P. 27-34.
16. Чехонацкая М.Л. Изменения гемодинамики шейки матки накануне физиологических родов. Ультразвуковые критерии «зрелости» шейки матки у беременных женщин / М.Л. Чехонацкая, Н.Е. Яннаева // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2010. – № 4. – С. 36.
17. Halloran D.R. Effect of maternal weight on post term delivery / D.R. Halloran, Y.W. Cheng, T.C. Wall [et al.] // *J. Perinatol*. – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 85-90.
18. Чулков В.С. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с избыточной массой тела и ожирением / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Синицын // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2011. – Т. 2, № 10. – С. 29-32.
19. Lim K. Clinical Practice Guideline. Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies / K. Lim, K. Butt, J.M. Crane [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can*. – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 486-99.
20. Gomez-Lopez N. Fetal membranes exhibit selective leukocyte chemotactic activity during human labor / N. Gomez-Lopez, G. Estrada-Gutierrez, L. Jimenez-Zamudio [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2009. – Vol. 80. – P. 122-131.

Реферат

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ПЕРЕНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Богуславская Н.Ю.

Ключевые слова: переносимая беременность, гемодинамика, доплерографическое обследование.

Цель исследования: изучить особенности нарушений гемодинамики при переносимой беременности и влияние изменений маточно-плодово-плацентарной гемоперфузии на течение гестационного периода и перинатальные исходы. Частота переносимой беременности колеблется в пределах от 3,5 до 16%. Многие авторы отмечают корреляционную взаимосвязь между показателем перинатальной смертности и увеличением срока перенашивания. Наиболее характерными перинатальными осложнениями переносимой беременности является асфиксия, родовая травма при макросомии, а также мертворождения; значительно повышена частота меконияльной аспирации и дистресс-синдрома плода, частота рождения крупных плодов достигает 20-30%, а частота поражения ЦНС возрастает в 2,5 раза. С целью изучения особенностей течения запоздалых родов и перинатальных исходов при этом был проведен анализ 96 беременных с пролонгированными родами за 2013-2015 гг., которые родили детей в срок 41-42 недели. В качестве контрольной группы обследовали 41 беременную, которые по клинко-демографическим признакам не отличались от группы сравнения, но с родами в срок 37-40 недель. В результате проведенного обследования значимых изменений кровотока в правой маточной артерии обеих групп выявлено не было, а в левой маточной артерии в группе срочной беременности была несколько больше максимальная и минимальная скорости кровотока по отношению к группе переносимой беременности, что является результатом большей резистентности сосудов при пролонгации беременности и недостаточности маточно-плацентарно-плодового кровообращения. Индекс резистентности в средней мозговой артерии плода в первой группе был достоверно ниже – 0,72 услов.ед. против 1,03 услов.ед. группы переносимой беременности, то есть наблюдается повышение сосудистого сопротивления в центральном сосуде мозга плода в группе переносимой беременности. Наши исследования решают вопросы прогнозирования перинатальных исходов при переносимой беременности. Важно для ведения родов учитывать данные доплерографического обследования о наличии острой гипоксии плода с учетом прогностических критериев развития гипоксически-ишемического повреждения ЦНС и асфиксии. Расширение показаний для кесаревого сечения позволит снизить частоту перинатальных осложнений – синдрома аспирации мекония, асфиксии, повреждения ЦНС.

Summary

CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF UTEROPLACENTAL CIRCULATORY INTERFERENCES IN PROLONGED PREGNANCY

Boguslavskaya N.Yu.

Key words: post-term pregnancy, hemodynamics, ultrasound Doppler examination.

Objectives: to study hemodynamic characteristics occurring in post-term pregnancy and the effects of changes in uteroplacental-fetal hemoperfusion on the course of gestational period and perinatal outcomes. The incidence rate of post-term pregnancy ranges from 3.5 to 16%. Many authors point out the correlation between perinatal mortality and prolongation of pregnancy. The most common perinatal complications of post-term pregnancy are asphyxia, birth trauma caused by macrosomia, and stillbirth, significantly increased incidence of meconium aspiration and fetal distress syndrome. The incidence of macrosomia reaches 20-30%, and the incidence of CNS damage has nearly doubled. The study the characteristics of delayed delivery and perinatal outcomes was based on the observation of 96 pregnant women with prolonged delivery during 2013-2015, who gave birth to children in the period of 41-42 gestational weeks.

The control group consisted of 41 pregnant women, who did not differ from the test group by clinical and demographic characteristics, but delivered children at 37th – 40 weeks of gestation. The examination revealed no significant changes in blood circulation in the right uterine artery in both groups, while the full-term gestation group had a slightly higher maximum and minimum blood flow velocity in the left uterine artery compared to the group of post-term pregnancy. This can be explained by greater vascular resistance associated with the prolongation of pregnancy and failure of uteroplacental-fetal circulation. Index of resistance in the middle cerebral artery of the foetus in the first group was significantly lower and was equal to 0.72 conventional units against 1.03 conventional units in post-term pregnancy. Thus, there is increased vascular resistance in the central cerebral vessel of the foetus in the group of post-term pregnancy. Our research can contribute into forecasting of prenatal outcomes in post-term pregnancy. While planning the delivery tactics it is important to take into consideration the findings of ultrasound Doppler scanning that may indicate acute foetal hypoxia as well as other prognostic criteria of hypoxic-ischemic injury of the CNS and asphyxia. Reconsideration and extension of indications for caesarean section will reduce the incidence of prenatal complications including meconium aspiration syndrome, asphyxia, CNS damage.

УДК 616.7 – 071.3 – 053.4

Боднарук Н.І., Олексюк О.Б., Лисак Т.Ю.

ОЦІНКА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ПАТОЛОГІЄЮ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

Дошкільний вік – це важливий період у розвитку дитини, коли відбуваються інтенсивні процеси росту і розвитку організму. Рівень фізичного розвитку є одним з важливих показників стану здоров'я дитини. Стан фізичного розвитку залежить від взаємодії генетичних факторів та факторів навколишнього середовища і є чутливим показником, який може змінюватися під дією різноманітних чинників. Для вивчення стану фізичного розвитку дітей дошкільного віку з патологією опорно-рухового апарату (ОРА) обстежено 357 дітей 3-6 років (183 хлопчики та 174 дівчинки). Обстежені діти відвідували дитячі дошкільні заклади м. Львова, на базі яких є спеціалізовані групи для дітей з порушеннями ОРА. Для оцінки фізичного розвитку (ФР) дітей використовували антропометричні показники (зріст тіла, маса тіла, ІМТ – індекс маси тіла). Таким чином, проведене дослідження показало, що маса тіла хлопчиків з патологією ОРА у всіх вікових групах (окрім 4-х річних), в середньому, була дещо вищою ніж дівчат. Аналіз маси тіла дітей залежно від виду патології ОРА виявив, що серед дівчат найвищі показники маси тіла ($17,96 \pm 0,28$ кг) були зареєстровані у дівчат з плоскостопістю, а серед хлопців ($18,53 \pm 0,41$ кг) – при порушенні постави. Найменше важили дівчата та хлопці, які мали поєднані хвороби опорно-рухового апарату ($16,76 \pm 0,30$ кг; $17,17 \pm 0,28$ кг відповідно). Загалом, оцінка зросту дітей з патологією ОРА свідчить про різні темпи фізичного розвитку дітей одного віку. Оцінка зросту дітей залежно від виду патології показала, що найнижчими ($1,08 \pm 0,01$ м) є дівчата та хлопці з поєднаними хворобами опорно-рухового апарату. Найвищий зріст ($1,11 \pm 0,01$ м) мали дівчата з плоскостопістю та хлопці з порушенням постави. Отже, для процесу росту та розвитку дитини притаманні значні індивідуальні коливання, які залежать від віку та статі, через, що діти одного хронологічного віку і статі не є однорідною групою. Тому нерівномірний процес розвитку дитини спонукає до подальшого вивчення усіх факторів, що впливають на фізичний стан дитини.

Ключові слова: діти дошкільного віку, фізичний розвиток, патологія опорно-рухового апарату.

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Стоматологічна захворюваність дітей з урахуванням еколого-соціальних чинників ризику та обґрунтування диференційованих методів лікування та профілактики», № держ. реєстрації 0110U002147.

Вступ

Здоров'я дитини є найвищою цінністю суспільства. Однак, динаміка здоров'я дитячого населення нашої країни набула негативної тенденції. Зростає дитяча інвалідність, росте кількість дітей з хронічною патологією. Натеper близько 50% дітей до 6-ти років мають донозологічні морфофункціональні відхилення. Таку ситуацію дослідники пов'язують з економічною нестабільністю, погіршенням екологічних та соціально-побутових умов проживання, розповсюдженням шкідливих звичок серед дітей, нехтуванням основних правил здорового способу життя [1].

Дошкільний вік – це період, коли відбуваються найбільш інтенсивні процеси росту і розвитку організму. Згідно з результатами проведених досліджень на сьогодні лише 2-5 % першокласників можна вважати здоровими, 53-68 % мають різні функціональні відхилення, 30-42 % – хронічні захворювання. Встановлено, що на початку першого класу порушення постави мають 67 % дітей (з них сколіотичну поставу – 8,4 %); плоску стопу – 36 %, зниження зору – 26 %, порушення бінокулярного зору – 8,7 % [2].

Одним з найважливіших та об'єктивних показників, що характеризує здоров'я дитини, є фізичний розвиток (ФР). В клінічній педіатрії термін «фізичний розвиток» означає динамічний процес росту (збільшення довжини і маси тіла, розвиток

окремих частин тіла, тощо) і біологічного дозрівання дитини в різні періоди дитинства. Фізичний розвиток дитини залежить від взаємодії генетичних факторів та факторів навколишнього середовища (санітарно-гігієнічних умов, виховання і харчування, фізичного виховання, режиму дня та ін.) та є досить чутливим показником, який легко змінюється під дією різноманітних чинників [3]. На зріст дитини впливають: повноцінне харчування, інтенсивність роботи м'язової системи, наявність статичних навантажень, сон, хронічні захворювання. При недостатності білкового компоненту та кальцію спостерігається значне зниження довжини та маси тіла, щільність кістки [4,5,6,7,8,9]. Деякі батьки, готуючи дітей до школи, недооцінюють важливість фізичного компоненту у процесі розвитку дитини, помилково вважаючи фізичні вправи та рухливі ігри другорядними заняттями [10,11]. Згідно з даними [12] добові об'єми рухів дітей (ходьба, біг) повинні складати в енергетичних одиницях 78,8%, а доля сидіння і стояння – лише 21,2%. Однак, дошкільнята значну частину часу (від 2 до 6 год) проводять в статичному положенні, займаючись сенсорною та інформаційно-пізнавальною роботою у дошкільних закладах, а також вдома за комп'ютером/планшетом та перед телевізором. Це негативно позначається на стані хребта і призводить до його викривлення [2,13]. Згідно з даними Міністерства охорони

здоров'я хвороби опорно-рухового апарату (ОРА) у дітей віком 0-6 років входять у десятку найпоширеніших хвороб. Також встановлено, що у структурі поширеності хвороб дітей 7-14 років хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини займають п'яте місце, то у підлітковому віці уже третє [1]. Тому, важливо діагностувати захворювання раніше, на етапі доклінічної стадії, щоб попередити розвиток хвороби та її ускладнення, або, коли ще можливі зворотні процеси у розвитку хвороби. При несвоєчасному виявленні та невідповідному лікуванні початкові стадії захворювання та функціональні розлади ОРА швидко переходять у фіксовані форми, спричиняючи вертеброгенні захворювання та негативно впливають на розвиток дитини та якість життя [2,14]. Варто зазначити, що оцінка ФР (зріст, маса тіла, ІМТ) не лише показує особливості та темп розвитку дитини, але є одним з діагностичних критеріїв для подальшого поглибленого обстеження дитини.

Мета дослідження

Оцінка фізичного розвитку дітей дошкільного віку з патологією опорно-рухового апарату.

Матеріал та методи дослідження

З метою аналізу та оцінки фізичного розвитку обстежено 357 дітей 3-6 років (183 хлопчики та 174 дівчинки). Обстежені діти відвідували дитячі дошкільні заклади м. Львова, на базі яких є спеціалізовані групи для дітей з порушеннями опорно-рухового апарату (ОРА). Дослідження проводили з дозволу батьків та дирекції дитячих садочків. Характер порушень ОРА оцінювали використовуючи витяги з протоколів діагностичних засідань Львівської міської психолого-медико-педагогічної консультації. Для оцінки фізичного розвитку (ФР) дітей використовували антропометричні показники (зріст тіла, маса тіла, ІМТ - індекс маси тіла). Вимірювання зросту тіла проводили у положенні дитини стоячи за допомогою вертикального ростоміра (м). Маса тіла визна-

чали шляхом зважування на медичних терезах (кг). Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою:

$$ІМТ = \text{маса тіла(кг)} / \text{довжина тіла (в метрах)}^2$$

Обстеження дітей проводили вранці до сніданку без верхнього одягу та взуття.

Результати дослідження опрацьовані статистично з використанням критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізувавши витяги з протоколів діагностичних засідань Львівської міської психолого-медико-педагогічної консультації було виявлено наступні захворювання опорно-рухового апарату: у 118 (33,05%) дітей – плоскостопість, у 110 (30,81%) дітей – порушення постави (ПП) та у 129 (36,14%) дітей виявлено поєднану патологію ОРА, що включає деформацію грудної клітки та Х- або О-подібні деформації нижніх кінцівок. Аналіз розподілу дітей за віком виявив, що з патологією ОРА було: у віці 3-х років – 3,36% дітей; 4-х – 16,81%; 5-ти – 56,58% та 6-ти років – 23,25% дітей.

За результатами дослідження встановлено, що від 3-х до 6-ти років (табл. 1) у дітей спостерігається поступове збільшення маси тіла в середньому від 14,04±0,41кг до 19,39±0,27 кг ($p<0,05$). Така ж тенденція зберігається у групі дівчат (від 13,77±0,48 кг до 18,90±0,24 кг; ($p<0,05$)) та хлопців (від 14,32±0,69 кг до 19,93±0,50 кг; ($p<0,05$)). Найбільше зростання маси тіла у дівчат відбулося в період з 3 до 4 років, в середньому на 2,43 кг, тоді, як у хлопців лише на 1,49 кг. Однак, у хлопців збільшення маси тіла було вищим у віці 4-5 та 5-6 років (в середньому на 2,0 кг та 2,13 кг відповідно), тоді як у дівчат лише в середньому на 1,1 кг та 1,6 кг відповідно. Встановлено, що хлопчики у всіх вікових групах важили в середньому дещо більше, ніж дівчата. Винятком є середня вага дівчат у 4-и роки (16,20±0,22) по відношенню до середньої ваги хлопців цього ж віку (15,81±0,25).

Таблиця 1
Середні показники маси тіла, зросту та ІМТ дітей 3-6 років при патології опорно-рухового апарату

Вік, років	Маса тіла, (кг)			Зріст, (м)			ІМТ		
	хлопці	дівчата	діти	хлопці	дівчата	діти	хлопці	дівчата	діти
3	14,32±0,69	13,77±0,48	14,04±0,41	0,97±0,02	0,99±0,02	0,98±0,01	15,22±0,16	14,19±0,54	14,70±0,31
4	15,81±0,25	16,20±0,22	15,97±0,17	1,03±0,01	1,04±0,01	1,04±0,004	14,91±0,23	14,86±0,22	14,89±0,16
5	17,80±0,20	17,30±0,21	17,56±0,15	1,10±0,004	1,10±0,01	1,10±0,003	14,61±0,17	14,38±0,15	14,50±0,11
6	19,93±0,50	18,90±0,24	19,39±0,27	1,15±0,006	1,15±0,01	1,15±0,004	14,96±0,29	14,36±0,11	14,64±0,15
Коеф. корел. з віком, r (p)	+0,50p<0,05	+0,51p<0,05	+0,50p<0,05	+0,72p<0,05	+0,65p<0,05	+0,69p<0,05	-0,07p>0,05	-0,12p>0,05	-0,09p>0,05

Примітка: Значущість різниці між показниками хлопців та дівчат: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

Між віком обстежених дітей та їх середніми показниками маси тіла були встановлені прямі статистично значущі ($p<0,05$) кореляційні зв'язки середньої сили (+0,50 у хлопців, +0,51 у дівчат та +0,50 у групі всіх дітей; $p<0,05$).

Також проаналізовано значення найбільшої та найменшої маси тіла дітей у кожній віковій групі (рис. 1). В результаті виявлено різні темпи

збільшення маси тіла у дітей 5-6 років. Так, серед хлопців у 6-ти річному віці різниця між максимальним (27,4 кг) та мінімальним (16,3 кг) значенням складає 11,1 кг. У групі дівчат 6-ти років така різниця – лише 6,2 кг, відповідно (max=22 кг; min=15,8 кг). У віці 5-ти років при порівнянні між максимальним та мінімальним значенням маси тіла дівчат та хлопців різниці не виявлено.

Проте, окремо серед дівчат та хлопців така різниця складає 11,1 кг та 10,4 кг відповідно, що свідчить про неоднорідність обстежених груп ді-

тей з патологією ОРА. Значної різниці у інших вікових групах заданими показниками не виявлено.

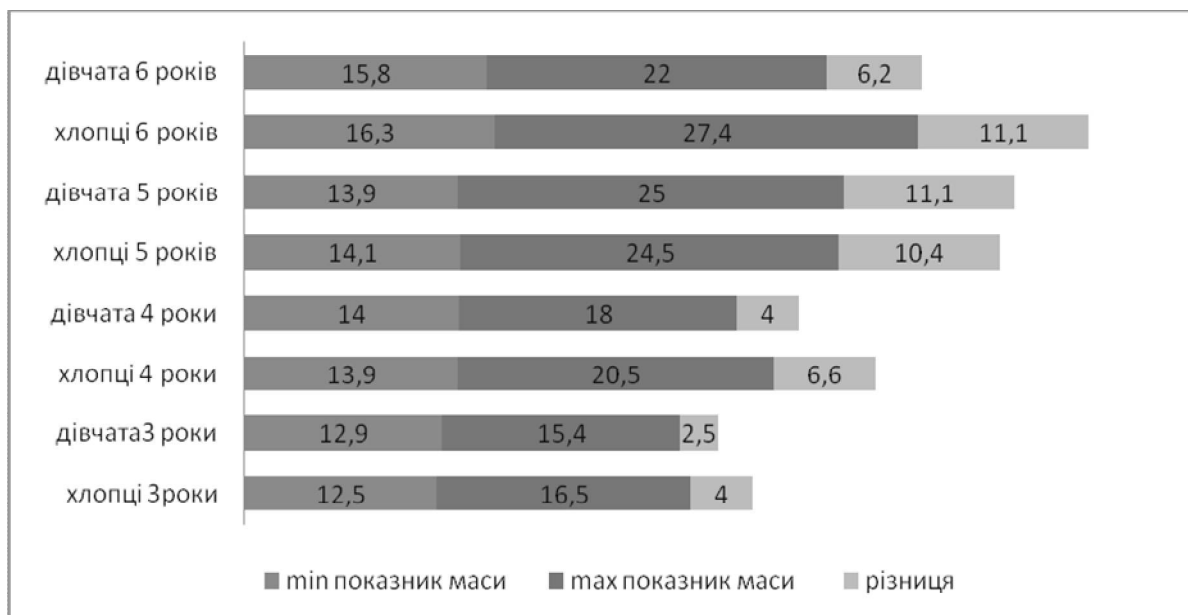


Рис. 1. Найбільші та найменші значення маси тіла дітей 3-6 років при патології опорно-рухового апарату (кг).

Аналізуючи параметри зросту дітей з патологією ОРА (табл. 1) виявлено поступове збільшення зросту дітей з 3-х до 6-ти років в середньому від $0,98 \pm 0,01$ м до $1,15 \pm 0,004$ м ($p < 0,05$). Оцінка зросту дітей за віком та статтю не виявила суттєвої різниці між значеннями, що свідчить про однорідність обстежених груп та однакові темпи росту дівчат та хлопців. Проведене дослідження виявило статистично значущі прямі сильні кореляційні зв'язки між віком обстежених дітей та їх середніми показниками зросту. Для

усіх дітей коефіцієнт кореляції Пірсона між віком і зростом становив $+0,69$ ($p < 0,05$), для хлопців – $+0,72$ ($p < 0,05$), а для дівчат – $+0,65$ ($p < 0,05$).

Оцінюючи мінімальні та максимальні значення зросту дітей у кожній віковій групі ми не виявили різниці між дівчатами та хлопцями одного віку (рис. 2). Проте, окремо у дівчат та окремо у хлопців в межах однієї вікової групи виявили суттєву різницю у зрості, яка свідчить про різні темпи фізичного розвитку дітей однієї статі. Найбільшою виявилася різниця у 5-ти річних дівчат та хлопців (0,19 м та 0,22 м відповідно).

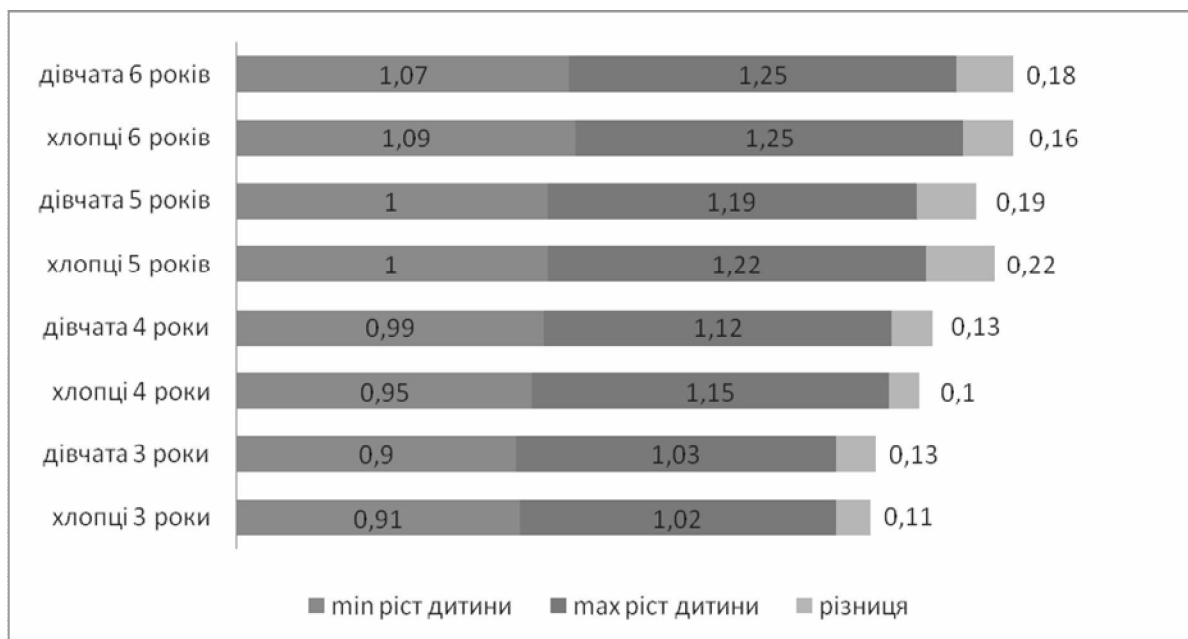


Рис. 2. Найбільші та найменші значення зросту дітей 3-6 років при патології опорно-рухового апарату (м).

Подальшим дослідженням було визначення індексу маси тіла (ІМТ) - величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси тіла та її зросту, й тим самим, непрямо оцінити, чи є маса недостатньою, нормальною чи надмірною. Аналізуючи результати обрахунку між віком обстежених дітей та їх середніми показниками індексу маси тіла статистично значущих кореляційних зв'язків виявлено не було (табл. 1). Найвищі показники індексу маси тіла у всіх дітей та окремо у дівчат, були зареєстровані у вікових групах 4 роки ($14,89 \pm 0,16$ у всіх дітей та $14,86 \pm 0,22$ у дівчат), а у хлопців – у віковій групі 3 роки ($15,22 \pm 0,16$). Найнижчі показники індексу маси тіла у всіх дітей та хлопців спостерігались у вікових групах 5 років (відповідно $14,50 \pm 0,11$ і $14,61 \pm 0,17$), а у дівчат – у віковій групі 6 років ($14,36 \pm 0,11$).

Як у всіх дітей в цілому, так і у дітей окремих вікових груп, були виявлені статистично значущі ($p < 0,05$) прямі кореляційні зв'язки середньої сили та сильні між масою тіла та зростом (табл. 2).

Показники кореляції Пірсона коливались у межах від $+0,42$ (вікові групи 4 і 5 років) до $0,71$ (вікова група 3 роки). Для усіх дітей показник кореляції між масою тіла та зростом дітей становив $+0,65$ ($p < 0,05$).

Дослідження зареєструвало у всіх дітей в цілому статистично значущі ($p < 0,05$) прямі кореляційні зв'язки середньої сили між масою тіла та індексом маси тіла ($r = +0,60$), а також від'ємні слабкі кореляційні зв'язки між зростом та індексом маси тіла ($r = -0,21$).

У всіх вікових групах дітей, за винятком дітей 3-х років, між показниками маси тіла та індексом маси тіла були виявлені статистично значущі ($p < 0,05$) прямі сильні кореляційні зв'язки ($r = +0,63$ у дітей 4-х років, $r = +0,72$ у дітей 5-ти років та $r = +0,85$ у дітей 6-ти років).

Статистично значущі ($p < 0,05$) від'ємні кореляційні зв'язки середньої сили між зростом та індексом маси тіла були виявлені у вікових групах 4 роки ($r = -0,44$) та 5 років ($r = -0,33$).

Таблиця 2
Кореляція між показниками маси тіла, зросту та ІМТ у дітей різних вікових груп (коефіцієнт кореляції Пірсона)

	маса тіла (кг)	ріст (см)	ІМТ (%)
3 роки			
маса тіла (кг)	X	0,71 ($p < 0,05$)	-0,38 ($p > 0,05$)
Ріст (см)	0,71 ($p < 0,05$)	X	-0,37 ($p > 0,05$)
4 роки			
маса тіла (кг)	X	0,42 ($p < 0,05$)	0,63 ($p < 0,05$)
ріст (см)	0,42 ($p < 0,05$)	X	-0,44 ($p < 0,05$)
5 років			
маса тіла (кг)	X	0,42 ($p < 0,05$)	0,72 ($p < 0,05$)
Ріст (см)	0,42 ($p < 0,05$)	X	-0,33 ($p < 0,05$)
6 років			
маса тіла (кг)	X	0,68 ($p < 0,05$)	0,85 ($p < 0,05$)
ріст (см)	0,68 ($p < 0,05$)	X	0,19 ($p > 0,05$)
Разом			
маса тіла (кг)	X	0,65 ($p < 0,05$)	0,60 ($p < 0,05$)
ріст (см)	0,65 ($p < 0,05$)	X	-0,21 ($p < 0,05$)

Таблиця 3
Середні показники маси тіла дітей залежно від наявності у них різних видів патології опорно-рухового апарату, (у кг)

Вік, роки	Плоскостопість	Порушення постави	Поєднані хвороби
Хлопці			
3	-	-	$14,32 \pm 0,69$
4	$15,56 \pm 0,48$	$15,51 \pm 0,25$	$16,14 \pm 0,47$
5	$17,34 \pm 0,34$	$18,71 \pm 0,46$	$17,50 \pm 0,25$
6	$19,63 \pm 0,73$	$20,66 \pm 0,87$	$19,48 \pm 1,13$
Разом	$17,82 \pm 0,34$	$18,42 \pm 0,40$	$17,21 \pm 0,28^*$
Дівчата			
3	-	-	$13,77 \pm 0,48$
4	$16,69 \pm 0,17^\dagger$	$16,06 \pm 0,36$	$15,75 \pm 0,56$
5	$17,73 \pm 0,42$	$17,37 \pm 0,27$	$16,80 \pm 0,32^\dagger$
6	$19,01 \pm 0,39$	$18,51 \pm 0,38^\dagger$	$19,38 \pm 0,47$
Разом	$17,96 \pm 0,28$	$17,49 \pm 0,22$	$16,76 \pm 0,30^{**}$
Діти			
3	-	-	$14,04 \pm 0,41$
4	$16,24 \pm 0,25$	$15,73 \pm 0,21$	$16,02 \pm 0,36$
5	$17,55 \pm 0,27$	$18,05 \pm 0,28$	$17,18 \pm 0,20$
6	$19,29 \pm 0,39$	$19,47 \pm 0,48$	$19,43 \pm 0,62$
Разом	$17,90 \pm 0,22$	$17,96 \pm 0,23$	$17,01 \pm 0,21^{**}$

Примітки: Значущість різниці між показниками маси тіла: 1. хлопців/дівчат/дітей обох статей даної вікової групи при одночасному порівнянні трьох видів патології опорно-рухового апарату: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$;
2. хлопців та дівчат даної вікової групи за окремими видами патології опорно-рухового апарату: † - $p < 0,05$, ‡ - $p < 0,01$, ‡‡ - $p < 0,001$.

Одночасне порівняння середніх показників маси тіла як усіх дівчат, так і хлопців, залежно від характеру патології ОРА (табл. 3) виявило статистично значущі ($p < 0,05$) різниці між ними. Серед усіх дівчат найвищі показники маси тіла ($17,96 \pm 0,28$ кг) були зареєстровані у дівчат з плоскостопістю, найнижчі – у дівчат, які мали поєднані хвороби опорно-рухового апарату ($16,76 \pm 0,30$ кг). Серед усіх хлопців найвищі показники маси тіла ($18,42 \pm 0,40$ кг) були зареєстровані у хлопців при порушенні постави, найнижчі – у хлопців, які мали поєднані хвороби опор-

но-рухового апарату ($17,21 \pm 0,28$ кг). У дітей обох статей усіх вікових груп найвищі показники маси тіла ($17,96 \pm 0,23$ кг) були встановлені у дітей, які страждали на порушення постави, найнижчі – у дітей, які мали поєднані хвороби опорно-рухового апарату ($17,01 \pm 0,21$ кг). Маса тіла дітей обох статей, у яких була виявлена плоскостопість, знаходилась на рівні $17,90 \pm 0,22$ кг. Різниця між усіма трьома показниками була статистично значущою ($p < 0,01$).

Таблиця 4
Середні показники зросту дітей 3-6 років обох статей залежно від наявності у них різних видів патології опорно-рухового апарату

Вік, роки	Плоскостопість	Порушення постави	Поєднані хвороби
Хлопці			
3	-	-	$0,97 \pm 0,02$
4	$1,02 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,01$	$1,04 \pm 0,01$
5	$1,10 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,01$	$1,10 \pm 0,01$
6	$1,15 \pm 0,01$	$1,17 \pm 0,01$	$1,14 \pm 0,01^*$
Разом	$1,10 \pm 0,01$	$1,11 \pm 0,01$	$1,08 \pm 0,01^*$
Дівчата			
3	-	-	$0,97 \pm 0,02$
4	$1,06 \pm 0,01$	$1,04 \pm 0,01$	$1,04 \pm 0,01$
5	$1,11 \pm 0,01$	$1,10 \pm 0,01$	$1,09 \pm 0,01$
6	$1,15 \pm 0,01$	$1,15 \pm 0,01$	$1,14 \pm 0,01$
Разом	$1,11 \pm 0,01$	$1,10 \pm 0,01$	$1,08 \pm 0,01^*$
Діти			
3	-	-	$0,98 \pm 0,01$
4	$1,04 \pm 0,01$	$1,03 \pm 0,01$	$1,04 \pm 0,01$
5	$1,10 \pm 0,01$	$1,11 \pm 0,01$	$1,09 \pm 0,01$
6	$1,15 \pm 0,01$	$1,16 \pm 0,01$	$1,14 \pm 0,01$
Разом	$1,11 \pm 0,01$	$1,10 \pm 0,01$	$1,08 \pm 0,01^{**}$

Примітка: Значущість різниці між показниками зросту хлопців/дівчат/дітей обох статей даної вікової групи при одночасному порівнянні трьох видів патології опорно-рухового апарату: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таблиця 5
Середні показники індексу маси тіла дітей 3-6 років залежно від наявності у них різних видів патології опорно-рухового апарату

Вік, роки	Плоскостопість	Порушення постави	Поєднані хвороби
Хлопці			
3	-	-	$15,22 \pm 0,16$
4	$14,96 \pm 0,18$	$14,84 \pm 0,27$	$14,95 \pm 0,46$
5	$14,43 \pm 0,31$	$15,01 \pm 0,34$	$14,47 \pm 0,25$
6	$14,94 \pm 0,48$	$15,01 \pm 0,49$	$14,93 \pm 0,62$
Разом	$14,64 \pm 0,23$	$14,97 \pm 0,22$	$14,70 \pm 0,19$
Дівчата			
3	-	-	$14,19 \pm 0,54$
4	$14,95 \pm 0,43$	$14,94 \pm 0,30$	$14,64 \pm 0,46$
5	$14,47 \pm 0,30$	$14,42 \pm 0,17$	$14,25 \pm 0,26$
6	$14,32 \pm 0,11$	$14,10 \pm 0,16$	$14,91 \pm 0,33^*$
Разом	$14,49 \pm 0,18$	$14,41 \pm 0,12$	$14,40 \pm 0,18$
Діти			
3	-	-	$14,70 \pm 0,31$
4	$14,95 \pm 0,26$	$14,88 \pm 0,02$	$14,86 \pm 0,35$
5	$14,45 \pm 0,21$	$14,72 \pm 0,19$	$14,37 \pm 0,18$
6	$14,60 \pm 0,23$	$14,51 \pm 0,25$	$14,92 \pm 0,35$
Разом	$14,56 \pm 0,14$	$14,70 \pm 0,13$	$14,57 \pm 0,14$

Примітка: Значущість різниці між показниками індексу маси тіла хлопців/дівчат/дітей обох статей даної вікової групи при одночасному порівнянні трьох видів патології опорно-рухового апарату: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Попарне порівняння середніх значень маси тіла хлопців та дівчат, як окремих вікових груп, так і усіх хлопців і дівчат, при окремих видах патології опорно-рухового апарату встановило статистично значущі різниці тільки між середні-

ми показниками маси тіла: діти віком 4 роки, які страждали на плоскостопість ($15,56 \pm 0,48$ кг у хлопців проти $16,69 \pm 0,17$ кг у дівчат, $p < 0,05$); дітей віком 5 років, у яких діагностувались поєднані хвороби (відповідно $17,50 \pm 0,25$ кг проти

16,80±0,32 кг, $p<0,05$) та дітей віком 6 років, які страждали на порушення постави (відповідно 20,66±0,87 кг проти 18,51±0,38 кг, $p<0,05$).

Одночасне порівняння середніх значень зросту усіх дівчат та хлопців, залежно від наявності у них виду патології (табл. 4) виявило статистично значущі ($p<0,05$) різниці між ними. Серед усіх дівчат найвищий зріст (1,11±0,01 м) мали дівчата, які страждали на плоскостопість, найнижчий – дівчата з поєднаними хворобами опорно-рухового апарату (1,08±0,01 м). Серед усіх хлопців найвищими (1,11±0,01 м) були хлопці, у яких діагностувались порушення постави, найнижчими – хлопці з поєднаними хворобами опорно-рухового апарату (1,08±0,01 м).

У дітей обох статей усіх вікових груп найвищі показники зросту (1,11±0,01 м) були встановлені у дітей з плоскостопією, найнижчі – у дітей, які мали поєднані хвороби опорно-рухового апарату (1,08±0,01 м). Різниця між показниками була статистично значущою ($p<0,01$). Попарне порівняння середніх значень зросту хлопців та дівчат, як окремих вікових груп, так і усіх хлопців і дівчат, при окремих видах патології опорно-рухового апарату статистично значущих різниць не виявило.

Одночасне порівняння середніх показників індексу маси тіла усіх дівчат, так і усіх хлопців, залежно від наявності у них плоскостопості, порушення постави, поєднаних хвороб (табл. 5) статистично значущих різниць між ними не виявило. У дітей обох статей усіх вікових груп статистично значущих різниць між показниками індексу маси тіла також не було встановлено. Статистично значуща ($p<0,05$) різниця між усіма трьома середніми показниками індексу маси тіла реєструвалась тільки у шестирічних дівчат. Найвищі значення індексу маси тіла (14,91±0,33) були встановлені у дівчат, які мали поєднані хвороби опорно-рухового апарату, найнижчі – у дівчат, які страждали на порушення постави (14,10±0,16).

Попарне порівняння середніх показників зросту хлопців та дівчат, як окремих вікових груп, так і усіх хлопців і дівчат, при окремих видах патології опорно-рухового апарату статистично значущих різниць не виявило.

Висновки

та перспективи подальших досліджень

Таким чином, проведене дослідження показало, що маса тіла хлопчиків з патологією ОРА у всіх вікових групах (окрім 4-х річних), в середньому, була дещо вищою, ніж дівчат.

Загалом оцінка зросту дітей з патологією ОРА не виявила суттєвої різниці між значеннями. Однак, встановлено різницю між мінімальними та максимальними значеннями зросту окремо серед дівчат та хлопців усіх вікових груп, що свідчить про різні темпи фізичного розвитку дітей одного віку.

Аналіз маси тіла дітей залежно від виду па-

тології ОРА виявив, що серед дівчат найвищі показники маси тіла (17,96±0,28 кг) були зареєстровані у дівчат з плоскостопією, а серед хлопців (18,53±0,41 кг) – при порушенні постави. Найнижчу масу тіла виявили у дівчат та хлопців, які мали поєднані хвороби опорно-рухового апарату (16,76±0,30 кг; 17,17±0,28 кг відповідно).

Оцінка зросту дітей залежно від виду патології показала, що найнижчими (1,08±0,01 м) є дівчата та хлопці з поєднаними хворобами опорно-рухового апарату. Найвищий зріст (1,11±0,01 м) мали дівчата з плоскостопією та хлопці з порушенням постави.

Отже, для процесу росту та розвитку дитини притаманні значні індивідуальні коливання, які залежать від віку та статі, через що діти одного хронологічного віку і статі не є однорідною групою. Тому нерівномірний процес розвитку дитини спонукає до подальшого вивчення усіх факторів, що впливають на фізичний стан дитини.

Література

1. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за редакцією Шафранського В.В. ; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ, 2016. – 452 с.
2. Система прфілактико-оздоровчих заходів з підготовки дітей старшого дошкільного віку до навчання у загальноосвітніх навчальних закладах: метод. Рекомендації / укл. : Н.С. Полька, І.О. Калиниченко, С.В. Гозак [та ін.]. – Київ, 2013. – 52 с.
3. Пропедевтична педіатрія: підручник для студ. вищ. мед.навч. закладів / [В.Г. Майданник, В.Г. Бурлай, О.Г. Гнатейко та ін.]; за ред. проф. В.Г. Майданника. – Вінниця : Нова Книга, 2012. – 880 с.
4. Коленко І.О. Фізичний розвиток та структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей препубертатного та пубертатного віку, які проживають в регіонах з підвищеним вмістом фтору у питній воді : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 «Педіатрія» / І.О. Коленко. – Київ, 2008. – 20 с.
5. Поворознюк В.В. Стан фактичного харчування, фізичний розвиток та формування піка кісткової маси у дітей та підлітків, які мешкають у великому промисловому центрі / В.В. Поворознюк, Г.М. Даниленко, А.Б. Віленський [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 3. – С. 44-49.
6. Кожевникова Е.Н. Значение кальция в питании детей / Е.Н. Кожевникова, С.В. Николаева // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 95-98.
7. Казюкова Т.В. Возможности диетической коррекции дефицита микронутриентов у детей раннего возраста / Т.В. Казюкова, Т.Н. Сорвачева, Е.В. Тулупова, Е.А. Пырьева // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 77-81.
8. Няньковський С.Л. Стан здоров'я школярів в Україні / С.Л. Няньковський, М.С. Яцула, М.І. Чикайло, І.В. Пасечник // Здоров'я ребенка. – 2012. – № 5 (40). – С. 109-114.
9. Сміян І.С. Остеодифіцитні стани у практиці педіатра / І.С. Сміян, С.І. Сміян // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10 (26). – С. 54-56.
10. Шадрин О.Г. Рациональное питание и состояние костной ткани и зубов первоклассников: проблемы и пути улучшения / О.Г. Шадрин, Е.А. Белуха, Е.С. Шутова [и др.] // Дитячий лікар. – 2012. – № 3-4 (16-17). – С. 47-50.
11. Харіна Д.Л. Визначення рівня фізичного розвитку дітей старшого дошкільного віку / Д.Л. Харіна // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту. – 2013. – № 10 – С. 83-86.
12. Рещіков В.А. Стан здоров'я дітей дошкільного віку в промисловому регіоні та шляхи його поліпшення : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 «Педіатрія» / В.А. Рещіков – Харків, 2007. – 21 с.
13. Впровадження програми профілактики і корекції порушень опорно-рухового апарату «Красива постава» в навчальний процес закладів дошкільної та середньої освіти: метод. рекомендації / укл. : Н.С. Полька, С.В. Гозак, О.Т. Елізарова [та ін.]. – Київ, 2012. – 36 с.
14. Середя Л. Порушення функції опорно-рухового апарату в дітей дошкільного віку як сучасна проблема / Л. Середя, Ю. Лянной // Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві: зб. наук. пр. – 2013. – № 1 (21). – С. 306-310.

Реферат

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПАТОЛОГИЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Боднарук Н.И., Олексюк А.Б., Лысак Т.Ю.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, физическое развитие, патология опорно-двигательного аппарата.

Дошкольный возраст - это важный период в развитии ребенка, когда происходят интенсивные процессы роста и развития организма. Уровень физического развития является одним из важных показателей состояния здоровья. Состояние физического развития зависит от взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды и является чувствительным показателем, который может изменяться под действием различных факторов. Для изучения состояния физического развития детей дошкольного возраста с патологией опорно-двигательного аппарата (ОДА) обследовано 357 детей 3-6 лет (183 мальчика и 174 девочки). Обследованные дети посещали детские дошкольные учреждения г. Львова, на базе которых имеются специализированные группы для детей с нарушениями ОДА. Для оценки физического развития (ФР) детей использовали антропометрические показатели (рост тела, масса тела, ИМТ - индекс массы тела). Таким образом, проведенное исследование показало, что масса тела мальчиков с патологией ОДА во всех возрастных группах (кроме 4-х летних), в среднем, была несколько выше, чем девочек. Анализ массы тела детей в зависимости от вида патологии ОДА обнаружил, что среди девочек самые высокие показатели массы тела ($17,96 \pm 0,28$ кг) были зарегистрированы у девочек с плоскостопием, а среди мальчиков ($18,53 \pm 0,41$ кг) - при нарушении осанки. Меньше весили девочки и мальчики, которые имели сочетанные болезни опорно-двигательного аппарата ($16,76 \pm 0,30$ кг $17,17 \pm 0,28$ кг соответственно). В общем, оценка роста детей с патологией ОДА свидетельствует о различных темпах физического развития детей одного возраста. Оценка роста детей в зависимости от вида патологии показала, что самый низкий рост ($1,08 \pm 0,01$ м) имели девочки и мальчики с сочетанными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Самый высокий рост ($1,11 \pm 0,01$ м) - девочки с плоскостопием и мальчики с нарушением осанки. Итак, для процесса роста и развития ребенка присущи значительные индивидуальные колебания, которые зависят от возраста и пола, а поэтому дети одного хронологического возраста и пола не являются однородной группой. Неравномерный процесс развития ребенка побуждает к дальнейшему изучению всех факторов, влияющих на физическое состояние ребенка.

Summary

ASSESSMENT OF PHYSICAL FITNESS IN PRESCHOOL CHILDREN WITH MUSCULOSKELETAL DISORDERS

Bodnaruk N. I., Oleksyuk O.B., Lysak T.Yu.

Key words: preschool children, physical fitness, disorders of the musculoskeletal system.

The preschool age is known as an important period in the life of the child characterized by intensive processes of physical and mental development. The level of physical fitness is one of the important indicators of the child health. The state of physical development depends on the interaction of genetic factors and environmental factors and at the same time it is a sensitive indicator, which can alter under the influence of various factors. 357 preschool aged from 3-6 years (183 boys and 174 girls) with disorders of musculoskeletal system (MSS) were enrolled in the study to assess their physical fitness. The children attended preschool settings of Lviv where there were specialized groups for children with MSS disorders. The anthropometric indicators (height, weight, body mass index) were used to assess the physical fitness of the children. The study showed that body weight of the boys in all age groups (except 4-years-old) on average was slightly higher than that in the girls. The analysis of body weight in children depending on the type of MSS pathology demonstrated that among the girls the highest values of body weight (17.96 ± 0.28 kg) were revealed in those with flat-footedness, while among the boys (18.53 ± 0.41 kg) in those with posture disorders.

The girls and boys who had concomitant MSS diseases weighed less, 16.76 ± 0.30 kg; 17.17 ± 0.28 kg, respectively. The estimation of height of children with MSS disorders points out different rates of physical development of children the same age. The estimation of children's height, depending on the type of pathology showed that the lowest (1.08 ± 0.01 m) was identified in the girls and boys with concomitant diseases of the musculoskeletal system. The greatest height (1.11 ± 0.01 m) was registered in the girls with flat-footedness and in the boys with posture disorders. Thus, the growth and development of the child is characterized by large individual variations that depend on age and sex, therefore children of the same age and sex are not a homogeneous group. Therefore, the uneven process of development of the child induces further studies of factors influencing on the physical state of the child.

УДК 616.12-008.331.1-092:616-056.52:577.128.8:547.857

Божко В.В., Снігурська І.О., Милославський Д.К., Старченко Т.Г., Мисниченко О.В.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОРУШЕННЯМИ ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ, ПОЧАТКОВИМИ ПОРУШЕННЯМИ ВУГЛЕВОДНОГО І ПУРИНОВОГО ОБМІНІВ ТА АКТИВНІСТЮ ФАКТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Було обстежено 91 хворого на есенціальну артеріальну гіпертензію – основна група та 12 практично здорових осіб – група контролю. Об'єм обстеження: загальноклінічні та антропометричні методи, визначення в крові рівнів ліпідів, глюкози (натще і після навантаження глюкозою), інсуліну (з визначенням індексу НОМА), сечової кислоти, високочутливого С-реактивного протеїну. Встановлено, що поєднання артеріальної гіпертензії з абдомінальним ожирінням призводить до суттєвих порушень стану ліпідного обміну (достовірного підвищення атерогенних фракцій ліпідів), вуглеводного обміну (підвищення глікемії натще) і активації процесів запалення (достовірного підвищення рівню С-реактивного протеїну). При асоціації артеріальної гіпертензії з абдомінальним ожирінням та гіперурикемією відмічалось підвищення резистентності до інсуліну, що може бути додатковим фактором, який обумовлює несприятливу роль початкових порушень пуринового обміну в прогресуванні артеріальної гіпертензії і серцево-судинного ризику у цих хворих.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, ліпідний метаболізм, вуглеводний і пуриновий обміни, фактори запалення.

Роботу виконано в рамках наукової теми відділу артеріальної гіпертонії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків) «Розробити способи диференційованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію дуже високого ризику з ожирінням і порушеннями вуглеводного та пуринового обміну», № держ. реєстрації 0114U001168

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найпоширенішою патологією серцево-судинної системи в Україні [6,7,9]. Показано, що високий ризик ускладнень виявляється, в першу чергу, у хворих на АГ, що перебігає з такими метаболічними порушеннями, як абдомінальне ожиріння (АО) та порушення вуглеводного обміну (ВО), особливо з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу [2,3]. Але велику проблему складають не тільки виражені ступені АО та явний ЦД 2 типу, а й субклінічні початкові порушення ВО - гіперглікемія натще (ГГН) та порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Ціла низка робіт свідчать про важливу роль саме початкових субклінічних порушень ВО в прогресуванні АГ і її ускладнень [1,8]. Іншим дуже важливим комплексом метаболічних порушень, які асоціюються і з АГ, і з АО, і з порушеннями ВО є порушення пуринового обміну (ПО). В останні роки знову підвищується інтерес до вивчення ролі порушень ПО в розвитку і прогресуванні уражень серцево-судинної системи. Результати ряду досліджень вказують на те, що гіперурикемія (ГУЕ) у цих категорій хворих може бути суттєвим незалежним предиктором підвищення ризику виникнення кардіоваскулярних подій, в тому числі і фатальних, та загальної смертності [5,10,12]. Доведено, що підвищення рівнів сечової кислоти (СК) в крові призводить до активації оксидативного стресу та підвищення запальних процесів, що, в свою чергу, ініціює ушкодження ендотелію судин, порушує тромбобітарний гемостаз та стимулює процеси атерогенезу [1,4]. В літературі активно обговорюються взаємовідносини різних чинників та ланцюгів метаболічного синдрому, який об'єднує і АГ, і АО, і порушення вуглеводного та ліпідного обміну [4,5].

Мета дослідження

У зв'язку з викладеним вище, метою даної роботи стало вивчення взаємозв'язків між характером дисліпідемії, показниками вуглеводного та пуринового обміну і рівнем факторів запалення у хворих на АГ з АО.

Матеріали і методи дослідження

В умовах спеціалізованого відділення гіпертензії та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» було обстежено 91 хворого на есенціальну АГ (71 чоловік і 20 жінок) віком від 36 до 69 років. Діагностику АГ і оцінку сумарного ризику ускладнень у хворих було проведено за критеріями Рекомендацій Асоціації кардіологів України з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2011 р.), Рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2013 р.) з урахуванням класифікації ступеню АГ (класифікація АГ за рівнем АТ), стадії АГ (класифікація АГ за ураженням органів-мішеней) та ризику АГ (стратифікація ризику для оцінки прогнозу АГ) [6,9].

В залежності від ступеня підвищення АТ у 41% хворих була діагностовано 2 ступінь АГ, у 59 % хворих - 3 ступінь АГ. У 70 хворих (78%) було діагностовано АО: I ступеня у 52 хворих (74 %), II ступеня - у 18 хворих (26 %). У 23 хворих (25 %) виявлялась стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС) у вигляді стабільної стенокардії напружених I-II функціональних класів. Серед обстежених хворих у 45 (49 %) було діагностовано серцеву недостатність (СН) I стадії зі збереженою фракцією викиду (I і II функціональних класів за NYHA).

Контрольну групу складали 12 практично здорових осіб у віці від 31 до 40 років.

Для визначення наявності ожиріння, його ступеню та типу розподілу жирової тканини проводились антропометричні виміри – визначали індекс маси тіла (за формулою Кетле), об'єми талії (ОТ) та стегон. Абдомінальний тип ожиріння діагностували при ОТ у чоловіків більш ніж 102 см, та у жінок – більш ніж 88 см.

Для визначення біохімічних показників - вмісту в сироватці крові креатиніну, сечовини, глюкози натще та після проведення перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) використовували автоматичний біохімічний аналізатор - фотометр загального призначення «Humalyzer2000» (Німеччина). Стан ПО оцінювали за рівнями сечової кислоти (СК) в сироватці крові, які визначали за допомогою наборів «Cormay» (Польща). Гіперурикемію (ГУЕ) діагностували за рівнями СК більшими за 360 мкмоль/л за рекомендаціями Європейської ліги по боротьбі з ревматизмом EULAR (evidence based recommendations, 2006) критеріями [13]. Стан ліпідного обміну оцінювали за параметрами розгорнутого ліпідного спектра. Вміст загального холестерину (ЗХС) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали ферментативним методом (за допомогою імуноферментного аналізатора «Humareader № 2106-1709», Німеччина). Вміст ХС ЛПВЩ досліджували тим же методом після преципітації інших класів ліпопротеїнів.

Стан ВО оцінювали у хворих за рівнем глюкози крові та інсуліну натще і в умовах перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ). Глюкозу крові (зразки венозної крові) визначали фотометричним методом (автоматичний біохімічний аналізатор - фотометр загального призначення «Humalyzer-2000», Німеччина). Визначення рівнів інсуліну в крові проводилось методом імуноферментного аналізу (напівавтоматичний імуноферментний мікропланшетний аналізатор ImmunoChem-2100, США) за допомогою стандартних наборів, фірми DRG, Німеччина. Коефіцієнти інсулінорезистентності розраховували за допомогою алгоритму HOMA (Homeostatic Model Assessment). Вміст С-реактивного протеїну визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних планшетів ELISA, фірми «DRG» (Німеччина).

Для статистичної обробки результатів вико-

ристовували комп'ютерну програму SPSS 21 для Windows XP. Використовували методи описувальної статистики, U-критерій Манна-Уїтні, кореляційний аналіз (r) Спірмена, метод логістичної регресії. Перевірка на нормальність проводилась по критерієм згоди Колмогорова-Смірнова. В роботі основні дані представлені у вигляді медіани і інтерквартильного інтервалу (Me [25%; 75%]). Величина довірчого інтервалу, який був прийнятий за статистично достовірний в даному дослідженні, 95% (рівень значимості $p=0,05$). Для перевірки нульової гіпотези при порівнянні груп використовували непараметричний критерій Уїлкоксона (для динаміки). Для порівняння різних груп використовували критерій Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед включених до аналізу обстежених нами 91 хворих на АГ були виявлені наступні метаболічні порушення: у 77 хворих (85%) виявлено ДЛП: у 37 хворих (48 %) – ізольована гіперхолестеринемія (ГХС), у 9 (12%) – ізольована гіпертригліцеридемія (ГТГ) і у 31 (40 %) – комбінована ДЛП. У 26 (29%) хворих були виявлені початкові порушення ВО у вигляді ГГН та/або ПТГ. Інсулінорезистентність (ІР) (індекс HOMA-2,77 і більше) виявлялась у 60 хворих (66 %). Серед обстежених хворих у 41 пацієнта (45%) виявлялась безсимптомна ГУЕ [13].

При аналізі показників ліпідного та вуглеводного метаболізму у хворих на АГ, в залежності від наявності АО, встановлено, що хворі на АГ з АО, у порівнянні з хворими на АГ без АО, характеризувалися достовірно більш високими показниками атерогенних фракцій ліпідів крові: загального холестерину (ЗХС), ($p<0,05$); тригліцеридів (ТГ), ($p<0,05$) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ), ($p<0,05$) на тлі зменшення рівнів холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), ($p<0,05$) (табл. 1). У хворих на АГ з АО спостерігалися деякі негативні зміни показників вуглеводного обміну у вигляді вірогідного підвищення рівню глюкози натще, в порівнянні з показниками хворих на АГ без АО ($p<0,05$), (табл. 1). Показники рівня СК крові достовірно не відрізнялись у хворих на АГ в залежності від наявності чи відсутності АО (табл. 1).

Таблиця 1
Показники ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну у хворих на АГ в залежності від наявності АО (Me (25%; 75%))

Показник	Групи обстежених	
	Хворі на АГ без АО (n=21)	Хворі на АГ з АО (n=70)
ЗХС, ммоль/л	5,29 (5,21; 6,33)	5,64 (4,92; 5,77)*
ТГ, ммоль/л	1,53 (1,27; 2,39)	1,93 (1,21; 2,22)*
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,28 (1,03; 1,30)	1,02 (1,00; 1,34)*
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,18 (3,08; 4,25)	3,64 (2,93; 3,84)*
Глюкоза натще, ммоль/л	4,84 (4,60; 5,40)	5,81 (4,79; 5,93)*
Глюкоза через 2 год після ПГТТ, ммоль/л	5,00 (3,85; 5,76)	4,41 (3,83; 5,90)
Інсулін, мкОд/мл	14,01 (9,95; 17,57)	15,15 (8,28; 23,91)
Індекс HOMA	3,12 (1,99; 3,94)	3,62 (2,00; 5,96)
СК, мкмоль/л	315 (290; 387)	350 (309; 390)

Примітка: * - $p<0,05$, де p - достовірність різниці між показниками в групі хворих на АГ з АО в порівнянні з групою хворих на АГ без АО.

Таблиця 2

Показники ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів у хворих на АГ в залежності від наявності ранніх порушень вуглеводного обміну (ГГН та/або ПТГ) (Ме (25%; 75%))

Показник	Групи обстежених	
	Хворі на АГ без ГГН та/або ПТГ (n=65)	Хворі на АГ з ГГН та/або ПТГ (n=21)
ЗХС, ммоль/л	5,33 (4,93; 5,69)	5,59 (4,89; 6,00)
ТГ, ммоль/л	1,50 (1,22; 2,07)	1,96 (1,14; 2,62)
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,20 (1,02; 1,35)	1,22 (1,11; 1,30)
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,36 (2,94; 3,70)	3,41 (2,65; 3,94)
Глюкоза натще, ммоль/л	4,90 (4,64; 5,21)	5,83 (5,66; 6,29)
Глюкоза через 2 год після ПГТТ, ммоль/л	4,22(3,80; 5,15)	6,06 (4,44; 7,39)*
Інсулін, мкМОд/мл	14,01 (8,86; 21,05)	19,91 (11,49; 32,07)
Індекс НОМА	3,00 (1,89; 4,60)	4,92 (2,80; 7,34)**
СК, мкмоль/л	340 (307; 390)	350 (292; 378)

Примітка: * - $p < 0,05$, ** - $p_1 < 0,01$ де p , p_1 - достовірність різниці між показниками в групі хворих на АГ з ГГН та/або ПТГ в порівнянні з групою хворих на АГ без ГГН та/або ПТГ.

Аналізуючи частоту зустрічаємості різних порушень ліпідного обміну встановлено, що в групі хворих на АГ з АО нормальні показники ліпідного обміну були у 17,3% хворих, ізольована гіпертригліцеридемія відмічалася у 8,5% хворих, комбінована дисліпідемія (ДЛП) – у 74,2% пацієнтів. В групі хворих на АГ без АО отримані наступні результати: нормальні показники ліпідного обміну мали 9,5% хворих, ізольована гіпертригліцеридемія була у 9,5% хворих і комбінована ДЛП – у 81,0% хворих. При аналізі частоти порушень вуглеводного обміну встановлено, що серед хворих на АГ з АО у 29% хворих мали місце порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія натще або порушення толерантності до глюкози вуглеводів). В групі хворих на АГ без АО нормальні показники вуглеводного обміну мали 76% хворих, а у 24% пацієнтів були порушення вуглеводного обміну. Стосовно порушень пуринового обміну, було встановлено, що в групі хворих на АГ з АО ГУЕ було виявлено у 45,7% хворих, а в групі хворих на АГ без АО - у 42,8% пацієнтів.

З метою виявлення впливу ранніх порушень вуглеводного обміну (ГГН та/або ПТГ) на показники ліпідного та пуринового обміну обстежені хворі на АГ були розподілені на 2 групи в залежності від наявності ГГН та/або ПТГ (табл. 2).

В результаті аналізу даних було встановлено, що хворі на АГ з ГГН та/або ПТГ відрізнялися від таких без порушень вуглеводного обміну лише

показниками вуглеводного обміну у вигляді достовірно вищих показників глікемії через 2 год після ПГТТ ($p < 0,05$) та індексу НОМА ($p < 0,01$) (табл. 2).

Достовірних різниць показників ліпідного обміну, рівнів СК у групах хворих на АГ з початковими порушеннями вуглеводного обміну та без них виявлено не було (табл. 2).

Вивчаючи вплив порушень ПО у вигляді ГУЕ на інші метаболічні показники у хворих на АГ, нами були виявлені наступні закономірності. Так у хворих на АГ з ГУЕ, в порівнянні з хворими на АГ без ГУЕ, було виявлено достовірно вищі показники інсулінемії, індексу НОМА ($p < 0,05$). Вірогідних різниць показників ліпідного обміну в групах хворих на АГ з ГУЕ та з нормальними показниками пуринового обміну отримано не було (табл. 3).

З метою вивчення стану активності процесів запалення у хворих на АГ з різноманітними метаболічними порушеннями нами визначалися рівні в крові високочутливого С-реактивного протеїну (СРП) (табл. 4).

В результаті проведеного аналізу результатів дослідження виявлено статистично достовірне підвищення рівня СРП в сироватці крові хворих на АГ з АО в порівнянні з показниками хворих на АГ без АО і з практично здорових осіб контрольної групи (табл. 4).

Таблиця 3

Показники ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів у хворих на АГ в залежності від наявності ГУЕ (Ме (25%; 75%))

Показник	Групи обстежених	
	Хворі на АГ без ГУЕ (n=50)	Хворі на АГ з ГУЕ (n=41)
ЗХС, ммоль/л	5,36 (4,94; 5,77)	5,41 (4,95; 5,92)
ТГ, ммоль/л	1,49 (1,16; 2,04)	1,87 (1,29; 2,45)
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,22 (1,12; 1,35)	1,15 (1,00; 1,32)
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,34 (3,09; 3,94)	3,44 (2,87; 3,89)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,21 (4,72; 5,63)	5,09 (4,70; 5,56)
Глюкоза через 2 год після ПГТТ, ммоль/л	4,65 (3,82; 5,76)	4,25 (3,84; 5,90)
Інсулін, мкМОд/мл	11,93 (8,07; 17,63)	18,64 (13,77; 26,73)*
Індекс НОМА	2,87 (1,92; 4,04)	4,59 (2,98; 6,36)*
СК, мкмоль/л	310 (258; 321)	390 (375; 458)**

Примітка: * - $p < 0,05$, ** - $p_1 < 0,0001$ де p ,

p_1 - достовірність різниці між показниками

в групі хворих на АГ з ГУЕ в порівнянні з групою хворих на АГ без ГУЕ.

Таблиця 4
Рівні СРП в крові хворих на АГ в залежності від наявності АО

Групи обстежених	Рівні СРП в сироватці крові (мг/л) Me (25%; 75%)
Контрольна група (n=12)	1,07 (0,46; 2,99)
Хворі на АГ без АО (n=21)	0,92 (0,74; 1,57)
Хворі на АГ з АО (n=70)	2,28 (1,58; 5,82) p<0,01; p ₁ <0,001

Примітки: p - достовірність різниці показників у хворих на АГ з АО в порівнянні з особами контрольної групи;
p₁ - достовірність різниці показників у хворих на АГ з АО в порівнянні з хворими на АГ без АО.

Таблиця 5
Рівні СРП в сироватці крові у хворих на АГ з АО і без АО в залежності від наявності початкових порушень вуглеводного обміну (ГГН та/або ПТГ)

Групи обстежених	Рівні СРП в сироватці крові (мг/л) Me (25%; 75%)
Контрольна група (n=12)	1,07 (0,46; 2,99)
Хворі на АГ з АО без ГГН та/або ПТГ (n=49)	1,91 (1,46; 3,76) p<0,05; p ₂ <0,001
Хворі на АГ з АО з ГГН та/або ПТГ (n=21)	4,57 (3,10; 8,61) p<0,001; p ₁ <0,01; p ₂ >0,05
Хворі на АГ без АО без ГГН та/або ПТГ (n=16)	0,86 (0,59; 1,42)
Хворі на АГ без АО з ГГН та/або ПТГ (n=5)	4,08 (1,93; 4,42) p<0,05; p ₁ <0,01

Примітки: p - достовірність різниці показників в порівнянні з особами контрольної групи;
p₁ - достовірність різниці показників в порівнянні з хворими без ГГН та/або ПТГ;
p₂ - достовірність різниці показників в групі хворих на АГ з АО в порівнянні з групами хворих на АГ без АО.

Встановлено достовірне підвищення рівнів СРП в крові хворих на АГ з ГГН та/або ПТГ в порівнянні з хворими з нормоглікемією як в групі хворих на АГ з АО, так і без АО (табл. 5).

При аналізі рівнів СРП у хворих в залежності від наявності інсулінорезистентності (ІР) було встановлено достовірні відмінності в групі хворих на АГ з АО – вищі рівні СРП у хворих без ІР (табл. 5). В групі хворих без АО відмінностей не

виявлено.

При аналізі змін рівнів СРП в крові у обстежених хворих залежно від наявності початкових субклінічних проявів порушень пуринового обміну - ГУЕ також встановлені достовірні відмінності. Так, у групі хворих з АО з ГУЕ та без ГУЕ рівні СРП в крові статистично достовірно перевищували рівні даного чинника в групі контролю, а також в порівнянні з хворими без АО (табл. 6).

Таблиця 6
Особливості змін рівнів СРП в сироватці крові у хворих на АГ з АО і без АО в залежності від наявності ГУЕ

Групи обстежених	Рівні СРП в сироватці крові (мг/л) Me (25%; 75%)
Контрольна група (n=12)	1,07 (0,46; 2,99)
Хворі на АГ з АО без ГУЕ (n=38)	2,51 (1,5; 4,63) p<0,05; p ₂ <0,05
Хворі на АГ з АО з ГУЕ (n=32)	2,2 (1,62; 6,78) p<0,01; p ₁ >0,05; p ₂ <0,001
Хворі на АГ без АО без ГУЕ (n=12)	0,86 (0,57; 1,57) p>0,05
Хворі на АГ без АО з ГУЕ (n=9)	1,36 (0,87; 2,90) p>0,05; p ₁ >0,05

Примітки: p - достовірність різниці показників в порівнянні з особами контрольної групи;
p₁ - достовірність різниці показників в порівнянні з хворими без ГУЕ;
p₂ - достовірність різниці показників в групі хворих на АГ з АО в порівнянні з групами хворих на АГ без АО.

Однак у хворих на АГ з АО з ГУЕ рівні СРП в крові достовірно не відрізнялись від таких з АО з нормоглікемією.

Аналіз кореляційних взаємовідношень встановив наступні кореляційні залежності: так в групі хворих на АГ з АО показник ЗХС позитивно корелював з показником ХЛПНЩ (r=0,85, p<0,01). Також встановлено кореляційні взаємовідношення між показниками ХСЛВЩ та СК (r=-0,31, p<0,01); показниками глюкози натще та глюкози після ПГТТ (r=0,35, p<0,01), між показниками глікемії після ПГТТ і індексом маси тіла (r=0,32, p<0,01); між показниками глікемії після ПГТТ та об'ємом талії (r=0,35, p<0,01); між показниками СК крові та об'ємом талії (r=0,36,

p<0,01); між рівнем СК та показником ХСЛПВЩ (r=-0,31, p<0,01); між рівнем інсулінемії та індексом маси тіла (r=0,41, p<0,01); між показниками індексу НОМА та СРП (r=0,32, p<0,01).

В групі хворих на АГ без АО отримані наступні кореляційні відношення: рівень ЗХС корелював з показником ХСЛПНЩ (r=0,93, p<0,01); рівень глікемії натще корелював з індексом НОМА (r=0,58, p<0,01), рівнем СРП (r=0,68, p<0,01).

Таким чином, встановлено, що у хворих на АГ в поєднанні з АО (у порівнянні із хворими на АГ без АО) мали місце негативні зміни ліпідного обміну у вигляді достовірного підвищення рівнів атерогенних фракцій ліпідів – ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ на тлі достовірно нижчого рівню ХСЛПВЩ. Також

у хворих на АГ з АО вірогідно вищим виявився рівень глікемії натще. В даній групі хворих були встановлені достовірні позитивні кореляційні зв'язки між показниками індексу НОМА та С-реактивного протеїну та негативні між показниками ХСЛВПЩ та СК. Хворі на АГ з ГУЕ відрізнялися від таких без ГУЕ достовірно більш високими показниками інсулінемії та індексу НОМА.

Вказані дані співставні з результатами цілого ряду досліджень, які свідчать про тісний клінічний і патогенетичний взаємозв'язок між розвитком і прогресуванням МС та порушеннями ВО і ПО [11,14]. Гіперінсулінемія внаслідок резистентності периферичних тканин до інсуліну при АО знижує екскрецію нирками СК, що і може викликати ГУЕ [14,16]. АО також призводить до підвищення синтезу СК шляхом збільшення надходження в печінку жирних кислот, що призводить до активації оксидативного стресу та підвищення запальних процесів [4,15]. Тісний взаємозв'язок між АО і ГУЕ підтверджується і наступними даними: рівень СК тісно корелює з рівнем лептину у хворих на АО і МС, а ксантиноксидоредуктаза є одним з ключових факторів диференціації адипоцитів. Також ГУЕ пов'язана з підвищенням рівня глікозильованого гемоглобіну, що спостерігається як при явному цукровому діабеті 2 типу, так і вже при персистуючій ГГН і при ПТГ, частота яких значно збільшується при АО, особливо в поєднанні з атерогенною ДЛП [12,14,15]. За даними проведеного дослідження і літературними даними ГУЕ найбільш виражено корелює з гіпертригліцеридемією [14]. Таким чином, порушення ліпідного, вуглеводного і пуринового обмінів у хворих на АГ на тлі АО є тісно пов'язаними і відіграють значну роль в подальшому розвитку кадіометаболічних порушень у даної категорії хворих.

Висновки

Поєднання АГ з АО (в порівнянні з АГ без АО) призводить до суттєвих порушень стану ліпідного обміну (достовірного підвищення ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ і зниження ХС ЛПВЩ), вуглеводного обміну (підвищення глікемії натще) і активації процесів запалення (достовірного підвищення маркера запалення - СРП).

При асоціації АГ з АО та з ГУЕ відмічалось підвищення ІР, що може бути додатковим фактором, який обумовлює несприятливу роль початкових порушень ПО у в прогресуванні АГ і серцево-судинного ризику у цих хворих.

Реферат

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА, НАЧАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ И АКТИВНОСТЬЮ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Божко В.В., Снегурская И.А., Милославский Д.К., Старченко Т.Г., Мысиченко О.В.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, липидный метаболизм, углеводный и пуриновый обмены, факторы воспаления.

Было обследовано 91 больного эссенциальной артериальной гипертензией - основная группа и 12 практически здоровых лиц - группа контроля. Объем обследования: общеклинические и антропометрические методы, определение в крови уровней липидов, глюкозы (натощак и после нагрузки глюко-

Перспективи подальших досліджень

Перспективним можна вважати подальше вивчення патогенетичних зв'язків пуринового, вуглеводного та ліпідного обмінів з процесами запалення у даної категорії хворих.

Література

1. Амбросова Т.Н. Нарушения углеводного обмена и активности фактора некроза опухоли-α у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Укр. кардіологічний журнал. - 2009. - № 3. - С. 34-38.
2. Митченко Е.И. От имени рабочей группы Украинско-Российского исследования «Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины» / Е.И. Митченко, М.Н. Мамедов, Т.В. Колесник [и др.] // Укр. кардіологічний журнал. - 2013. - Додаток 4. - С. 76-83.
3. Митченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань / О.І. Митченко, В.В. Корпачев, С.М. Коваль [та ін.] // Методичні рекомендації. - Київ, 2009. - 40 с.
4. Молодан Д.В. Уровень мочевой кислоты в крови и изменения показателей углеводного и липидного обмена при гипертонической болезни в сочетании с ожирением / Д.В. Молодан // Український терапевтичний архів. - 2013. - № 3. - С. 62-66.
5. Мхітарян Л.С. Інтенсивність оксидативного стресу та функціональний стан NO-синтезних систем у хворих на гіпертонічну хворобу / Л.С. Мхітарян, Н.М. Орлова, І.Н. Євстратова [та ін.] // Укр. кардіологічний журнал. - 2013. - Додаток 4. - С. 58.
6. Настанова з артеріальної гіпертензії / За ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренка. - Київ, 2010. - 492 с.
7. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. - К.: МОПІОН, 2011. - 400 с.
8. Талаева Т.В. Роль гипергликемии и нарушенный обмена глюкозы как фактора развития синдрома инсулинорезистентности / Т.В. Талаева, Т.А. Крячок, Л.Л. Вавилова [и др.] // Український кардіологічний журнал. - 2009. - № 3. - С. 51-61.
9. ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension // J. Of Hypertension. - 2013. - № 31. - P. 1281-1357.
10. Bandukwala F. Association of uric acid with inflammation, progressive renal allograft dysfunction and posttransplant cardiovascular risk / F. Bandukwala, M. Huang, J.S. Zaltzman [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2009. - Vol. 103 (6). - P. 867-871.
11. Choi H.K. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels - the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H.K. Choi, E.S. Ford // Rheumatology (Oxford). - 2008. - Vol. 47 (5). - P. 713-717.
12. Edwards N.L. The role of hyperuricemia in vascular disorders / N.L. Edwards // Curr. Opin. Rheumatol. - 2009. - Vol. 21 (2). - P. 132-137.
13. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt) // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2006. - Vol. 65. - P. 1312-1324.
14. Forman J.P. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension / J.P. Forman, H. Choi, G.C. Curhan // Arch. Intern. Med. - 2009. - Vol. 169 (2). - P. 155-162.
15. Krishnan E. Uric acid in heart disease: a new C-reactive protein? / E. Krishnan, J. Sokolove // Current Opinion in Rheumatology. - 2011. - Vol. 23 (2). - P. 174-177.
16. Rodilla E. Association between serum uric acid, metabolic syndrome and microalbuminuria in previously untreated essential hypertensive patients / E. Rodilla, F. Perez-Lahiguera, J.A. Costa [et al.] // Med. Clin. (Barc). - 2009. - Vol. 132 (1). - P. 1-6.

зой), инсулина (с определением индекса НОМА), мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного протеина. Установлено, что сочетание артериальной гипертензии с абдоминальным ожирением приводит к существенным нарушениям состояния липидного обмена (достоверного повышения атерогенных фракций липидов), углеводного обмена (повышение гликемии натощак) и активации процессов воспаления (достоверного повышения уровня С-реактивного протеина). При ассоциации артериальной гипертензии с абдоминальным ожирением и гиперурикемией отмечалось повышение инсулинорезистентности, что может быть дополнительным фактором, который обуславливает неблагоприятную роль начальных нарушений пуринового обмена в прогрессировании артериальной гипертензии и сердечно-сосудистого риска у данных больных

Summary

CORRELATION BETWEEN DISORDERS OF LIPID METABOLISM, INITIAL CARBOHYDRATE METABOLISM AND PURINE METABOLISM AND ACTIVITY OF INFLAMMATION FACTORS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Bozhko V.V., Snigurska I.O., Myloslavsky D.K., Starchenko T.G., Mysnichenko O.V.

Key words: arterial hypertension, obesity, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, purine metabolism, inflammation factors.

91 patients with essential hypertension, who made up the main group, and 12 healthy individuals who made up a control group, passed through the examination that included general clinical and anthropometric evaluation, blood lipids and glucose (fasting and after glucose load) tests, assessment of insulin level (with detecting of HOMA index), uric acid level, high-sensitivity C-reactive protein. It was established that the combination of arterial hypertension and abdominal obesity led to significant impairments in the state of lipid metabolism (significant increase in atherogenic lipid fractions), carbohydrate metabolism (increased fasting glucose) and activation of inflammatory processes (significant increase in C-reactive protein level). It was also found out the association of hypertension, abdominal obesity and hyperuricemia increases insulin resistance that can be considered as an additional factor contributing to the primary disorders of purine metabolism in the progression of arterial hypertension and cardiovascular risk in these patients.

УДК 616.33-006.6-085

Бондарь В.Г., Гасми Мохамед Мехди

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА

Донецкий национальный медицинский университет

Донецкий областной противоопухолевый центр, г. Красный Лиман

С целью сравнительного изучения качества жизни пациентов с раком желудка с учетом демографических, клинических, психосоциальных факторов риска неблагоприятного прогноза в зависимости от возникновения кардиоваскулярных событий обследовали 138 больных. Все пациенты получили опросники QOL-CS; 119 (84%) из них ответили на вопросы и были включены в исследование. Стандартные параметры качества жизни, клинические проявления и перенесенное лечение рака желудка, демографические показатели оценивали с помощью линейной регрессии для идентификации факторов, влияющих на качество жизни. Установили, что пациенты с кардиоваскулярными событиями отмечали значительно худшее психологическое функционирование, ухудшение общего здоровья и жизнеспособности, снижение качества жизни. Перенесенная химиотерапия также была связана с ухудшением качества жизни. Статистическая значимость данных различий была достигнута при использовании опросника QOL-CS. Это свидетельствует, что общее состояние здоровья, жизнеспособности у пациентов с раком желудка существенно ухудшается после возникновения кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: качество жизни, рак желудка, выживаемость, прогноз.

Данная работа является фрагментом НИР «Розробити методи біологічного зварювання тканин, регіонарної та ендолімфатичної поліхіміотерапії в комплексному лікуванні злоякісних пухлин основних локалізацій (рандомізоване дослідження)», № гос. реєстрації 0105U008713, шифр УН 06.04.10.

Клиницисты характеризуют рак желудка широким спектром клинических проявлений от медленно прогрессирующих индолентных форм до быстро прогрессирующего агрессивного заболевания. Для пациентов рак желудка обычно представляется заболеванием, которое существенно влияет на их жизнь [9,10]. Повышение выживаемости – основная цель лечения онкогематологических заболеваний. В идеале, лечение, этому способствующее, должно оптимизировать качество жизни пациентов в контексте их заболевания [3,5]. Усилия клиницистов должны

быть направлены на потенциально ухудшающие качество жизни последствия как собственно заболевания, так и его специфического лечения [4,6]. Тем не менее, больные с раком желудка остаются малоизученными в аспекте оценки качества жизни. Недостаточно данных об отсроченных эффектах течения рака желудка, его специфического лечения, коморбидных состояний и их влиянии на такие составляющие качества жизни, как здоровье и функционирование [7]. Качество жизни (КЖ), являясь комплексной характеристикой физического, психологическо-

го, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии, в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем. Инструменты оценки качества жизни – общие и специфические опросники, разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practis (GCP), дали возможность количественной оценки этого субъективного понятия. Это позволило расширить представление врача о состоянии больного в целом [2].

Один из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки качества жизни – Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [8]. По данным MedLine, SF-36 в настоящее время используется в 95% научных исследований по изучению КЖ при различных заболеваниях. Опросник Quality of Life – Cancer Survivors questionnaire (QOL-CS) является стандартным инструментом оценки качества жизни у онкологических пациентов и используется как в исследованиях, так и в клинической практике. Опросник QOL-CS адаптирован для исследований качества жизни у онкологических пациентов с длительным периодом выживания.

Цель работы

Сравнительное изучение качества жизни пациентов с раком желудка с учетом демографических, клинических, психосоциальных факторов риска неблагоприятного прогноза в зависимости от возникновения кардиоваскулярных событий.

Объект и методы исследования

Популяционную выборку набирали в 2011–2015 г. Она состояла из 138 пациентов с раком желудка, которые были под наблюдением в Донецком областном противоопухолевом центре. Все пациенты получили опросники; 119 (84%) больных ответили на вопросы и были включены в исследование. Диагноз и стадирование рака желудка производились согласно клиническим протоколам. Для достижения регрессии заболевания в соответствии с клиническими протоколами пациенты получили курсы химиотерапии по программам ELF, FLEP, PF, DCF, MVP, IrIMMc. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография трансмитрального кровотока. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека. Сбор данных осуществляли путем анкетирования респондентов прямым опросом. Исследование проводили по специально разработанному протоколу, соответствующему

стандартам международной методологии исследований качества жизни. После разъяснения респондентам целей проводимого опроса их информировали о том, как планируется использовать результаты исследования, и объясняли правила заполнения опросника SF-36 и QOL-CS. После этого пациенты самостоятельно однократно заполняли опросник. Модель, лежащая в основе конструкции шкал и суммарных измерений опросника SF-36, имеет три уровня: 36 вопросов; 8 шкал, сформированных из 2–10 вопросов; 2 суммарных измерения, которыми объединяются шкалы. 35 вопросов использовали для расчета баллов по 8 шкалам, 1 – для оценки динамики состояния пациентов за прошедшие 4 недели. Каждый вопрос использовали при расчете баллов однократно. КЖ анализировали по таким шкалам:

1 - Физическое функционирование (Physical Functioning (PF)) – шкала, оценивающая физическую активность (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, подъем тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок).

2 - Полевое физическое функционирование (Role Physical (RP)) – шкала, которая показывает роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности. Отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычной деятельности, т.е. характеризует степень ограничения выполнения работы или повседневных обязанностей теми проблемами, которые связаны со здоровьем.

3 - Шкала боли (Bodily Pain (BP)) оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне его в течение последнего месяца.

4 - Общее состояние здоровья (General Health (GH)) оценивает состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни.

5 - Шкала жизнеспособности (Vitality (VT)) подразумевает оценку респондентом или пациентом ощущения полноты силой и энергией.

6 - Шкала социального функционирования (Social Functioning (SF)) оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности (общением, проведением времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе) и отражает степень, в которой физическое или эмоциональное состояние респондента или пациента их ограничивает. Чем выше показатель, тем выше социальная активность за последние 4 недели.

7 - Полевое эмоциональное функционирование (Role Emotional (RE)) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, включая увеличение затрат времени, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества.

8 - Психологическое здоровье (Mental Health (MH)) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий показатель положительных эмоций.

Чем выше был показатель по каждой шкале, тем лучше было КЖ по этому параметру. Перед подсчетом показателей 8 шкал перекодировали ответы (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы КЖ) затем для получения значений каждой шкалы суммировали перекодированные ответы согласно методике, представленной авторами опросника в руководстве по применению [8]. Баллы КЖ по каждой из 8 «трансформированных» шкал рассчитывали по формуле:

$$\text{Трансформированная шкала} = \frac{[\Sigma - \min]}{[\max - \min]} \times 100,$$

где Σ – суммарный счет шкалы; Min – минимально возможное значение шкалы; Max – максимально возможное значение шкалы.

Далее рассчитывали средние значения и стандартные отклонения для каждой шкалы. Опросник QOL-CS разработан в Национальном медицинском центре США и включает 41 вопрос, которые представляют четыре основные шкалы: физическое здоровье (слабость, нарушения аппетита, боль, нарушения сна, запоры, тошнота, нарушения менструаций или фертильности, собственная оценка общего физического здоровья), психологическое здоровье (сложность справляться с обычными обязанностями, собственная оценка качества жизни, уровень счастья, контроль событий в жизни, удовлетворенность жизнью, способность концентрироваться и запоминать, успешность, влияние болезни или лечения на внешний вид, влияние болезни или лечения на самовосприятие, стресс при установлении диагноза, при химиотерапии, стресс после ее окончания, уровень тревожности, депрессии, страх перед будущими клиническими исследованиями, второго онкологического заболевания, рецидива онкологического заболевания, прогрессирования онкологического заболевания), социальное здоровье (уровень стресса в семье, уровень поддержки членов семьи, влияние здоровья на индивидуальные взаимоотношения, влияние заболевания на сексуальные отношения, влияние заболевания и лечения на работу, на активность дома, влияние на изоляцию, на финансовые расходы), духовное здоровье (религиозная активность, духовная активность, влияние заболевания на духовную жизнь, неуверенность в будущем, позитивные изменения в жизни вследствие заболевания, ощущение особой миссии, связанной с заболеванием, уровень надежды). При оценке качества жизни с помощью опросника QOL-CS пациенту предлагали прочитать вопрос и решить, согласен ли он с утверждением. После это рес-

пондента просили отметить число, показывающее степень его согласия или несогласия с утверждением согласно ключу в конце каждой шкалы. Подсчет баллов основан на оценке шкалы: 0 – наихудшее значение, 10 – наилучшее значение. Кардиогемодинамику оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу на сканере «MyLab 50» (Италия) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком с частотой 2,5–3,5 MHz. Статистический анализ осуществляли с помощью программы SPSS для Windowsv. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Результаты исследований и их обсуждение

На протяжении 1 года у 45 исследуемых установили 103 кардиоваскулярных события: 25 смертей, 73 случая гемодинамически значимых аритмий, 12 эпизодов ишемии миокарда, 2 инсульта, 30 случаев сердечной недостаточности, 38 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными событиями. В зависимости от возникновения кардиоваскулярных событий пациентов разделили на группы. Общая их характеристика представлена в таблице 1.

Не установили значимой разницы между обеими когортами пациентов по демографическим характеристикам (возраст, пол), факторам риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, индекс массы тела, ожирение), биохимическим показателям (креатинин, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, глюкоза). Статистически значимых различий в гемодинамических параметрах (САД, ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС), фракция выброса левого желудочка (ФВ), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к кровотоку во время систолы предсердий (E/A), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к ранней диастолической миокардиальной скорости (E/E'm)) между двумя группами не обнаружили. С другой стороны, отмечена существенная разница между когортами пациентов по частоте случаев возникновения хронической сердечной недостаточности ($p < 0,001$). Все пациенты с артериальной гипертензией получали лечение согласно рекомендациям с модификацией диеты, образа жизни, приемом препаратов, а именно ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов к ангиотензину II, ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантов, статинов. Метформин назначен 3 (4,4%) и 3 (5,9%) пациентам с сахарным диабетом 2 типа в обеих когортах, в остальных случаях уровень глюкозы контролировали соблюдением диеты и модификацией образа жизни.

Социодемографическая и клиническая характеристика пациентов с раком желудка

Таблица 1

Значения	Группа без кардиоваскулярных событий (n=68)	Группа с кардиоваскулярными событиями (n=51)	p
Возраст, годы	61±9,01	63±8,76	0,61
Мужчины, n (%)	38 (55,8)	29 (56,8)	0,35
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (8,8)	9 (17,6)	0,18
Дислипидемия, n (%)	15 (20,1)	13 (25,4)	0,43
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (7,4)	2 (3,9)	0,67
ИМТ, кг/м ²	27,4 (95% ДИ=23,79-31,01)	27,6 (95% ДИ=24,03-31,17)	0,59
Ожирение, n (%)	6 (8,8)	7 (13,7)	0,87
Избыточная масса тела, n (%)	10 (14,7)	11 (21,6)	0,4
Приверженность курению, n (%)	2 (2,9)	5 (9,8)	0,41
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	103,65±18,59	102,54±16,92	0,64
HbA1c, %	5,28±0,73	5,38±0,7	0,51
Глюкоза, mmol/L	4,71±0,55	4,8±0,66	0,71
Креатинин, μmol/L	68,8±12,8	70,0±13,08	0,74
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±0,98	4,78±0,8	0,61
ЛПНП, ммоль/л	2,99±0,88	2,9±0,75	0,44
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,55	1,39±0,38	0,45
САД, мм рт.ст.	121,59±17,26	118,45±13,62	0,5
ЧСС, уд/мин	80,68±9,11	76,84±9,43	0,89
ФВ, %	53,8±8,9	53,72±6,65	0,74
E/A, ед.	1,02±0,26	0,98±0,22	0,13
E/E', ед.	7,88±3,25	8,17±4,14	0,18
ИАПФ или АРАII, n (%)	8 (11,8)	22 (43,1)	<0,001
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	56 (82,4)	47 (92,1)	0,22
Статины, n (%)	36 (52,9)	15 (29,4)	<0,01
Метформин, n (%)	3 (4,4)	3 (5,9)	0,02
Диуретики, n (%)	2 (2,9)	26 (60,8)	0,001
Антагонисты альдостерона, n (%)	2 (2,9)	15 (29,4)	0,001

Примечания: * – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,05$); ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ФВ – фракция выброса левого желудочка, E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, A – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, E' – ранняя диастолическая миокардиальная скорость, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРАII – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

В связи с тем, что признаки сердечной недостаточности чаще наблюдали в группе больных с кардиоваскулярными событиями, у них чаще использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики. Результа-

ты унивариантной линейной регрессии баллов по шкалам опросника SF-36 у пациентов с раком желудка без признаков кардиоваскулярных событий анализировали, для дальнейшего анализа выбирали только факторы со значениями более 0,2 или менее 0,2 (табл. 2).

Результаты анализа модели влияния факторов на шкалы опросника SF-36 у пациентов с раком желудка без кардиоваскулярных событий

Таблица 2

Факторы	FP	ELF	FLEP	DCF	IrIMMc	MVP	PS1
Возраст	-0,4***	Нс	нс	нс	-0,29*	нс	-0,28*
Mini-CHOP	-0,27*	Нс	нс	нс	нс	нс	нс
Коморбидные состояния	-0,19+	-0,20*	-0,23**	нс	нс	нс	-0,25**
Семейное положение	Нс	Нс	-0,18	нс	-0,19*	нс	-0,17*
Трудоустройство	Нс	Нс	нс	0,32**	нс	0,31**	нс

Примечания: * – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,05$); ** – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,01$); *** – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,001$).

Результаты анализа модели влияния факторов на шкалы опросника SF-36 у пациентов с раком желудка кардиоваскулярными событиями

Таблица 3

Факторы	IrIMMc	PF
Mini-CHOP	-0,24**	-0,31**
Коморбидные состояния	-0,19*	Нс

Примечания: * – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,05$); ** – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,01$).

Пожилые пациенты имели существенно более низкие баллы физического функционирования по сравнению с более молодыми больными, что свидетельствовало о значительном ограничении состояния здоровья. Пациенты с коморбидными состояниями отмечали более выраженные нарушения физического функционирования и боль по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии. Это стало причиной ограничения состояния здоровья и физической активности пациентов вследствие боли. Работаящие пациенты имели более высокие баллы жизнеспособности и психологического здоровья по сравнению с пенсионерами и неработающими пациентами вследствие утомления и снижения жизненной активности, наличия депрессивных и тревожных состояний, психологического неблагополучия. Результаты анализа мультивариантной линейной регрессии баллов по шкалам опросника SF-36 у пациентов с регрессией рак желудка и кардиоваскулярными событиями представлены в таблице 3.

Перенесенные курсы химиотерапии, особенно по программе Mini-CHOP, ассоциировались со снижением жизнеспособности, физического и социального функционирования, что клинически проявлялось быстрым утомлением пациентов, снижением их жизненной активности и сопровождалось значительным ограничением социальных контактов, снижением уровня общения в связи с ухудшением здоровья.

Выводы

Результаты исследования демонстрируют, что пациенты с кардиоваскулярными событиями показывают большую зависимость физического и социального функционирования от перенесенной химиотерапии. Полученные данные показывают некоторые различия между мужчинами и женщинами, в частности, женщины чаще отмечали слабость и ухудшение физического функционирования, что было связано с их эмоциональным и социальным статусом. Факторы, связанные со снижением качества жизни, включали общую слабость, тяжесть коморбидных состояний, в частности кардиоваскулярных событий, курсы химиотерапии. Пациенты сталкивались с дополнительными проблемами на рабочем месте, изменением финансового статуса, что нужно учитывать в периоде реабилитации. Необходимо отметить, что направленность изменений была схожа при применении обоих опросников, но только при использовании опросника QOL-CS наблюдали статистически значимые различия при сравнении групп больных с кардиоваскулярными событиями и без них. Это в большей степени отражает факт, что опросник QOL-CS разработан специально для пациентов с онкологическими заболеваниями с длительным периодом выживания, а SF-36 – универсальный инструмент оценки качества жизни. Необходимо отметить, что наше исследование

имеет некоторые ограничения. Многие биомаркеры (β_2 -микроглобулин, статус мутаций гена иммуноглобулина, экспрессия ZAP-70, экспрессия CD38, цитогенетические маркеры) в настоящее время используют для прогноза клинического течения рак желудка, однако неизвестно, как внедрение этих тестов в клиническую практику может влиять на повышение или снижение беспокойства пациентов. Хотя мультивариантная модель включает большое количество факторов, которые влияют на общее состояние и эмоциональный статус, она не включает абсолютно все факторы, которые могут обуславливать качество жизни пациентов. Такие факторы, как особенности характера, духовность, социальная поддержка, комплаенс пациента, должны быть изучены в дальнейших исследованиях.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется на основании полученных данных улучшить результаты лечения и качество жизни больных с диссеминированным раком желудка.

Литература

1. Бондарь Г.В. Актуальные вопросы химиотерапии рака желудка / Г.В. Бондарь, А.В. Сидюк, Н.Ю. Лисовская [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 79-83.
2. Murad M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer / M. Murad, F.F. Santiago, A. Petrosianu [et al.] // Cancer. – 1993. – Vol. 72, № 1. – P. 37–41.
3. Glimelius B. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer / B. Glimelius, K. Hoffman, U. Haglund [et al.] // Annals of Oncology. – 1994. – Vol. 5, № 2. – P. 189–190.
4. Pyrhönen S. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer / S. Pyrhönen, T. Kuitunen, P. Nyandoto [et al.] // British Journal of Cancer. – 1995. – Vol. 71, № 3. – P. 587–591.
5. Boku N. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study / N. Boku, S. Yamamoto, H. Fukuda [et al.] // The Lancet Oncology. – 2009. – Vol. 10, № 11. – P. 1063–1069.
6. Koizumi W. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial / W. Koizumi, H. Narahara, T. Hara [et al.] // The Lancet Oncology. – 2008. – Vol. 9, № 3. – P. 215–221.
7. Thuss-Patience P.C. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie (AIO) / P.C. Thuss-Patience, A. Kretschmar, T. Deist // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, abstract 4540.
8. Futatsuki K. Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer / K. Futatsuki, A. Wakui, I. Nakao [et al.] // Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy. – 1994. – Vol. 21, № 7. – P. 1033–1038.
9. Boku N. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer / N. Boku, A. Ohtsu, Y. Shimada [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 319–323.
10. Yamao T. Phase I-II study of irinotecan combined with mitomycin-C in patients with advanced gastric cancer / T. Yamao, K. Shirao, Y. Matsumura [et al.] // Annals of Oncology. – 2001. – Vol. 12, № 12. – P. 1729–1735.
11. Ajani J.A. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial / J.A. Ajani, W. Rodriguez, G. Bodoky [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, № 9. – P. 1547–1553.
12. Bamias A. Phase II study of irinotecan and mitomycin C in 5-fluorouracil-pretreated patients with advanced colorectal and gastric cancer / A. Bamias, D. Papamichael, K. Syrigos [et al.] // Journal of Chemotherapy. – 2003. – Vol. 15, № 3. – P. 275–281.
13. Giuliani F. Irinotecan (CPT-11) and mitomycin-C (MMC) as second-line therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico dell' Italia meridionale (prot2106) / F. Giu-

- liani, S. Molica, E. Maiello [et al.] // American Journal of Clinical Oncology. - 2005. - Vol. 28, № 6. - P. 581–585.
14. Kim S.H. A phase II study of irinotecan, continuous 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) combination chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer previously treated with a fluoropyrimidine-based regimen / S.H. Kim, G.W. Lee, S.I. Go [et al.] // American Journal of Clinical Oncology. - 2010. - Vol. 33, № 6. - P. 572–576.
15. Hironaka S. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer / S. Hironaka, S. Zenda, N. Boku [et al.] // Gastric Cancer. - 2006. - Vol. 9, № 1. - P. 14–18.

Реферат

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ШЛУНКА

Бондарь В.Г., Гасмі Мохамед Мехді

Ключові слова: якість життя, рак шлунка, виживання, прогноз.

З метою порівняльного вивчення якості життя пацієнтів із раком шлунка з урахуванням демографічних, клінічних, психосоціальних факторів ризику несприятливого прогнозу залежно від виникнення кардіоваскулярних подій обстежили 138 хворих. Усі пацієнти отримали опитувальники QOL-CS; 119 (84%) із них відповіли на питання і були залучені в дослідження. Стандартні параметри якості життя, клінічні прояви і попереднє лікування раку шлунка, демографічні показники оцінювали за допомогою лінійної регресії для ідентифікації факторів, що впливають на якість життя. Встановили, що пацієнти з кардіоваскулярними подіями відзначали суттєво гірше психологічне функціонування, погіршення загального здоров'я і життєздатності, зниження якості життя. Попередня хіміотерапія також була пов'язана з погіршенням якості життя. Статистична значущість цих відмінностей досягнута тільки при використанні опитувальника QOL-CS. Це свідчить, що загальний стан здоров'я, життєздатності у пацієнтів із раком шлунка суттєво погіршується після виникнення кардіоваскулярних подій.

Summary

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH STOMACH CANCER

Bondar B.G., Gasmi M.M.

Key words: quality of life, stomach cancer, survival, prognosis.

This study was designed to compare the quality of life in patients with gastric cancer considering demographic, clinical, psychosocial risk factors of unfavourable prognosis depending on the occurrence of cardiovascular events. We examined 138 patients, all of them received QOL-CS questionnaires; 119 (84%) of them answered the questions and were involved in the study. Parameters of quality of life, clinical manifestations and previous treatment of gastric cancer, demographic parameters were assessed by linear regression to identify factors affecting the quality of life. Patients who had cardiovascular events reported significantly worse psychological well-being, general health, less vitality and health-related quality of life than patients who had no cardiovascular events. Patients who were not diagnosed cardiovascular events reported better social well-being than patients who were diagnosed cardiovascular events. The observed differences in quality of life were significant only when they were measured with the QOL-CS, and not with the SF-36. The general health perceptions and vitality levels of stomach cancer survivors with cardiovascular events remained significantly lower than those of patients without cardiovascular events.

УДК 616.132.2-008.6-036.11-056.257:616.127-005.8-037

Борзова-Коссе С.І., Риндіна Н.Г.

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ Q-ПОЗИТИВНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST ЗА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

Важливим завданням, що лежить в основі профілактики кардіальної смерті та інших ускладнень при гострому коронарному синдромі (ГКС), є прогнозування їх розвитку та уточнення ролі нових предикторів. Останнім часом увагу дослідників привертає тромбоспондин-2, який є матрично-клітинним протеїном, що бере участь у моделюванні кардіоміоцитів. З огляду на це, в наш час, актуальним є вироблення алгоритму ризик-стратифікації пацієнтів з ГКС на підставі використання мультимаркера, що включав би данні визначення стандартних маркерів в поєднанні з новими біомаркерами, такими як тромбоспондин-2. Метою нашої роботи є побудова моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда (ІМ) у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за наявності супутнього ожиріння, на підставі аналізу прогностичної цінності тромбоспондину-2 та рутинних лабораторних даних пацієнтів. Модель прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння має високу чутливість і специфічність, що дозволяє рекомендувати його для клінічного використання.

Ключові слова: тромбоспондин-2, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, ожиріння, прогнозування ризику.

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. Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Вступ

Захворюваність гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС) і смертність при них залишається високою в усіх країнах світу, незважаючи на досягнення в області профілактики, ранньої діагностики та впровадження високотехнологічних методів лікування гострого коронарного синдрому (ГКС).

Одним з найважливіших завдань, що лежать в основі профілактики кардіальної смерті та інших ускладнень при ГКС, є прогнозування їх розвитку та уточнення ролі нових предикторів.

Визначення ступеню ризику розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) або смерті принципово важливо для вибору лікувальної тактики у відношенні хворого з гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST. Сполучення ГКС і ожиріння ускладнює це завдання. Пацієнти з ГКС і ожирінням мають більш низький короткостроковий ризик смерті, проте це характерно для осіб більш молодого віку. При ангіографії, у цієї когорти хворих коронарний атеросклероз виявляється на більш ранній стадії, але має більш агресивний перебіг.

Оцінка стратифікації ризику розвитку несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів з ГКС є багатогранною проблемою. В теперішній час для цього використовуються такі шкали прогнозування ризику як TIMI, PAMI, CADILLAC, GRACE, PURSUIT, STIMUL які розроблено на базі даних клінічних досліджень. [8,12,9,4,13]. Однією з найточніших вважають шкалу GRACE, розроблену на підставі міжнародного реєстру ГКС [13]. В Україні у 2013 році була розроблена шкала STIMUL [2].

Всі ці шкали дозволяють розподіляти хворих з ГКС на групи з високим, проміжним та низьким ризиком серцево-судинних подій [3].

Різні моделі оцінки ризику враховують анамнез захворювання, клінічні і електрокардіографічні дані. У пацієнтів з ознаками ГКС частина з традиційних факторів ризику (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, куріння) є тільки слабо прогнозуючими в плані ризику гострих коронарних подій.

В той же час прогностична роль маркерів запалення у відношенні перебігу ГКС є безсумнівним фактом [5,11]. Одночасно з цим, в існуючих прогностичних шкал є деякі обмеження, у зв'язку з чим вони не знаходять широкого розповсюдження у повсякденній практиці.

Є свідчення того, що використання більшого числа маркерів, що мають різну патофізіологічну основу (hs-СРБ, натрійуретичні пептиди (BNP і NTproBNP), D-димер і ін.), доповнює біомаркери некрозу при оцінці ризику у хворих з ГКС [14]. Останнім часом увагу дослідників привертає тромбоспондин-2, який є матрично-клітинним протеїном, що бере участь у моделюванні кардіоміоцитів. Доведено, що нестача тромбоспондину-2 порушує структуру міокардального матриксу. Встановлений прямий взаємозв'язок між зменшенням вмісту тромбоспондину-2 і ризиком виникнення розриву стінки міокарда лівого шлуночка в перші 3 доби гострого інфаркту міокарда, що обумовлено здатністю тромбоспондину-2 знижувати активність металопротеїнази-2 і сприяти накопиченню аномальних фібрил колагена [10].

У зв'язку з цим ведеться уточнення ролі відо-

мих маркерів, що мають високу передбачувану цінність щодо ризику розвитку фатальних і нефатальних ускладнень, перебігу захворювання та моніторингу результатів лікарської терапії, а також можливість поєднання даних маркерів з метою підвищення їх прогностичної точності [14]. Відомо, що наявність гіперглікемії [7], анемії [1] та лейкоцитозу [6] у пацієнтів з ГКС свідчать про більш високий ризик і несприятливий прогноз захворювання. Це прості тести, які доступні скрізь і вважаються одними з найбільш часто виконуваних аналізів в екстреній практиці. Вони можуть бути виконані біля ліжка хворого при відсутності додаткових економічних витрат, пов'язаних з капіталовкладеннями в нову інфраструктуру або тести. У той же час, існує думка, що найчастіше в реальній практиці лікарі ігнорують отримані дані цих рутинно виконуваних і обов'язкових, відповідно до діючих рекомендацій з ведення пацієнтів з ГКС, методів обстеження в період перебування хворих в стаціонарі. Однак, необхідно відмітити, що існуючі шкали не завжди враховують патогенетичний аспект розвитку атеротромбозу і їх прогностична здатність не орієнтована на розвиток кардіоваскулярних ускладнень.

Беручи до уваги все вищевикладене, представляється актуальною вироблення алгоритму ризик-стратифікації пацієнтів з ГКС на підставі використання мультимаркера, що включав би данні визначення стандартних маркерів (кількість лейкоцитів) в поєднанні з новими біомаркерами, такими як тромбоспондин-2, передбачувана цінність яких в даний час остаточно не визначена, тим більше, що опису подібного комплексного показника в доступній літературі нами не було знайдено.

Мета

Побудова моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих на гострий коронарний синдром з елевациєю сегменту ST за наявності супутнього ожиріння, на підставі аналізу прогностичної цінності тромбоспондину-2 та рутинних лабораторних даних пацієнтів.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 104 хворих на ГІМ, які розподілені на групи, в залежності від наявності та ступеню ожиріння. До першої групи увійшли хворі на ГІМ у поєднанні з ожирінням (n=74). Другу групу складали хворі на ГІМ без ожиріння (n=30). У якості контрольної групи обстежено 15 практично здорових осіб.

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

Критеріями виключення були хворі на цукровий діабет, онкологічні захворювання, хворі з гострим порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями сполучної тканини.

Тромбоспондин-2 визначали імунофермент-

ним методом за допомогою набору реагентів «HumanThrombospondin-2» (KonoBiotechCo., Ltd).

Всім пацієнтам було виконано визначення показників ліпідного комплексу. Зміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові визначали ензиматичними методами, рівні ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – розрахованим методом за формулою Фрідвальда.

Пацієнтам, що приймали участь у дослідженні було проведено ехокардіографічне обстеження, яке виконувалося на апараті Ultima PRO 30 (фірма RADMIR, Україна). За стандартними методиками, в В-режимі, були визначені кінцево-сistolічний об'єм (КСО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ та фракція викиду (ФВ). Кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ, товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), об'єм порожнини лівого передсердя (ЛП) вимірювали в М-режимі.

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).

Результати досліджень та їх обговорення

Найбільш придатним для вирішення поставленої задачі є метод логістичної регресії. Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події.

Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням наступного регресійного рівняння (логіт-перетворення):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

де P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується;

e – основа натуральних логарифмів 2,71;

y – стандартне рівняння лінійної регресії:

$$y = x_1 \cdot k_1 + x_2 \cdot k_2 + \dots + x_n \cdot k_n + c,$$

де y – величина залежної змінної,

x_i – значення незалежних змінних,

k_i – коефіцієнти при незалежних змінних, c – константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозованому показнику. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом у прогноз.

Відносний внесок окремих предикторів вира-

жається величиною статистики (WaldChi-Square).

У модель включали рівень тромбоспондину-2 та рутинні лабораторні показники (кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула, рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), параметри ліпідного профілю – ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ТГ, КА) у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST.

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 2 змінних для пацієнтів з ГКС з елевацією сегменту ST: тромбоспондин-2, кількість лейкоцитів.

Розвиток Q-позитивного ІМ кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток Q-позитивного ІМ з чутливістю 98% і специфічністю 96 % (рис.).

ROC-криві для моделі представлено на рис.

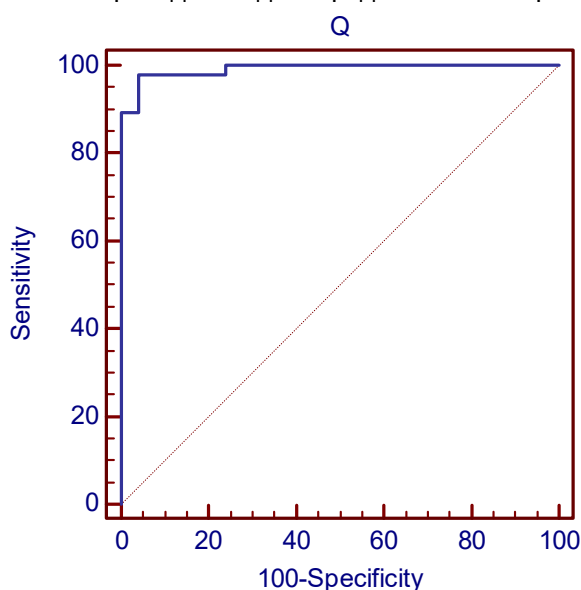


Рис. 1. ROC-криві для моделі прогнозу ІМ з зубцом Q у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння.

Розрахунок імовірності розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST визначався за наступною формулою:

$$\text{Ризик розвитку Q-позитивного ІМ} = 1 / (1 + \exp(0,84 \times \text{Тромбоспондин-2} + 0,39 \times \text{Лейкоцити} - 39,2)),$$

де тромбоспондин-2 – концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГКС з елевацією сегменту ST, нг/мл, лейкоцити – кількість лейкоцитів крові, $10^9/\text{л}$.

При значенні $>0,5$ у пацієнта прогнозують розвиток Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння.

Сумарно помилковий прогноз розвитку Q-позитивного ІМ склав лише 4 %. Отже, серед усіх показників, що вивчалися найбільшу чутливість у прогнозуванні Q-позитивного ІМ мали концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання і кількість лейкоцитів

крові, тому ми можемо стверджувати, що ці показники є маркерами ризику розвитку Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Найбільш інформативними у відношенні прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST на тлі ожиріння є тромбоспондин-2 та кількість лейкоцитів крові.

2. Модель прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння має високу чутливість 98% і специфічність 96 %, сумарно помилковий прогноз складає лише 4 %, що дозволяє рекомендувати його для клінічного використання.

Література

1. Вёрткин А.Л. Особенности течения, лечения и прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у пациентов с железодефицитной анемией / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников // *Лечащий врач*. – 2013. – № 2. – С.19-24.
2. Король С.В. Спосіб прогнозування госпітальної летальності при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST. – Пат. UA № 83743, G01N33/00. Заявка на патент № у 201304439. – Заявл. 9.04.2013, опубл. 25.09.2013. – Бюл. № 18, 2013
3. Король С.В. Шкала оцінки ризику госпітальної летальності STIMUL у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST / С.В. Король // *Український кардіологічний журнал*. – 2016. – № 2. – С. 24-28
4. Morrow D.A. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST elevation myocardial infarction: An In TIME II Substudy / D.A. Morrow, E.M. Antman, R.P. Giugliano [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358 – P. 1571–1575.
5. Kastorini C.M. Comparative analysis of cardiovascular disease risk factors influencing nonfatal acute coronary syndrome and ischemic stroke / C.M. Kastorini, E. Georgousopoulou, K.N. Vemmos [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2013. – Apr 26. S0002–9149(13)00900–4.
6. Guasti L. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularization. A systematic review on more than 34,000 subjects / L. Guasti, F. Dentali, L. Castiglioni // *Thromb Haemost*. – 2011. – Vol. 106. – P. 591-599.
7. Lipton J.A. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit / J.A. Lipton, R.J. Barendse, R.T. van Domburg // *Eur. Heart J*. – 2013. – Vol. 2(4). – P. 306–313.
8. Addala S. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score) / S.Addala, C.L. Grines, S.R. Dixon [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2004. – Vol. 93. – P. 629–632.
9. Halkin A. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score / A. Halkin, M. Singh, E. Nikolsky [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1397–1405.
10. Schellings M.W. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling / M.W. Schellings, Y.M. Pinto, S. Heymans // *Cardiovasc. Res*. – 2010. – Vol. 64. – P. 24-31.
11. Goodacre S. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome / S. Goodacre, P. Thokala, C. Carroll [et al.] // *Health. Technol. Assess*. – 2013. – Vol. 17(1). – P.1–188.
12. Antman E.M. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making / E.M. Antman, M. Cohen, P. Bernink [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol. 284. – P.835–842.
13. Pieper K.S. Validity of a riskprediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events / K.S. Pieper, J.M. Gore, G. FitzGerald [et al.] // *Am. Heart J*. – 2009. – Vol. 157. – P.1097–1105.
14. Mueller C. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularization / C. Mueller, F.J. Neumann, A.P. Perruchoud [et al.] // *Heart*. – 2013. – Vol. 89. – P. 389- 392.

Рефера

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ Q-ПОЗИТИВНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО ОЖИРЕНИЯ

Борзова-Коссе С.И., Рындина Н.Г.

Ключевые слова: тромбоспондин-2, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ожирение, прогнозирование риска.

Важным заданием, лежащим в основе профилактики кардиальной смерти и других осложнений при остром коронарном синдроме (ОКС), является прогнозирование их развития и уточнение роли новых предикторов. В последнее время внимание исследователей привлекает тромбоспондин-2, который является матрично-клеточным протеином, участвующим в моделировании кардиомиоцитов. Учитывая это, в настоящее время актуальным является создание алгоритма риск-стратификации пациентов с ОКС на основе использования мультимаркера, который включал бы данные определения стандартных маркеров в сочетании с новыми биомаркерами, такими как тромбоспондин-2. Целью нашей работы является построение модели, позволяющей прогнозировать развитие Q-позитивного инфаркта миокарда (ИМ) у больных ОКС с элевацией сегмента ST при наличии сопутствующего ожирения, на основании анализа прогностической ценности тромбоспондина-2 и рутинных лабораторных данных пациентов. Модель прогноза развития Q-положительного ИМ у больных острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST при наличии ожирения имеет высокую чувствительность и специфичность, что позволяет рекомендовать его для клинического использования.

Summary

MODEL TO PREDICT Q-POSITIVE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION AND CONCOMITANT OBESITY

Borzova-Kosse S. I., Ryndina N. G.

Key words: thrombospondin-2, acute coronary syndrome, myocardial infarction, obesity, risk prediction.

An important task that is the basis of prevention of cardiac death and other complications of acute coronary syndrome (ACS) is to predict their development and clarification of the role of the new predictors. Recently researchers have been focusing their attention to thrombospondin-2, which is a matrix-cellular protein that participates in modelling of cardiomyocytes. Therefore it is important to develop the algorithms of risk stratification for patients with ACS, which would include the data of standard markers identifications in combination with new biomarkers such as thrombospondin-2. The aim of our work is to design a model to predict the development of Q-positive myocardial infarction (MI) in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation and concomitant obesity, based on analysis of the prognostic value of thrombospondin-2 and findings of routine laboratory investigations. This model designed to predict Q-positive MI in the above mentioned patients has demonstrated high sensitivity and specificity that allows us to recommend its introducing into clinical practice.

УДК 616.127-005.8-056.257-056.4-092:57.083.3

Боровик К.М., Риндіна Н.Г., Кравчун П.Г., Сапричова Л.В.

ОСОБЛИВОСТІ ВІТРОНЕКТИНЕМІЇ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

Станом на початок 2016 року серцево-судинні захворювання (ССЗ), а особливо ішемічна хвороба серця (ІХС), не залишають провідних позицій серед причин інвалідизації та передчасної смертності в усьому світі. Найзагрозливішою формою ІХС є гострий інфаркт міокарда (ГІМ), що виникає внаслідок атеротромбозу, та особливу небезпеку представляє у людей з ожирінням. На сьогодні вчені зацікавлені у пошуку предикторів розвитку гострих коронарних подій та їх фатальних наслідків, одним з яких є вітронектин. Мета. Вивчити активність вітронектина у хворих з гострим інфарктом міокарда за наявності або відсутності ожиріння та проаналізувати характер зв'язків даного показника з антропометричними параметрами у даній групі хворих. Матеріали та методи дослідження. У дослідження було залучено 66 пацієнтів з ГІМ, які були розподілені на групи. Першу групу склали 43 хворих з супутнім ожирінням, другу - 23 хворих з нормальною вагою тіла. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб. Результати та їх обговорення. У хворих на ГІМ та ожиріння було виявлено вірогідне зростання концентрації вітронектину сироватки на 25,92%, порівняно з хворими без ожиріння. Висновки. Присутність коморбідного ожиріння при гострому інфаркті міокарда супроводжується значним зростанням активності вітронектину плазми крові, порівняно з хворими без ожиріння, що свідчить про залучення жирової тканини до регуляції адгезивних властивостей формених елементів крові.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ожиріння, вітронектин, антропометричні параметри.

Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунзапальні 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 – 2017 рр.). Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України. Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті та відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Вступ

Станом на початок 2016 року серцево-судинні захворювання (ССЗ) не залишають провідних позицій серед причин інвалідизації та передчасної смертності в усьому світі. Поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) в структурі серцево-судинної захворюваності складає приблизно 20%. Це означає, що на сьогодні кожен п'ятий дорослий громадянин України страждає на ІХС [1]. Найзагрозливішою формою ІХС є гострий інфаркт міокарда (ГІМ), що виникає внаслідок атеротромбозу, результатом чого є невідповідність між потребою міокарда в кисні та його кровопостачанням за системою коронарних артерій. Саме ГІМ обумовлює більш ніж 66% летальних випадків коронарогенних захворювань. Наявність коморбідності у вигляді метаболічних порушень істотним чином обумовлюють несприятливий перебіг ІХС [2].

Існують дані про підвищений ризик тромбоемболії серед осіб з надлишковою масою тіла [7]. Даний факт може бути обумовлений високим рівнем інгібітора активатора плазміногена-1 (РАІ-1), який синтезується у тому числі адипоцитами [10]. Найбільшу цікавість для науковців на сьогодні має визначення сполук, що можуть стати предикторами розвитку гострих коронарних подій та їх фатальних наслідків. У зв'язку з цим увагу привертає вітронектин.

Вітронектин є гострофазовим білком плазми крові, що є залученим до численних фізіологічних процесів, таких як гуморальна імунна відпо-

відь, ангіогенез, метастазування пухлин [6], а також до процесів коагуляції та фібринолізу [9]. Відомо, що в екстрацелюлярному матриксі вітронектин має вплив на регуляцію РАІ-1 шляхом стабілізації його активної, інгібуючої конформації [4]. Сполучення вітронектину з РАІ-1 блокує системний фібриноліз та є індуктором адгезії та агрегації тромбоцитів і, як наслідок, гіперкоагуляції [3]. Проте залишається дискусійним питання змін активності даного показника у хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ожиріння.

Мета дослідження

Вивчити активність протеїна гострої фази вітронектина у хворих з гострим інфарктом міокарда за наявності або відсутності ожиріння та проаналізувати характер зв'язків даного показника з антропометричними параметрами у даній групі хворих.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було залучено 66 пацієнтів з ГІМ віком $72,43 \pm 0,78$ років, які знаходились на лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №27», яка є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету. Першу групу склали 43 хворих з супутнім ожирінням, другу - 23 хворих з нормальною вагою тіла. Хворі обох груп були співставні за віком (середній вік – $70,53 \pm 1,19$ років та $73,42 \pm 1,25$ років відповідно, $p < 0,05$). Ожиріння І ст. було виявлено у 26 осіб, ожиріння

II ст. – у 15 осіб, ожиріння III ст. – у 2 осіб. ІМТ у групі хворих на ГІМ із супутнім ожирінням склав $35,47 \pm 0,62$ кг/м², тоді як у групі зіставлення ІМТ був на рівні $22,86 \pm 0,41$ кг/м². Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб.

Діагноз ГІМ верифікували згідно чинних критеріїв МОЗ України (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевачії ST», «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевачією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)»). Наявність ожиріння встановлювалась згідно класифікації ВООЗ, 1997 при ІМТ > 30 кг/м², який визначали за формулою:

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

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Вітронектин визначали імуноферментним методом за допомогою комерційних тест-систем «Human Vitronectin» ELISA Kit (Китай). 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.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ГІМ та ожиріння було виявлено вірогідне зростання концентрації вітронектину сироватки на 25,92%, порівняно з хворими без ожиріння. Зіставлення рівня вітронектину у хворих з ГІМ за наявності або відсутності ожиріння та групою контролю, представленою практично здоровими особами, також визначило присутність змін. Так, у когорті пацієнтів з ГІМ та ожирінням рівень вітронектину був на 48,35% вищим, ніж у групі контролю. Що стосується хворих на ГІМ без супутнього ожиріння, концентрація вітронектину перевищувала таку у контрольній групі на 30,28%. Рівень ІМТ, ОТ та ОС були вірогідно вище у хворих з коморбідним перебігом ГІМ та ожиріння при порівнянні як з групою контролю, так і з хворими на ізольований ГІМ. Рівні лейкоцитів сироватки крові та ШОЕ вірогідно відрізнялися у групах хворих на ГІМ. Вираженість лейкоцитозу була на 45,64% та 44,61% вища у групі пацієнтів з ожирінням та без нього відповідно, порівняно з контрольною групою. Також було визначено достовірне підвищення ШОЕ у хворих, що мали ГІМ на тлі ІМТ ≥ 30 кг/м² на 48,8% та у хворих на ГІМ без супутнього ожиріння на 46,2% у порівнянні з контрольною групою. Отримані дані представлені у таблиці.

Таблиця
Концентрація вітронектину та аналіз антропометричних показників у хворих за наявності або відсутності супутнього ожиріння

Показник	ГІМ		Контрольна група (n=15)
	ГІМ+ожиріння (n=43)	ГІМ без ожиріння (n=23)	
Вітронектин, нг/мл	460,29±40,07	340,99±20,33	237,74±10,06 $p_{1та2} < 0,05$ $p_{1та3} < 0,01$ $p_{2та3} < 0,01$
ОТ, см	112,3 ± 1,45	88,6 ± 1,37	87,7 ± 1,51
ОТ/ОС, см	0,96 ± 0,08	0,84 ± 0,03	0,81±0,04
ОШ, см	55,7±2,4	44,8±1,9	45,2±1,7
ІМТ, кг/м ²	35,47 ±0,62	22,86±0,41	22,61±0,56
Лейкоцити, Г/л	12,36±2,14	12,13±2,45	6,72±1,58
ШОЕ, мм/год	12,1±2,84	11,53±1,97	6,21±2,23

З метою визначення наявності та характеру зв'язків було використано кореляції. Знайдено прямий зв'язок між показниками ІМТ та вітронектину ($R=0,42$; $p<0,05$), вітронектину та ОТ ($R=0,48$; $p<0,05$). Це свідчить про те, що зростання маси тіла та розподіл жирової тканини за абдомінальним типом супроводжується підвищенням активності вітронектину.

Наявність гострого інфаркту міокарда супроводжується зростанням концентрації вітронектину, що може бути обумовлено його властивостями як маркеру гострої фази запалення. Отримані результати не суперечать даним світової медичної літератури. Так згідно De Lorenzi та співав., вітронектин володіє здатністю впливати на агрегацію та адгезію тромбоцитів [8]. Також він виявляє протективні властивості щодо тромбіна та фактора X шляхом нейтралізації активності антитромбіну III [9]. Крім того, вітронектин

здатен інгібувати індуковану фібриногеном активацію плазміногену внаслідок зростання ефектів PAI-1 [5].

Висновки

Гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності ожиріння характеризується гіпервітронектинемією у порівнянні з контрольною групою, представленою практично здоровими особами. Присутність коморбідного ожиріння при гострому інфаркті міокарда супроводжується значним зростанням активності вітронектину плазми крові, порівняно з хворими без ожиріння, що свідчить про залучення жирової тканини до регуляції адгезивних властивостей формених елементів крові.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується аналіз даного показника у хворих з різним ступенем ожиріння.

Література

1. Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2015. – № 3. – С. 3-4.
2. Єрмак О. С. Алгоритм прогнозування розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням із урахуванням рівнів копептину, MRproADM, тропоніну і параметрів ліпідного обміну / О.С. Єрмак, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна // Проблеми ендокринної патології. – 2015. – № 2. – С. 28-34.
3. Arima Y. Preferential adsorption of cell adhesive proteins from complex media on self-assembled monolayers and its effect on subsequent cell adhesion / Y. Arima, H. Iwata // Acta Biomater. – 2015. – Vol. 26. – P. 72-81. doi: 10.1016/j.actbio.2015.08.033. Epub 2015 Aug 22.
4. Shih-Hon Lia Mechanistic characterization and crystal structure of a small molecule inactivator bound to plasminogen activator inhibitor-1 / Lia Shih-Hon, Ashley A. Reinke, Karen L. Sandersc [et al.] // PNAS. – 2013. – P. E4941–E4949.
5. Rodrigues L. Bioinspired Materials for Medical Applications / L. Rodrigues, M. Mota. – Braga, Portugal, 2016. – 544 c.
6. Konstantinides Stavros Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Its Cofactor Vitronectin Stabilize Arterial Thrombi After Vascular Injury in Mice / Stavros Konstantinides, Katrin Schäfer, Therese Thinnies, David J. Loskutoff // Circulation. – 2001. – Vol. 103, Issue 4. – P. 44-47.
7. Zhu Jun The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis / Jun Zhu, Xiaohua Su, Gang Li [et al.] // Arch Med Sci. – 2014. – Vol. 10(5). – P. 855–862.
8. De Lorenzi Valentina Urokinase links plasminogen activation and cell adhesion by cleavage of the RGD motif in vitronectin / Valentina De Lorenzi, Gian Maria Sarra Ferraris, Jeppe B Madsen [et al.] // EMBO Reports. – 2016. – Vol. 17, Issue 7. – P. 982-998.
9. Zhong Jianyong Vitronectin-binding PAI-1 protects against the development of cardiac fibrosis through interaction with fibroblasts / Jianyong Zhong, Hai-Chun Yang, Valentina Kon [et al.] // Lab. Invest. – 2014. – Vol. 94 (6). – P. 633–644.
10. Wang Z.J. Obesity and cardiovascular thrombotic events in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents / Z.J. Wang, Y.J. Zhou, Y.Y. Liu [et al.] // Heart. – 2009. – Vol. 3. – P. 117-123.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ВИТРОНЕКТИНЕМИИ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО ОЖИРЕНИЯ

Боровик Е.Н., Рындина Н.Г., Кравчун П.Г., Сапричева Л.В.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, ожирение, витронектин, антропометрические параметры.

По состоянию на начало 2016 года сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), не оставляют лидирующих позиций среди причин инвалидизации и преждевременной смертности во всем мире. Угрожающей формой ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ), возникающий вследствие атеротромбоза, который представляет особую опасность у людей с ожирением. На сегодняшний день ученые заинтересованы в поиске предикторов развития острых коронарных событий и их фатальных последствий, одним из которых является витронектин. Цель. Изучить активность витронектина у больных с острым инфарктом миокарда при наличии или отсутствии ожирения и проанализировать характер связей данного показателя с антропометрическими параметрами у данной группы больных. Материалы и методы. В исследование были вовлечены 66 пациентов с ОИМ, которые были разделены на группы. Первую группу составили 43 больных с сопутствующим ожирением, вторую - 23 больных с нормальной массой тела. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц. Результаты и их обсуждение. У больных ОИМ и ожирением было выявлено достоверное увеличение концентрации витронектина сыворотки на 25,92% по сравнению с больными без ожирения. Выводы. Присутствие ожирения при остром инфаркте миокарда сопровождается значительным ростом активности витронектина плазмы крови, по сравнению с больными без ожирения, что свидетельствует о вовлечении жировой ткани в регуляцию адгезивных свойств форменных элементов крови.

Summary

PECULIARITIES OF VITRONECTIN ACTIVITY AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND CONCOMITANT OBESITY

Borovik E.N., Ryndina N.G., Kravchun P.G., Sapricheva L.V.

Key words: acute myocardial infarction, obesity, vitronectin, anthropometric parameters.

At the beginning of 2016 cardiovascular disease (CVD), and especially coronary heart disease (CHD) are still ranking their leading position among the causes of disability and premature death worldwide. Threatening forms of CHD is acute myocardial infarction (AMI), resulting from atherothrombosis that is especially dangerous for obese people. Today, scientists are trying to find out predictors of acute coronary events and their fatal consequences, one of which is vitronectin. Objectives: to explore vitronectin activity in patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity and to analyze the nature of the correlation of this indicator with anthropometric parameters of the patients. Materials and methods. The study involved 66 patients with AMI divided into groups. The first group consisted of 43 patients with concomitant obesity; the second group was made up of 23 patients with a normal body weight. The control group consisted of 15 healthy individuals. Results and their discussion. The patients with acute myocardial infarction and obesity demonstrated significant increase in vitronectin blood serum concentrations up to 25.92% compared to the patients with normal body weight. Conclusions. Acute myocardial infarction in obese patients is accompanied by significant increase in vitronectin activity compared with the patients with normal body weight that suggests the involvement of adipose tissue in the regulation of the adhesive properties of blood cells.

УДК 618. 1 – 085. 82 – 036. 82/. 85

Бугаевский К. А.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕПРАВИЛЬНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ МАТКИ

Классический приватный университет, Институт здоровья, спорта и туризма, г. Запорожье

В данной статье представлены материалы практического использования лечебной физической культуры, лечебных гимнастик, комплексов специальных физических упражнений, которые используются при физической реабилитации и восстановительной терапии, как у пациенток с патологией мышечно-связочного аппарата тазового дна, так и при неправильных положениях матки и женских тазовых органов. Данные методы и средства физической реабилитации активно применяются в гинекологии, как консервативные и достаточно эффективные метода лечения и средства восстановления гинекологических пациенток с неправильными положениями матки в отношении горизонтальной оси малого таза. Целью исследования явилось изучение эффективности и практическая значимость применения предложенного примерного комплекса восстановительного лечения при неправильных положениях матки, относительно горизонтальной оси. Приведены ориентировочные комплексы упражнений, авторские методики ряда ведущих специалистов в данном вопросе, освещены основные моменты лечебных техник, особенности практического применения данного метода реабилитации в практике восстановительного лечения при данной группе гинекологической патологии. Даны практические рекомендации для использования физических нагрузок и упражнений на разных этапах реабилитационно-восстановительного процесса.

Ключевые слова: восстановительное лечение, гинекологический массаж, лечебная физическая культура, упражнения Кегеля, неправильные положения матки, спайки, реабилитация.

На сегодняшний день гинекологическая патология, активно влияющая на уровень женского репродуктивного здоровья, является одной из ведущих проблем для многих женщин во всём мире [5,9,11,17]. К их числу можно отнести и различные варианты неправильных положений матки. Данная патология приводит к различным видам нарушений овариально-менструального цикла (гипоменструальный синдром, альгодисменорея), часто приводит к женскому бесплодию, являясь его этиологическим маточным фактором [6,8,12,14].

Необходимо отметить, что неправильные положения матки как таковые далеко не всегда требуют лечения [6,8,9,12,14]. Если они не вызывают субъективных жалоб и функциональных расстройств, то одно только неправильное положение матки не является показанием к лечению. Вопрос о лечении может возникнуть при наличии таких симптомов, как боли, частое и болезненное мочеиспускание, недержание мочи, нарушения менструального цикла [6,8,9,12,14].

Методы лечения неправильных положений матки могут быть консервативными и хирургическими. Актуальность рассматриваемых в данной статье вопросов, обусловлена тем, что на сегодняшний день, у многих женщин репродуктивного возраста, среди многообразия гинекологических проблем, особое место занимают неправильные положения матки, в особенности, сформировавшиеся относительно горизонтальной плоскости малого таза [4,6,8,9,12,14]. Вопросы восстановительного лечения и физической реабилитации нарушений положения матки по горизонтальной оси наименее изучены и, по нашему мнению, незаслуженно мало применя-

ются сегодня как в акушерстве и гинекологии, так и в медицинской реабилитации.

В норме дно матки не выходит за плоскость входа в малый таз и между телом и шейкой матки образуется тупой угол, открытый вперед. Матка наклонена несколько кпереди, в связи, с чем дно ее направлено к передней брюшной стенке и имеет изгиб между шейкой и телом, образующий открытый кпереди тупой угол. Такое наклонение матки носит наименование *versio*; в нормальных условиях матка наклонена кпереди – *anteversio* [5,6,9,11,12]. Таким образом, нормальное положение матки в полости малого таза соответствует *anteflexio-anteversio* и представлено на рис. 1:

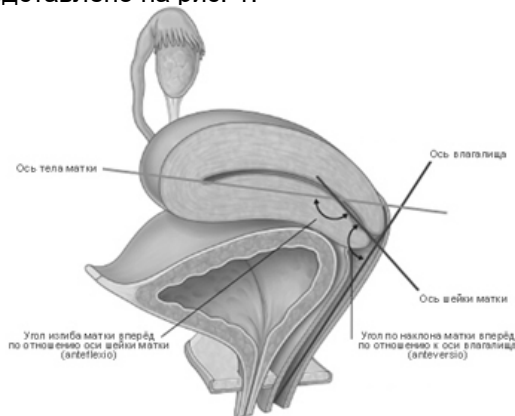


Рис. 1. Положение матки в тазу относительно горизонтальной оси (из www.bolshoyvopros.ru).

Однако при патологическом перегибе этот угол может быть острым, открытым кпереди (*hyperanteflexio*) или сзади (*retroflexio*). Из всех видов неправильных положений матки наиболее важное клиническое значение имеют ретродевиация (смещение кзади, главным образом рет-

рофлексия) и патологическая антефлексия (гиперантефлексия) [4,5,6,9,11,12].

Существуют следующие виды смещение матки в горизонтальной плоскости: смещение всей матки (тела и шейки) – *antepositio*, *retropositio*, *dextropositio* и *sinistropositio*, неправильные наклоны матки – *retroversio*, *dextroversio*, *sinistroversio* и патологический перегиб матки. Смещение всей матки может быть в четырех формах – *antepositio*, *retropositio*, *dextropositio* и *sinistropositio* [4,5,6,9,11,12].

Цель исследования

Изучение эффективности и практическая значимость применения предложенного примерного комплекса восстановительного лечения при неправильных положениях матки относительно горизонтальной оси.

Объект и методы исследования

При проведении данного исследования, его объектом был комплекс предложенных методов и средств, направленный на восстановление и репозицию положения матки и её связочного аппарата, относительно горизонтальной оси малого таза. Нами были применены следующие методы исследования: ознакомление с наявной первичной медицинской документацией, опрос, осмотр, в т.ч. обязательный гинекологический осмотр (в зеркалах и бимануальное влагалищное исследование), общеклиническое исследование, УЗИ. Кроме того, нами был проведён анализ доступных источников информации, как отечественных, так и зарубежных, по изучаемой проблеме.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведение исследования по применению примерного комплекса методов коррекции ряда неправильных положений матки, проводилось на базе и при содействии гинекологического отделения и женской консультации коммунального учреждения «Центральная городская больница» г. Новая Каховка, Херсонская область, Украина в период с декабря 2015 по июль 2016 года. В условиях женской консультации все пациентки, принявшие участие в проводимом исследовании, после предварительного ознакомления с их медицинской документацией, прошли общеклиническое исследование, гинекологический осмотр, УЗИ-исследование. После изучения полученных материалов были сформированы 3 группы (n=37). Все они были отобраны, после их добровольного согласия и разъяснения пациенток цели и методов проведения исследования. При проведении курсов гинекологического массажа мы придерживались обязательных требований к его проведению, предложенных И.И. Бенедиктовым [3,5,6], с учётом практических рекомендаций, предложенных М.Г. Шнейдерманом [2,3,5,6]. Каждая пациентка перед проведением курса гинекологического массажа получила на руки памятку с информацией о подготовке к се-

ансу гинекологического массажа. При личной встрече с каждой пациенткой, с учётом её индивидуальной патологии были разъяснены как её обязательные действия и тактика поведения, так и планируемые действия реабилитолога [2,3,5,6,9]. Также нами в процессе коррекции неправильных положений матки, с учётом выявленной дополнительной патологии, применялись комплексы ЛФК, действие которой были направлены не только на исправление имеющейся патологии, но и на укрепление мышц тазового дна, промежности, передней брюшной стенки [1,6,7,8,13,15,16]. На момент проведения комплекса коррекционно-реабилитационных мероприятий с применением гинекологического массажа, специально подобранного вида ЛФК, у всех пациенток имела место стойкая ремиссия имеющихся хронических воспалительных процессов, подтверждённая клиническим, лабораторными и инструментальными методами исследования. Учитывалось, что занятия ЛФК показаны в случае подвижных приобретенных девиаций матки, а также аномалий положения, осложнённых негрубыми воспалительными спайками половых органов с окружающими тканями [6,8,10,16,17]. Варианты неправильных положений матки отражены на рис. 2:

Пациентки всех трёх групп проходили по 20 сеансов гинекологического массажа, проводимого через день [2,3,5,8,10]. Цикл сеансов проводился в период после завершения менструального кровотечения (в межменструальный период). Первый сеанс обычно проводился как вводно-диагностический и длился от 5-7 до 10-15 минут.

В первой группе (n=12), были пациентки от 22 до 32 лет, средний возраст составлял $27,6 \pm 1,5$ лет. Лечение по поду имеющейся патологии составляло $6,4 \pm 1,3$ года. У 9 пациенток (75,00%) была диагностирована ретрофлексия и ретродевиация матки (*retroversion et retrodeviatio submobilis et fixate*), у 3 (25,00%) пациенток были диагностированы отклонения тела матки в правый или левый бок (*dextra et sinistra lateroversio et flexio*). Из анамнеза было установлено, что данная патология у пациенток первой группы связана с наличием в анамнезе воспалительных процессов как специфической, так и неспецифической этиологии (аднекситы, метриты, метроэндометриты), самопроизвольные и искусственные аборты на ранних сроках беременности.

Также пациентки данной группы проходили курс ЛФК в виде специального комплекса упражнений в изотоническом и изометрическом режиме по методике Епифанова В. А. (1989) [1,6,8,10]. Для закрепления полученного результата пациенткам было рекомендовано, в условиях кабинета ЛФК женской консультации и/или в условиях санаторно-курортного лечения, применить комплекс упражнений ЛФК и специальные упражнения Кегеля, для укрепления мышц передней брюшной стенки и мышц тазового дна [6,8,9,10,16,17].

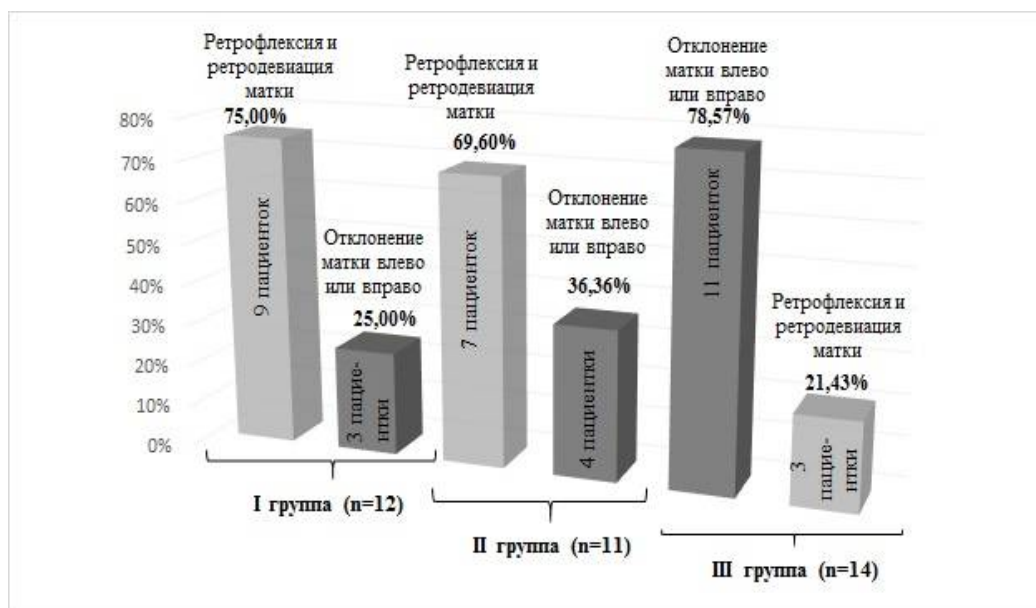


Рис. 2. Варіанти неправильних положень матки в групах.

Во второй группе (n=11), были пациентки от 26 до 33 лет, средний возраст составлял $29,3 \pm 1,3$ года. Лечение по поду имеющейся патологии составляла $4,2 \pm 1,2$ года. У 8 пациенток (72,73%) была диагностирована I степень опущения влагалища – опущение передней стенки влагалища, задней или обеих сразу; во всех случаях стенки не выходят за область входа во влагалище. У 3 пациенток (27,27%) была диагностирована I степень пролапса (опущения) матки, при котором у них отмечалось смещение тела матки книзу, но при этом шейка находится во влагалище.

Также у 7 (63,64%) было диагностировано наличие ретрофлексии и ретродевиации матки (*retroversion et retrodeviatio submobilis et fixate*), а у 4 (36,36%) пациенток данной группы – неправильным положением тела матки в виде её отклонений вбок (*dextra et sinistra lateroversio et flexio*) по отношению к горизонтальной плоскости. К терапии были добавлены занятия ЛФК, в виде комплекса специальных упражнений для мышц живота и тазового дна, по методике В.Е. Васильевой (1970), а также специальные упражнения по методике Кегеля, для укрепления мышц тазового дна [6,7,8,9,10,14].

В третьей группе (n=14), были пациентки от 23 до 32 лет, средний возраст составлял $28,2 \pm 1,3$ года. Лечение по поду имеющейся патологии составляла $5,4 \pm 1,6$ года. У 11 пациенток (78,57%) было диагностировано трубно-перитонеальное бесплодие на фоне хронических воспалительных процессов органов малого таза, специфической и неспецифической этиологии, с развитием интенсивного спаечного процесса, отягощённого неправильным положением тела матки в виде её отклонений вбок (*dextra et sinistra lateroversio et flexio*), у 3 (21,43%) пациенток было диагностировано наличие ретрофлексии и ретродевиации матки (*retroversion*

et retrodeviatio submobilis et fixate).

Сеансы гинекологического массажа в этой группе были наиболее интенсивными (до 25-30 минут), что определялось наличием многочисленных спаечных образований, слабостью связочного аппарата матки и мышц тазового дна. В данной группе дополнительно, для более интенсивной разработки (растяжения спаек), использовались исходные положения пациентки в коленно-локтевом, и особенно в коленно-кистевом положениях [2,3,5,9,10]. Пациенткам этой группы был назначен курс занятий ЛФК при неправильных положениях матки, по методике Д.Н. Атабекова, в модификации Ф.А. Юнусова (1985) [6,7,8,9,10,13].

Контрольный гинекологический осмотр и проведение УЗИ показали явные изменения топографии матки и придатков, уменьшение количества спаечных образований и сращений, отмечено укрепление мышц тазового дна. Пациенткам предложено дальнейшее проведение реабилитационных мероприятий в условиях кабинета ЛФК женской консультации и на санаторно-курортном этапе реабилитации.

Из всего вышеизложенного материала можно сделать следующие выводы:

1. При всей видимой пользе гинекологического массажа, как средства лечения и реабилитации в гинекологической практике, его необходимо применять в комплексе методов физической реабилитации и физиотерапии.

2. Предложенный нами примерный комплекс методов коррекции неправильных положений матки в горизонтальной плоскости может быть предложен к практическому применению на амбулаторно-поликлиническом и санаторно-курортном этапах реабилитации у пациенток репродуктивного возраста с проявлениями опущения стенок влагалища.

Перспектива дальнейших исследований

Будет заключаться в изучении отсроченных эффектов стабильности положения матки и её связочного аппарата у данной группы пациенток, а также в изучении особенностей восстановительного лечения у женщин с неправильными положениями матки, относительно вертикальной оси малого таза.

Литература

1. Абрамченко В.В. Лечебная физкультура в акушерстве и гинекологии / В.В. Абрамченко, В.М. Болотских. – СПб. : «ЭЛБИ-СПб», 2007. – С. 122–124.
2. Акушерско-гинекологический массаж : руководство / М.Г. Шнейдерман. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 80 с.
3. Бенедиктов И.И. Гинекологический массаж и гимнастика. / И.И. Бенедиктов. – Н. Новгород : Издательство НГМА, 1998. – 124 с.
4. Бландин Кале-Жермен. Женский таз. Анатомия и упражнения / Кале-Жермен Бландин. – Одесса : Издательство «Гаятри», 2012. – С. 94–145.
5. Бугаевский К.А. Применение мануальных техник и массажа как средств реабилитации в акушерстве и гинекологии / К.А. Бугаевский // «Медична наука та практика ХХІ століття»: збірка наукових доповідей міжнародної науково-практичної конференції. – Київ, 2016. – С. 27–30.
6. Бугаевский К.А. Лечебная физическая культура, лечебная гимнастика, как средства физической реабилитации при патологии тазового дна и начальных проявлений пролапса женских тазовых органов / К.А. Бугаевский // «Физическое воспитание, спорт, физическая реабилитация и рекреация: проблемы и перспективы развития»: Сборник материалов VI международной электронной научно-практической конференции. – Красноярск, 20–21 мая 2016 г. – С. 367–378.
7. Васильева В.Е. Лечебная физкультура при гинекологических заболеваниях / В.Е. Васильева. – М. : Медицина, 2007. – 48 с.

8. Маркова В.С. Лихувальна гімнастика в фізичній реабілітації жінок з неправильними положеннями матки / В.С. Маркова // Слобожанський науково-спортивний вісник. – 2008. – № 3. – С. 103–106.
9. Минович Е.Д. Клинико-анатомические обоснования применения восстановительных методов физической реабилитации и гинекологического массажа при неправильных положениях и опущениях матки / Е.Д. Минович, В.А. Митюков, А.В. Чурилов [и др.] // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2009. – № 5. – С. 168–174.
10. Пешкова О.В. Комплексная физическая реабилитация женщин молодого возраста с неправильным положением матки в условиях женской консультации / О.В. Пешкова, В.С. Маркова // Слобожанський наук.-спорт. вісн. – 2007. – № 11. – С. 143–147.
11. Степанківська О.В. Гінекологія: підручник / О.В. Степанківська, М.О. Щербина. – 2-е вид. виправл. – К. : ВСВ «Медицина», 2013. – С. 105–118.
12. Суслопаров Л.А. О причинах нормального и патологического положений матки / Л.А. Суслопаров, В.А. Лукин. – Киев : РНМБ, 1991. – 45 с.
13. Юнусов Ф.А. Лечебная физкультура в комплексном лечении женщин, страдающих недержанием мочи при напряжении: метод. рекомендации / Ф.А. Юнусов // ЛФК и массаж. – 2003. – № 1. – С. 26–39.
14. Klimkiewicz K. Chosen aspects of kinesiotherapy in urinary incontinence among women / K. Klimkiewicz, B. Kochański, W. Zukow // Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4 (14). – P. 139–148.
15. Perry J.D. The role of home trainers in Kegel's Exercise Program for the treatment of incontinence. Wound Management / J.D. Perry, L.T. Hullet. - News, 1990. – P. 30–51.
16. Potoczek M. Rehabilitacja dna miednicy u kobiet po poroku / M. Potoczek // Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja. –2010. – № 5 (10) – P. 50–54.
17. Hay-Smith E.J. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women / E.J. Hay-Smith, L.C. Bo Berghmans, H.J. Hendriks [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – № 1. – 1407 p.

Реферат

ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ НЕПРАВИЛЬНИХ ПОЛОЖЕНЬ МАТКИ

Бугаєвський К.А.

Ключові слова: відновне лікування, гінекологічний масаж, лікувальна фізична культура, вправи Кегеля, неправильні положення матки, злуки, реабілітація.

У даній статті представлені матеріали практичного використання лікувальної фізичної культури, лікувальних гімнастики, комплексів спеціальних фізичних вправ, які використовуються при фізичній реабілітації та відновлювальній терапії, як у пацієнток з патологією м'язово-зв'язкового апарату тазового дна, так і при неправильних положеннях матки і жіночих тазових органів. Дані методи і засоби фізичної реабілітації активно застосовуються в гінекології як консервативні і досить ефективні методи лікування, та як засоби відновлення гінекологічних пацієнток з неправильними положеннями матки, відносно горизонтальної осі малого таза. Метою дослідження стало вивчення ефективності та практична значущість застосування запропонованого приблизного комплексу відновного лікування при неправильному положенні матки, відносно горизонтальної осі. Наведено орієнтовні комплекси вправ, авторські методики ряду провідних фахівців в даному питанні, висвітлені основні моменти лікувальних технік, особливості практичного застосування даного методу реабілітації в практиці відновного лікування при даній групі гінекологічної патології. Дано практичні рекомендації для використання фізичних навантажень і вправ на різних етапах реабілітаційно-відновного процесу.

Summary

PRACTICAL ASPECTS OF TREATMENT TO RESTORE NORMAL POSITION OF UTERUS

Bugaevskij K.A.

Key words: restorative treatment, pelvic massage, therapeutic exercises, Kegel's exercises abnormal position of the uterus, adhesions, rehabilitation.

This article presents the practical application of therapeutic exercises and complexes of special physical exercises used for physical rehabilitation and restorative treatment of female patients with pathologies of the musculo-ligamentous apparatus of the pelvic floor and with the wrong position of the uterus and female pelvic organs. These methods and means of physical rehabilitation are widely used in gynaecology as conservative and sufficiently effective means of treatment and restoration of gynaecological patients with abnormal uterine provisions of a horizontal axis in relation to the pelvis. The aim of the study was to investigate the clinical effectiveness of the proposed complex of physical exercises to restore abnormal position of the uterus in relation to a horizontal axis. The specification of own exercises, therapeutic exercises developed by leading experts on this issue are highlighted in the article as well. Practical recommendations to use these rehabilitation and restoration techniques at different stages of the treatment were detailed. .

UDC 556.04/477

Golovkova T.A.

CHARACTERISTICS OF HYDRO-ECOLOGICAL SYSTEM OF THE RIVER DNIPRO

State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy» Ministry of Health care of Ukraine», Dnipro

Growth of economic activity greatly contribute into the enhancement of man-made impact on environment; it aggravates existing ecologic problems in the powerful industrial Dnipropetrovsk region and, as a consequence, negatively impacts health and life quality of its inhabitants. In view of this, the aim of our research was to evaluate hydro-ecological state of the river Dnipro near the city of Dniprodzerzhynsk by studying objects and amounts of waste water disposals into the reservoir as well as to assess pollutants content in the river water. The result obtained shown the main sources of the increasing ecological risk in the water area under observation and proven that the water quality of the river Dnipro meets the requirements of the II-III class of quality of surface waters and is characterized by a moderate degree of contamination. The obtained results are the basis for updating set of measures aimed at improvement of ecological state of the water basin in Dnipropetrovsk region.

Key words: water of the river Dnipro, chemical pollutants, hydro-ecological state.

Introduction

Basin of the river Dnipro in Dnipropetrovsk region is related to the unfavourable one as for maintenance and suitability of the qualitative composition of the water [1, 2, 10]. The most challenging state of the water resources is noted in the area of the Lower Dnipro (from Dniprodzerzhynsk to the estuary): here 76% of the water from the total water consumption is used irreversibly and 83% of the polluted water is discharged [8]. The city of Dniprodzerzhynsk of Dnipropetrovsk region is one of the powerful industrial centres in Ukraine, it is infamous as one of the most adverse industrial areas within the territory of 13.26000 ha with the population of more than 280.000 inhabitants [2]. Dniprodzerzhynsk industrial complex numbers about 60 industrial facilities of various branches. A high concentration of enterprises of heavy industry, chemical industry, heat-and-power engineering complexes, containing physically worn out and obsolete workshops, lack of well-functioning water purification equipment, heavy motor load on the environment cause a high degree of degradation of environmental components [9, 10]. The city accumulates millions of tons of industrial wastes, disposed in storages, area landfill, and refuse dumps. An important factor of the existing critical ecological situation within the limits of Dniprodzerzhynsk is residential and industrial waste waters. Surface water discharge and runoff from the city territory are the grave pollutants of the reservoir. The length of the Dnipro along the territory of Dniprodzerzhynsk is about 15 km; most of the waterfront on the right bank is occupied by the industrial zone, a place of untreated industrial sewage discharge [4, 11].

Environmental protection, along with economic integration, is one of the priorities for the European Community. For the period from 2005 to 2016 the EU adopted the Global Water Initiative "Water for life - health, welfare, economic development and security."

Therefore, negative hydro-ecologic and hydro-economic state of the Dnieper basin caused by an intensive anthropogenic pollution of the environment is one of the urgent ecological and hygienic

problems nowadays [4, 5, 7]. Thus, the purpose of the work was to evaluate the peculiarities of hydro-ecological system of the river Dnipro.

Materials and methods of research

In the course of the study there were analyzed statistic data of the state recording of the water use - 2TP (water economy) in Dnipropetrovsk region and the city of Dniprodzerzhynsk in particular over 2012. The approved records provides establishing information on water consumers, water quantity and quality, as well as data on the types of water consumption, on the basis of which the distribution of water between objects have been performed and measures for rational water consumption have been developed.

Evaluation of quality of water sources was performed by water sampling taken from the Dnipro, both superficial and deep (total 16 samples). Places of sampling were: settlement Auly, Romankovo, Karnauhivka, and Taromske. Dniprodzerzhynsk Sanitary Station provided support in carrying chemical analysis of the water from the surface water source to identify pH, BOD₅, COD, ammonia nitrogen, nitrites, nitrates, mineral oil, sulphates, chlorides, phenols, solids, and suspended solids. Selection of chemicals and parameters for the research was chosen due to the following factors: 1) they belong to the list of key indicators of water pollution; 2) they are "indicators of influence" of contaminated wastewaters on the state of the reservoir in selected water sampling points, which are located directly at the confluence of the land runoffs. To assess the quality of water photometric, gravimetric and titration methods were used. Hygienic assessment was carried out in accordance with "Sanitary rules and norms of protection of surface waters from pollution" [6].

Results of the research and their discussion

Analysis of the volume of water disposal in the city of Dniprodzerzhynsk testifies that the total amount of wastewaters for 2012 made up over 115 mln m³/ year, of which about 15% do not pass through the purification. The main pollutants of the Dnipro river is JSC "Dniprovsk Metallurgical Plant",

JSC "Dniprodzerzhinsk HPP", left-bank water and wastewater treatment facilities, Public Utility "City Water Authority", PU "Ekoantylid", JSC "Dniproazot", JSC "Dniprovaogonmash", JSC "Bahliykoks", LLC "Dniprodzerzhynsk utility company" (fig. 1).

Other companies with a relatively small amount of water consumption or with a high recycling water supply, discharge waters into the city sewerage system and together with household waste water the waters get into city treatment facilities.

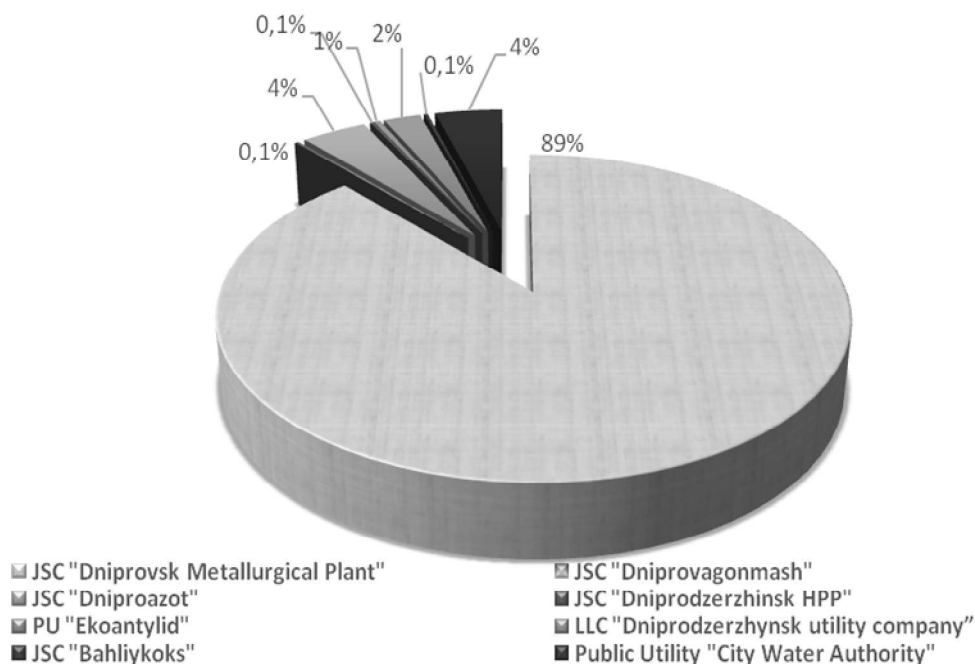


Fig. 1. Proportion of wastewater discharged by enterprises of Dniprodzerzhynsk.

Pollutants under investigation were identified in all water samples, mostly within the established normative values. Hygienic assessment of concentrations of chemical parameters in the water, which was selected near the settlements Auly and Romankove demonstrates a relatively high qualitative composition of the reservoir within the residential zone of the areas under the observation, with substances content corresponding to SanPiN 4630-88. Along with this, in the water of the water source near the village Karnauhivka and village Taromske phosphate concentrations exceeded maximum permissible concentrations (MPC) by 21% ($0.17 \pm 0.01 \text{ mg/dm}^3$ in MPC - 0.14 mg/dm^3). This fact may testify to pollution with domestic nature predominantly, as these substances are components of household chemicals (detergents, powders etc.) and enter the reservoir on discharge of domestic wastewater.

In the samples taken near the village Karnauhivka, TPH content in the water on average made up - $0.27 \text{ mg/dm}^3 \pm 0.004$, which is estimated as excessive compare to the normal (0.23 mg/dm^3). Within the limits of the settlement there was established excess of TPH concentration, the latter being significantly higher in surface samples ($p < 0.05$), this can be due to the oil film on the water surface. Thus, it was assumed, that adverse contamination of the surface layer of the water with oil products is not only of industrial nature, but is caused by a significant amount of these substances in surface run-offs from the adjacent territory, polluted by vehicle

emissions.

It should be noted that by almost all the studied parameters in the water samples of the river Dniro, approaching to the maximum permissible values (80-98% of MPC) is observed, this testifies to a moderate pollution of the reservoir. Presence of significant content of petroleum products and that of iron in the reservoir can be explained by industrial pollution of the river Dnieper. This is indicated by the increase of the iron content within the industrial zone [5] and testifies to the unauthorized discharge of industrial wastewater executed by enterprises and companies.

It is necessary to note that the river Dniro is the main source of drinking water for the left-bank and right-bank areas of the city Dniprodzerzhynsk. There is no alternative water supply source in the city. Therefore, deterioration of the water basin state poses a problem with natural self-cleaning processes, greatly complicates the process of water treatment at water treatment plants, this in its turn affects the quality of drinking water. Water purification facilities can no longer prevent entry of a significant amount of contaminating inorganic and organic substances into the drinking water and this threatens health of the population [3, 7]. To address the problem of hydro-ecologic instability of technologically contaminated region, it is necessary to update programs on the improvement of the water body [10, 11]. Of course, such projects do exist, however, judging from the current state of the river, one should notice that they are ineffective.

Conclusions and prospects of further researches

Comprehensive analysis of the research results has found that concentration of powerful sources of man-made pollution in the water area of Dniprodzerzhinsk negatively impacts the state of the Dnipro and is characterized by the exceeding of the maximum permissible concentration of petroleum products and that of phosphates. Based on the monitoring data of pollutants, it has been revealed that at the time of observation water quality around the current water source meets the requirements of II-III class of the surface water quality and is characterized as moderately polluted. Accumulation of pollutants leads to deterioration of the water quality by hydro-chemical, hydro-physical and sanitary-hygiene indicators and as a consequence, changes in hydro-biological characteristics, leading to degradation of the Dnipro ecosystem. The ability of the reservoir to self-regulation does not provide disturbed balance, leading to a large-scale river control with destruction of biocommunication [6, 9]. Taking into account that at the expense of the water basin of the river Dnipro over 30 mln. of Ukrainians meet water demands, there is a need in further more detailed ecologic and hygienic scientific research to assess the water quality of water sources, in terms of industrially developed region, this will make it possible to objectively assess the situation and propose a set of measures on improving ecological state of the water basin of Dnipropetrovsk region in order to preserve and restore its natural potential.

Реферат

ХАРАКТЕРИСТИКА ГІДРОЕКОСИСТЕМИ РІЧКИ ДНІПРО

Головкова Т.А.

Ключові слова: вода р.Дніпро, хімічні забруднювачі, гідроекологічний стан.

Інтенсифікація господарської діяльності, одна із обов'язкових умов подальшого розвитку людського суспільства, супроводжується посиленням антропогенної дії на довкілля, що загострює екологічні проблеми потужного промислового регіону – Дніпропетровської області і негативно впливає на здоров'я та якість життя його мешканців. У зв'язку з цим, нами було поставлено за мету визначити гідроекологічний стан р. Дніпро поблизу міста Дніпродзержинська за допомогою виявлення об'єктів та об'ємів скиду стічних вод у водойму та оцінки вмісту забруднювачів річної води. За результатами досліджень встановлені основні джерела підвищеного екологічного ризику в акваторії спостереження, а також виявлено, що якість води р. Дніпро відповідає вимогам II-III класу якості поверхневих вод і характеризується помірним ступенем забруднення. Отримані результати стали обґрунтуванням для вдосконалення комплексу заходів з покращення екологічного стану водного басейну Дніпропетровського регіону.

Реферат

ХАРАКТЕРИСТИКА ГИДРОЕКОСИСТЕМЫ РЕКИ ДНЕПР

Головкова Т.А.

Ключевые слова: вода р.Днепр, химические загрязнители, гидроэкологическое состояние.

Интенсификация хозяйственной деятельности, одно из обязательных условий развития человеческого общества, сопровождается усилением антропогенного воздействия на объекты окружающей среды, что обостряет экологические проблемы мощного промышленного региона – Днепропетровской области, и как следствие, негативно влияет на здоровье и качество жизни его жителей. В связи с этим, нашей целью стало определение гидроэкологического состояния реки Днепр вблизи города Днепропетровска с помощью изучения объектов и объемов сброса сточных вод в водоем и оценки содержания загрязнителей в речной воде. В результате исследований установлены основные источники увеличения экологического риска в акватории наблюдения, а также определено, что качество воды реки Днепр отвечает требованиям II-III класса качества поверхностных вод и характеризуется умеренной степенью загрязнения. Полученные результаты являются обоснованием для совершенствования комплекса мер по улучшению экологического состояния водного бассейна Днепропетровского региона.

Література

1. Голік Ю.С. Екологічний стан басейну річки Дніпро в Полтавській області / Ю.С. Голік, О.Е. Ілляш, О.В. Степова // Вісник Інженерної академії України. – 2013. – №1. – С.197-200.
2. Екологічний паспорт Дніпропетровської області / Дніпропетровськ, 2013. – 131 с.
3. Клименко М.О. Охорона водних об'єктів від антропогенного впливу / М.О. Клименко, О.М. Клименко, І.І. Статник // Вісник КНУ імені Михайла Остроградського. - Кременчук, 2010. – Вип. 6/2010 (65). – Ч.1. – С. 177-181.
4. Левичкая Е.Г. Химический анализ осадков сточных вод, которые образовались на правобережных очистных сооружениях г. Днепропетровска / Е.Г. Левичкая, Н.Д. Волошин, С.В. Влаксян [та ін.] // Вісник НТУ «ХПІ». – 2012. – Серія : Хімія, хімічна технологія та екологія, Вип. № 63 (969). – С. 67–71.
5. Рублевська Н.І. Гігієнічні аспекти питного водопостачання сучасного індустріального міста / Н.І. Рублевська, В.В. Коваль, В.Ф. Ткаля [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2014. – № 23(4). – С. 176–181.
6. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения СанПиН 4630-88 // Збірник важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Київ, 1995. – Т. 1, ч. 1. – С. 139-205.
7. Сердюк С.Н. Диагностика загрязнения тяжелыми металлами почвенного покрова индустриально-урбанизированных территорий / С.Н. Сердюк // Екологія та ноосферологія. – 2007. – Т. 18, № 3-4. – С. 5–18.
8. Хвесик М.А. Екологічні проблеми басейну р. Дніпро та шляхи їх вирішення / М.А. Хвесик // Екологія і природокористування. – 2013. – № 17. – С. 68–74.
9. Шапарь А.Г. Нарушение водоохранного законодательства как фактор, ускоряющий деградацию экосистемы р.Днепр / А.Г. Шапарь, Н.А. Емец, О.А. Скрипник // Екологія і природокористування. – 2013. – № 17. – С. 58–66.
10. Шапарь А.Г. Возможные технические решения для повернення техноэкологии р. Дніпро до природного стану / А.Г. Шапарь, О.О. Скрипник, Д.В. Чілій // Екологія і природокористування. – 2013. – № 16. – С. 83–92.
11. Шапарь А.Г. Особенности влияния техноэкологии бассейна р. Днепр на шельф Черного моря / А.Г. Шапарь, О.А. Скрипник, Н.А. Емец // Екологічна безпека прибережної та шельфової зон та комплексне використання ресурсів шельфу. – 2013. – № 27. – С. 231–236.

УДК 616.127-005.8-06:616-089.168.86

Гончарь А.В., Кобец А.В., Копица Н.П., Юхновский А.Ю.

ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Цель работы - изучить особенности параметров ТСР и их связь с данным эхокардиографии, краткосрочным и отдаленным прогнозом заболевания у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Обследовано 114 больных с острым инфарктом миокарда. Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование на 8-10 сутки заболевания и в срок 4 недели наблюдения, а также суточное мониторирование ЭКГ в период 4-6 недель после ОИМ. 25 пациентам (16 мужчин и 9 женщин), имевших по результатам Холтер-ЭКГ желудочковую экстрасистолию, проведен расчет показателей начала турбулентности T_0 (степень ускорения сердечного ритма после ЖЭС, %) и наклона турбулентности T_s (интенсивность дальнейшего замедления ритма, мс / RR). Риск ВСС и неблагоприятных событий, госпитальной и 6-месячной смертности у пациентов, перенесших ОИМ и имеющих патологические показатели ТСР, был достоверно повышен по сравнению с больными с нормальными значениями индексов T_0 и T_s . Кроме того, у большинства пациентов с аномальными значениями маркеров ТСР отмечалась средняя ЧСС более 70 уд/мин и снижение систолической функции по данным ЭхоКГ на 8-10 сутки после ОИМ; при повторном эхокардиографическом исследовании через 4-6 недель после ОИМ достоверных различий между подгруппами нормальных/измененных значений T_0 и T_s выявлено не было. Параметры ТСР, полученные в срок 4-6 недель после ОИМ, достоверно связаны с риском по шкале GRACE и сократимостью ЛЖ в острый период заболевания. Дополнительная их оценка является перспективной в плане уточнения прогноза заболевания в отсроченный период наблюдения, выявление когорты лиц с повышенным риском развития внезапной сердечной смерти, индивидуализации плана наблюдения и реабилитации у таких пациентов.

Ключевые слова: прогнозирование, острый инфаркт миокарда, турбулентность сердечного ритма.

Робота являється фрагментом НІР «Розробка сучасних моделей стратифікації ризику та визначення персоналізованих профілактичних заходів виникнення раптової серцевої смерті у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому», № гос. реєстрації 0114U001167.

Случаем внезапной сердечной смерти (ВСС) считают смерть ненасильственной этиологии, развивающуюся вследствие сердечной патологии, когда остановка кровообращения развивается в течение одного часа от манифестации острых симптомов и ей предшествует внезапная потеря сознания, причем независимо от наличия сведений о заболеваниях сердечно-сосудистой системы, однако вне зависимости от этого наступление смерти является неожиданным.

ВСС является одной из основных причин смерти у взрослых во всем мире. В большинстве случаев ВСС наблюдается у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), при этом риск развития ВСС повышается у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ), в 4-6 раз по сравнению с общей популяцией [1,2,3].

В Украине в 2012 г. зарегистрировано 9 028 604 случая ИБС, 50 562 случая ИМ [5], 26500 случаев ВСС, которые могли бы быть потенциально предотвращены, особенно в раннем периоде после ИМ [4,6].

У пациентов, которые перенесли острый коронарный синдром, вероятность ВСС составляет 5% в год, с сердечной недостаточностью и/или ФВ левого желудочка < 35%-20%, после жизненно опасных нарушений ритма с успешной реанимацией или перенесенной остановки

сердца – 25%, у пациентов после перенесенного ИМ из группы высокого риска – более 30% в год [7].

Учитывая сказанное, нельзя переоценить важность методов стратификации риска ВСС. Так как вероятность развития синдрома ВСС значительно возрастает после перенесенного ИМ, особо важным является отбор пациентов группы высокого риска в ранний постинфарктный период с дальнейшей оптимизацией тактики наблюдения и лечения [7].

В настоящее время для стратификации риска развития ВСС используют неинвазивные показатели, которые включают турбулентность сердечного ритма (ТСР), вариабельность сердечного ритма, барорефлекторную чувствительность, альтернацию Т-волны, удлинение QT-интервала, сниженную фракцию выброса (<35 %) и др., биохимические маркеры крови (С-реактивный белок, натрийуретические пептиды, ST2, липиды, глюкоза, и др.) [13].

Одним из перспективных неинвазивных показателей как предиктора опасных для жизни желудочковых нарушений ритма и ВСС является турбулентность сердечного ритма (ТСР).

Цель исследования

Изучить особенности параметров ТСР и их связь с данным эхокардиографии, краткосроч-

ным и отдаленным прогнозом заболевания у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

Материал и методы исследования

Обследовано 114 больных, проходивших лечение в клинике ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ), в том числе 78 мужчин (68,4%) и 36 женщин (31,6%). Средний возраст обследованных больных составил 64,2±1,9 лет. Диагноз подтверждался наличием клинической картины, данными ЭКГ, определением маркера некроза миокарда – тропонина I. Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование на 8-10 сутки заболевания и в срок 4 недели наблюдения, а также суточное мониторирование ЭКГ в период 4-6 недель после ОИМ.

Из общего количества больных по данным Холтер-ЭКГ 25 пациентов (16 мужчин и 9 женщин) имели желудочковую экстрасистолию, подлежащую обработке по алгоритму расчета параметров TCP.

Показатель T_0 рассчитывался как отношение разницы между суммами значений первых двух синусовых RR интервалов, следующих за ЖЭ, и последних двух синусовых RR интервалов перед ЖЭ к сумме двух синусовых RR интервалов до ЖЭ, выраженное в процентах [9]:

$$T_0 = \frac{((RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1}))}{(RR_{-2} + RR_{-1})} \times 100\%$$

Для определения T_s (мс/RR) рассчитывался наклон изменений RR интервалов с помощью прямых линий регрессии для каждых 5 RR ин-

тервалов из 15-20 следующих за компенсаторной паузой (RR[1]~RR[5], RR[2]~RR[6] ... RR[16]~RR[20]).

Значения $T_0 \leq 0\%$ и $T_s \geq 2,5$ мс/RR считаются нормальными, а $T_0 > 0\%$ и $T_s < 2,5$ мс/RR – патологическими. Учащение синусового ритма, которое идет после его кратковременного замедления, считается физиологической реакцией в ответ на ЖЭ [10].

В исследованиях для расчета TCP используются записи ЭКГ, которые содержат 3-5 синусовых RR интервалов, идущих подряд до ЖЭ и 15-20 интервалов, следующих за компенсаторной паузой. Показатели TCP могут быть измерены для каждой ЖЭ и представлены средним значением со стандартным отклонением [11].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica for Windows v.6.0. В качестве описательных статистик использовались медиана, нижний и верхний квартили, для оценки межгрупповых отличий – критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ – с использованием коэффициента Пирсона, кластеризация пациентов по значениям T_0 и T_s проводилась методом К-средних с 50-кратной кросс-проверкой.

Результаты исследования и их обсуждение

Средние значения маркеров TCP у обследованных больных в зависимости от примененной тактики лечения (консервативная стратегия либо реваскуляризация методом тромблизиса/чрезкожного коронарного вмешательства) приведены в табл. 1.

Таблица 1
Начало и наклон турбулентности у пациентов, перенесших ОИМ, в зависимости от проведения ТЛТ/ЧКВ

Параметры TCP	Консервативное лечение N=5	Проведена ТЛТ N=8	Проведено ЧКВ N=9	Проведены ТЛТ и ЧКВ N=3
T_0 , %	-0,74 (-1,06; -0,37)	-1,61 (-3,40; -0,32)	-1,13 (-3,17; -0,61)	-3,36 (-4,79; 0,71)
T_s , мс/RR	4,47 (4,29; 4,70)	3,84 (1,99; 6,27)	3,22 (2,45; 9,03)	6,12 (3,10; 12,13)

Примечание: При проведении межгруппового анализа достоверных различий не выявлено, $p > 0,05$.

Как видно из таблицы 1, уровень T_0 и T_s по данным холтеровского мониторирования ЭКГ на 4-6 неделе достоверно не отличался у пациентов, находившихся под наблюдением, в зависимости от того, проводилась ли в остром периоде ИМ реваскуляризация и какой ее метод был применен. Учитывая малочисленность выделенных групп (в первую очередь, малого количества больных, не получивших реваскуляризацию, а также перенесших ЧКВ после неэффективного тромблизиса), а также доказанную на сегодня более высокую клиническую эффективность перкутанных вмешательств в сравнении с ТЛТ, дополнительно были проанализированы значения параметров TCP после объединения

пациентов в подгруппы «перенесшие ЧКВ», $n = 13$, и «не получившие ЧКВ», $n = 12$. Полученные средние величины T_0 составили соответственно -1,82 (-3,51; -0,27) против -2,05 (-2,54; -0,37) %, T_s – 3,68 (2,57; 9,20) против 4,66 (2,52; 5,93) мс/RR; обе группы больных также достоверно не различались между собой.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу отсутствия четкой связи между наличием и типом примененного метода реваскуляризации у больных с острым ИМ и параметрами турбулентности сердечного ритма. На наш взгляд, описанная особенность объясняется тем, что снижение реактивности парасимпатической нервной системы, играющее ведущую роль в фо-

рмировании патологических изменений T_o и T_s , напрямую не связано с характером морфологического ремоделирования миокарда в постинфарктном периоде; диссинхрония же сокращения сердечной мышцы, также участвующая в формировании феномена ТСР, может иметь в качестве патофизиологического субстрата как крупно- или мелкоочаговую структурную аномалию, которой в постинфарктном периоде выступает как организующийся рубец, так и локальные нарушения энергетического обмена и трансмембранного потока ионов, ведущие к формированию электрической гетерогенности миокарда желудочков. Данный феномен объясняет доказанную прогностическую ценность параметров ТСР у больных острым ИМ, независимую от на-

личия прочих маркеров стратификации риска, таких как низкая фракция выброса, сниженная вариабельность сердечного ритма и высокая среднесуточная ЧСС.

С целью выявления связи изучаемых показателей ТСР с прогнозом в острый и отдаленный период наблюдения после перенесенного ИМ были проанализированы особенности распределения баллов по шкале GRACE среди пациентов, имеющих патологически измененные и нормальные значения T_o и T_s . Результаты, полученные при сравнении больных в зависимости от значений показателя начала турбулентности, представлены на рис. 1.

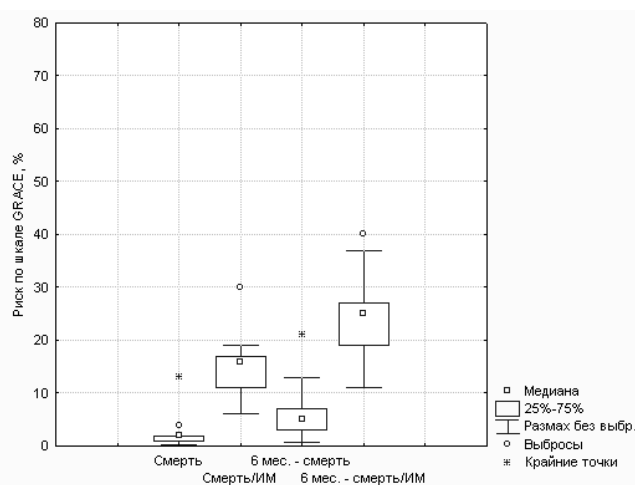
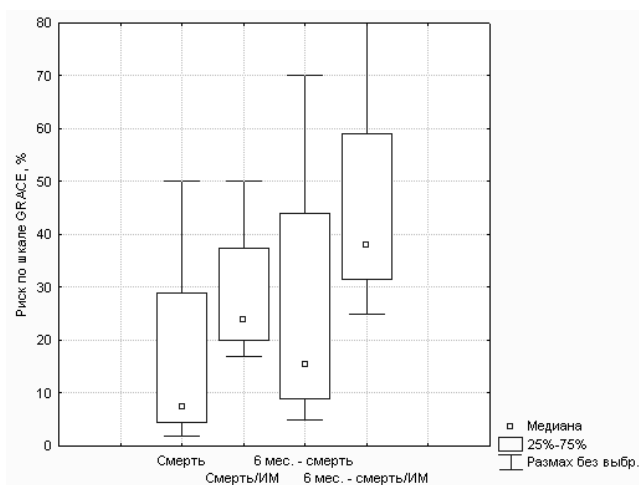


Рис. 1. Расчетный риск смерти и комбинированной точки «смерть/повторный ИМ» по шкале GRACE у больных острым ИМ с патологически повышенным ($T_o > 0\%$, слева) и нормальным ($T_o \leq 0\%$, справа) показателем начала турбулентности.

Как видно из рисунка 1, риск смерти и неблагоприятных событий в выделенной подгруппе пациентов с аномальными значениями T_o был существенно повышен по подшкалам госпитальной смертности (7,5 (4,5; 29,0) % против 2,0 (1,5; 3,0) % среди больных с нормальными значениями T_o), $p = 0,056$ и госпитальной смертности/ОИМ (24,0 (20,0; 37,5) % против 16,0 (11,5; 17,0) % соответственно, $p=0,018$). Кроме того, у таких пациентов наблюдалось значимое повышение риска 6-месячной смертности (15,5 (9,0; 44,0) % против 5,0 (3,5; 7,5) %, $p = 0,056$) и 6-месячной смертности/ОИМ (38,0 (31,5; 59,0) % против 25,0 (19,0; 27,5) %, $p = 0,045$).

Следует отметить, что при анализе расчетного риска по подшкалам GRACE среди больных со сниженными ($T_s < 2,5$ мс/RR) и нормальными ($T_s \geq 2,5$ мс/RR) значениями наклона турбулентности достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Указанный факт объясняется

сложной природой как самого феномена ТСР, так и его патологических изменений, которые не могут быть объяснены лишь замедлением реактивных колебаний диастолического наполнения полости левого желудочка вследствие измененной вегетативной регуляции деятельности синусового узла, и подчеркивает целесообразность более детального изучения изолированной и комбинированной прогностической и патофизиологической роли обоих маркеров ТСР.

Учитывая вышесказанное, на следующем этапе анализа роли T_o и T_s у больных острым ИМ была проанализирована их связь с параметрами эхокардиографического исследования, полученными на 8-10 сутки наблюдения. Средние показатели фракции выброса ЛЖ у больных с нормальными и патологически измененными значениями начала и наклона турбулентности графически представлены на рис. 2.

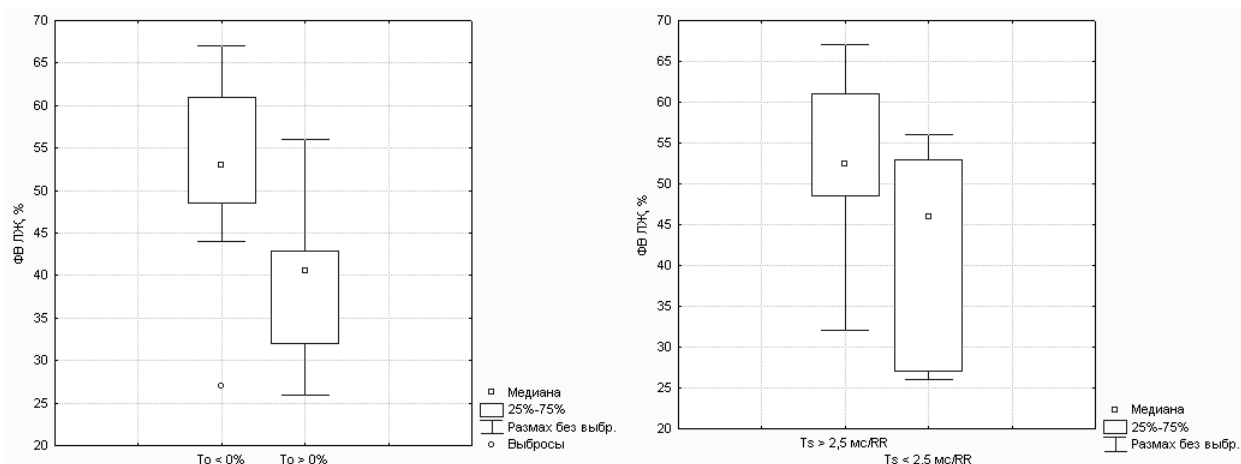


Рис. 2. Фракция выброса ЛЖ у больных острым ИМ в зависимости от значений показателей начала и наклона ТСР.

Обращает на себя внимание резкое снижение глобальной систолической функции в подгруппах больных с измененными значениями маркеров турбулентности: для аномально повышенного показателя T_o средние значения ФВ ЛЖ составили 40,5 (32,0; 42,9) % против (53,0 (48,5; 61,0) % для больных с $T_o \leq 0\%$, $p = 0,019$; уровень $T_s < 2,5$ mc/RR также был ассоциирован с некоторым понижением фракции выброса до 46,0 (27,0; 53,0) % против (52,5 (48,5; 61,0) % у пациентов с нормальными значениями T_s , $p = 0,089$.

Описанная закономерность подтверждалась наличием достоверной средней силы корреляционной связи между ФВ ЛЖ и изучаемыми параметрами турбулентности, имеющей отрицательную направленность для T_o ($R = -0,46$, $p < 0,05$) и положительную – для T_s ($R = +0,55$, $p < 0,05$).

Линейные размеры полости ЛЖ, полученные в ходе рутинного эхокардиографического исследования на 8-10 сутки наблюдения, приведены в табл. 2.

Таблица 2
Размер полости ЛЖ у пациентов, перенесших ОИМ, в зависимости от нормальных и патологических значений начала и наклона турбулентности

Параметры	$T_o > 0\%$ N=5	$T_o \leq 0\%$ N=20	$T_s < 2,5$ mc/RR N=6	$T_s \geq 2,5$ mc/RR N=19
Конечно-диастолический размер, см	4,90 (4,82; 4,90)	5,10 (4,90; 5,50) $p > 0,05$	5,05 (4,90; 5,30)	5,04 (4,70; 5,40) $p > 0,05$
Конечно-систолический размер, см	3,86 (3,74; 4,00)	3,64 (3,20; 4,00) $p > 0,05$	4,00 (3,80; 4,30)	3,50 (3,20; 3,90) $p = 0,042$

Примечание: Достоверность различий приведена для попарных сравнений подгрупп больных с нормальным/патологическим значением T_o и T_s .

Полученные результаты поддерживают выявленную при анализе фракции выброса тенденцию к снижению сократимости миокарда при аномальных значениях маркеров ТСР. Проявлением этого следует считать достоверное повышение средних значений конечно-систолического размера ЛЖ у больных со сниженными показателями T_s ; подтверждением выявленной связи служила обратная корреляционная связь между наклоном турбулентности и КСР ($R = -0,46$, $p < 0,05$). Аналогичные изменения в подгруппе пациентов со значениями $T_o > 0\%$, очевидно, маскировались исходно большим размером полости ЛЖ в диастолу.

Следует особо отметить, что описанные зависимости фракции выброса и линейных размеров ЛЖ от параметров ТСР наблюдались лишь по данным эхокардиографического исследования, проведенного в острый период заболевания (на 8-10 сутки); анализ результатов повтор-

ного исследования в срок 4 недели наблюдения не выявил достоверных различий между подгруппами нормальных/измененных значений T_o и T_s ни по одному из названных показателей ЭхоКГ.

Учитывая сохраняющуюся электрическую гетерогенность миокарда левого желудочка после перенесенного инфаркта, значительное количество таких пациентов имеют в дальнейшем повышенный риск развития внезапной сердечной смерти и являются кандидатами для профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Следует отметить, что на сегодня основным показанием к этой процедуре служит снижение фракции выброса ЛЖ менее 35%; в то же время указанный маркер имеет ограниченную чувствительность, так как риск жизнеугрожающих аритмий после перенесенного ИМ достоверно повышен в сравнении с общей популяцией даже в случае удовлетворительной

сократимости левого желудочка. Полученные нами данные подчеркивают независимую прогностическую роль параметров TCP, что может быть особенно ценным в контексте дополнительной стратификации риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сохраненной фракцией выброса ЛЖ в отдаленный период наблюдения.

Анализ связи изучаемых параметров с показателями суточного мониторирования ЭКГ на 4-6 неделе наблюдения позволил выявить достоверное повышение среднесуточной ЧСС у больных, перенесших острый ИМ, с аномально сниженными значениями наклона турбулентности (75 (70; 81) против 69 (63; 70) уд/мин. в группе $T_s > 2,5$ мс/RR, $p = 0,030$). Данная особенность заслуживает особого внимания, с одной стороны, в связи с тем, что в группе измененных значений T_s более 75% пациентов имели среднюю ЧСС более 70 уд/мин., что, наряду с прочими описанными закономерностями, характерными для данной подгруппы пациентов, следует отнести к признакам относительно неблагоприятного прогноза; с другой же стороны, примечателен сам факт достоверного повышения ЧСС при патологически измененной TCP, несмотря на описанное в литературе снижение чувствительности методики при учащении сердечного ритма.

Прочие параметры холтеровского мониторирования ЭКГ, включая расчетные индексы вариабельности сердечного ритма, не продемонстрировали достоверных различий в подгруппах обследованных пациентов с нормальными и измененными значениями T_o и T_s ; несмотря на наличие сильной обратной корреляции между обоими показателями TCP ($R = -0,70$, $p < 0,05$), не было выявлено также связи между среднесуточной ЧСС и значениями начала турбулентности.

С целью изучения информативности подпороговых (не достигающих патологических значений) изменений параметров TCP, а также проверки оптимальности общепринятых границ их нормальных значений, в ходе дальнейшего анализа была проведена кластеризация обследованных пациентов по значениям T_o и T_s . Полученные результаты представлены на рис. 3.

Учитывая наличие единичного выброса по значению T_o , а также малочисленность 3 из 4 полученных кластеров, процедура была повторена с исключением из анализа указанного наблюдения. Новая процедура с 50-кратной кросс-проверкой позволила выделить 2 статистически оптимальных кластера больных с ошибкой обучения $p = 0,204$; диаграмма рассеяния по значениям T_o и T_s представлена на рис. 4.

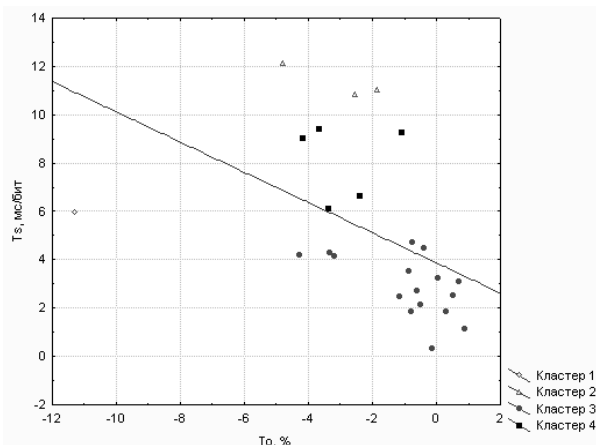


Рис. 3. Кластеризация обследованных пациентов по значениям начала и наклона турбулентности.

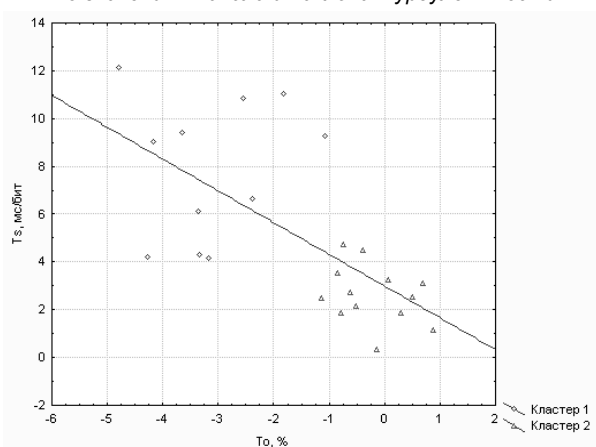


Рис. 4. Оптимизированная кластеризация обследованных пациентов по значениям начала и наклона турбулентности.

Несмотря на очевидную однородность полученных кластеров, при проведении анализа различий между ними по расчетному риску неблагоприятных коронарных событий (шкала GRACE), параметрам эхокардиографического исследования в срок 8-10 дней и 4 недели после перенесенного ИМ, параметрам холтеровского мониторирования ЭКГ в срок 4-6 недель наблюдения единственным достоверным отличием было более низкое среднее значение фракции выброса ЛЖ во 2-м кластере в сравнении с 1-м: 47,0 (40,5; 53,0) против 59,5 (51,0; 64,0) %, $p = 0,003$.

Результаты и их обсуждение

Термин TCP применяется для описания кратковременных колебаний в длительности синусового цикла, которые идут после желудочковых экстрасистол (ЖЭ). Обычно сразу после ЖЭ наблюдается учащение синусового ритма, после чего идет его замедление до начальных значений [8]. Для оценки TCP применяют два показателя: начало TCP (turbulence onset) (T_o) и (наклон TCP) (turbulence slope) (T_s). T_o – представляет собой величину ускорения синусового ритма после желудочковых экстрасистол (ЖЭ), а T_s – интенсивность замедления синусового ритма,

который идёт после его ускорения.

Развитию ТСР способствуют определенные физиологические механизмы. Активация артериальных барорецепторов выбросом желудочков вызывает рефлекторное замедление скорости проведения.

Аритмия связана с блокадой атриовентрикулярного соединения и отражает гемодинамическое ухудшение желудочковых сокращений и оказывает отрицательное воздействие на сердечный выброс и способствует развитию различных гемодинамических и вегетативных нарушений.

Раннее ускорение частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время ТСР связано с вагусным влиянием в ответ на пропущенный афферентный барорефлекторный вход из-за гемодинамически неэффективного желудочкового сокращения. Эта гемодинамическая недостаточность обусловлена несколькими факторами, которые включают неполное электрическое восстановление, короткий период диастолического наполнения, снижение сократимости, высокую нагрузку во время ТСР и снижение желудочковой сократимости. Совокупность этих факторов вызывает снижение систолического артериального давления (САД) по сравнению с нормальным синусовым ритмом.

Неэффективное сокращение и компенсаторная пауза вызывают также снижение диастолического давления (ДАД). Гемодинамические нарушения и снижение САД во время последующей активации аортальных и каротидных барорецепторов вызывают повышение ЧСС из-за ингибирования вагусных рецепторов.

В то же время транзиторная гипотензия стимулирует симпатическую дугу вегетативной нервной системы. Снижение ДАД активирует симпатическую нервную систему, что вызывает выброс норадреналина в периваскулярные симпатические окончания и ведет к повышению периферического сосудистого сопротивления. Развитие этих эффектов зависит от начального артериального давления, барорефлекторной чувствительности и начальной степени активности симпатической нервной системы. [9]

Из-за того, что задержка гемодинамического ответа на стимуляцию симпатической нервной системы составляет около 5 с, раннее ускорение ЧСС при ТСР не связано с активацией симпатической нервной системы. Напротив, обе ветви вегетативной нервной системы способствуют в поздней фазе ТСР постепенному возвращению ЧСС и сократимости к изначальному уровню [9].

Следует отметить, что существует ряд проблем, не позволяющих применить методику к ряду записей ЭКГ по Холтеру: ТСР нельзя определить при отсутствии эктопических комплексов; наличие фибрилляции предсердий делает невозможным интерпретацию ЭКГ. Кроме того, методика определения ТСР предполагает реги-

страцию 5 комплексов до эктопического сокращения и 20 комплексов после него. Таким образом, частая и в особенности аллоритмированная по типу би-, тригеминии желудочковая экстрасистолия исключает некоторые записи из исследования из-за отсутствия последовательных 20 синусовых комплексов, необходимых для оценки TS [3,9].

Практически во всех работах, посвященных ТСР, отмечается факт корреляции ТСР и ЧСС. При высоких значениях ЧСС >80 в 1 мин показатели турбулентности снижаются, приводя к ложноотрицательным результатам. В особенности это касается показателя TS [9].

Учитывая сказанное выше, показатели ТСР следует считать перспективными маркерами, обладающими потенциальной прогностической ценностью в отношении развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и синдрома ВСС, что диктует необходимость детального изучения их диагностической и прогностической значимости у больных с острым инфарктом миокарда.

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют против концепции о возможной ценности изменений параметров ТСР в пределах нормальных их значений для дополнительной стратификации риска у больных после острого ИМ. На наш взгляд, это объясняется в первую очередь значительной вариабельностью изучаемых показателей, не сопровождающейся достоверным повышением риска жизнеугрожающих аритмий при сохранении подпороговых значений To и Ts, что обусловлено их сильной связью с состоянием вегетативной регуляции работы синоатриального узла. Более того, незначительные изменения классификационных правил по отнесению значений обоих показателей к категории нормальных/патологически измененных (статистически оптимальная граница между 1-м и 2-м кластерами составляла -1,0% для To и 4,0 мс/RR для Ts) в нашем исследовании приводили к исчезновению связи изучаемых маркеров ТСР с параметрами ЭхоКГ и риском по шкале GRACE, отражая снижение прогностической ценности проводимой классификации в сравнении с использованием пороговых значений, предложенных G. Schmidt и соавт. [12]

Выводы

Таким образом, риск ВСС и неблагоприятных событий, госпитальной и 6-месячной смертности у пациентов, перенесших ОИМ и имеющих патологические показатели ТСР, существенно повышен по сравнению с больными с нормальными значениями индексов To и Ts. Кроме того, у большинства пациентов с аномальными значениями маркеров ТСР отмечалась средняя ЧСС более 70 уд/мин и снижение систолической функции по данным ЭхоКГ на 8-10 суток после ОИМ; при этом при повторном эхокардиографическом исследовании через 4-6 недель после

ОИМ достоверных различий между подгруппами нормальных/измененных значений T_o и T_s выявлено не было.

Параметры TCP, полученные в срок 4-6 недель после ОИМ, достоверно связаны с риском по шкале GRACE и сократимостью ЛЖ в острый период заболевания. Дополнительная их оценка является перспективной в плане повышения точности прогноза развития внезапной сердечной смерти.

Перспективы дальнейших исследований

Несмотря на значительные достижения в интервенционной и медикаментозной терапии острого инфаркта миокарда отдаленная смертность у постинфарктных больных остается высокой. Значительное количество случаев смерти происходит внезапно. Рандомизированные многоцентровые исследования показали, что смертность может быть снижена у постинфарктных пациентов с высоким риском смерти на 20-54% благодаря имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов пациентам со сниженной фракцией выброса левого желудочка (30-35 %).

Однако клинические исследования неизменно показывают, что критерий оценки риска по сниженной ФВ ЛЖ не является ни чувствительным, ни специфичным. Ему не хватает чувствительности, поэтому примерно 2/3 случаев смерти у постинфарктных пациентов возникают у больных с ФВ ЛЖ >35. ФВЛЖ как прогностический маркер также мало специфична, так как для спасения 1 жизни нужно имплантировать кардиовертер-дефибриллятор 11 пациентам. Поэтому разработка более точных стратегий стратификации риска, включающих гемодинамические, электрофизиологические и биохимические параметры, является насущной необходимостью.

Литература

1. Бокерия О.Л. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца / О.Л. Бокерия, М.Б. Бинишвили // Неинвазивная аритмология. - 2013. - Т. 10, № 2. - С. 38-43.
2. Adabag A.S. Sudden death after myocardial infarction / A.S. Adabag, T.M. Therneau, B.J. Gersh [et al.] // JAMA. - 2012. - Vol. 300. - P. 2022-2029.
3. Wellens H.J.J. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future / H.J.J. Wellens, P. J. Schwartz, F. W. Lindemans [et al.] // European Heart Journal. - 2014. - Vol. 35, № 25. - P. 1642-1651.
4. Zaman S. Sudden Cardiac Death Early After Myocardial Infarction: Pathogenesis, Risk Stratification, and Primary Prevention / S. Zaman, Pr. Kovoor // Circulation. - 2014. - Vol. 129. - P. 2426-2435.
5. Корнацкий В.М. Проблема болезней системы кровообращения и пути ее минимизации в Украине / В.М. Корнацкий // Кардиология. - 2013. - Т. 5, № 07. - С. 25-29.
6. Юрченко В.Д. Раптова серцева смерть – важлива соціально-економічна проблема в Україні / В.Д. Юрченко, В.О. Крилюк, В.Г. Бурчинський [та ін.] // Екстрена медицина: від науки до практики. - 2013. - Вип. 5-6. - С. 150-156.
7. Лікування шлуночкових порушень серця та профілактика раптової серцевої смерті. Рекомендації Асоціації кардіологів України / [О.С. Сичов, О.В. Коркушко, В.О. Бобров та ін.]. - Київ, 2009. - 49 с.
8. Exner D. V. Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction. The REFINE Study / D. V. Exner, K. M. Kavanagh, M. P. Slawnych [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2007. - Vol. 50, № 24. - P. 1243-1249.
9. Bauer Axel Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use / Axel Bauer, Marek Malik, Georg Schmidt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 52 (17). - P. 1353-1365.
10. Goldenberg I. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction / I. Goldenberg, A.K. Vyas, W.J. Hall [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 288-296.
11. Barthel P. Impact of age on prognostic significance of heart rate turbulence / P. Barthel, A. Bauer, R. Schneider [et al.] // Circulation. - 2005. - Vol. 112, Suppl. - P. U456.
12. Schmidt G. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel // Lancet. - 1999. - Vol. 353. - P. 1390-1396.
13. Fishman G.I. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop / G.I. Fishman, S.S. Chugh, J.P. Dimarco [et al.] // Circulation. - 2010. - Vol. 122, № 22. - P. 2335-2348.

Реферат

ТУРБУЛЕНТНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ІНШІ ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА

Гончар А.В., Кобець А.В., Копиця М.П., Юхновський О.Ю.

Ключові слова: прогнозування, гострий інфаркт міокарда, турбулентність серцевого ритму.

Мета роботи - вивчити особливості параметрів TCP та їх зв'язок із даними ехокардіографії, короткостроковим і віддаленим прогнозом захворювання у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Обстежено 114 хворих із гострим інфарктом міокарда. Усім пацієнтам проводилося ехокардіографічне дослідження на 8-10 добу захворювання і в термін 4 тижні спостереження, а також добове моніторування ЕКГ в період 4-6 тижнів після ГІМ. 25 пацієнтам (16 чоловіків і 9 жінок), які мали за результатами Холтер-ЕКГ шлуночкову екстрасистолію, проведено розрахунок показників початку турбулентності T_o (ступінь прискорення серцевого ритму після ЖЕС,%) і нахилу турбулентності T_s (інтенсивність подальшого уповільнення ритму, мс / RR). Ризик РСС і несприятливих подій, госпітальної і 6-місячної смертності у пацієнтів, які перенесли ГІМ і мають патологічні показники TCP, був достовірно підвищений в порівнянні з хворими з нормальними значеннями індексів T_o і T_s . Крім того, у більшості пацієнтів з аномальними значеннями маркерів TCP відзначалася середня ЧСС більше 70 уд/хв і зниження систолічної функції за даними ЕхоКГ на 8-10 добу після ГІМ; при повторному ехокардіографічному дослідженні через 4-6 тижнів після ГІМ достовірних відмінностей між підгрупами нормальних / змінених значень T_o і T_s виявлено не було. Параметри TCP, що отримані в строк 4-6 тижнів після ГІМ, достовірно пов'язані з ризиком за шкалою GRACE і скоротливістю ЛШ у гострий період захворювання. Додаткова їх оцінка є перспективною в плані уточнення прогнозу захворювання у віддалений термін спостереження, виявлення когорти осіб з підвищеним ризиком розвитку раптової серцевої смерті, індивідуалізації плану спостереження і реабілітації у таких пацієнтів.

Summary

HEART RATE TURBULENCE AND OTHER RISK FACTORS OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Honchar O.V., Kobets A.V., Kopytsya M.P., Yukhnovskyi O. Yu.

Key words: prediction, acute myocardial infarction, heart rate turbulence.

Objective: To investigate the peculiarities of the heart rate turbulence (HRT) parameters and their relation to echocardiographical findings, short-term and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. The study involved 114 patients with acute myocardial infarction. All patients underwent echocardiography at 8-10 and 4 weeks of surveillance and ECG monitoring at 4-6 weeks after MI. For 25 patients (16 men and 9 women) who had ventricular premature beats on Holter ECG, indices of turbulence onset To (degree of acceleration of the heart rate after the VPB, %) and turbulence slope Ts (the intensity of further slowing the rhythm, ms / RR) were calculated. The risk of SCD and adverse events, hospital and 6-month mortality in patients with acute myocardial infarction and with pathological TCP performance was significantly increased compared with patients with normal values of To and Ts. In addition, the majority of patients with abnormal values of HRT markers showed an average heart rate over 70 beats / min and reduced systolic function according to echocardiography at 8-10 days after AMI; repeated echocardiography at 4-6 weeks after AMI did not show significant differences between subgroups of normal / changed values of To and Ts. HRT parameters obtained in a period of 4-6 weeks after MI were significantly associated with the risk on GRACE scale and LV contractility in the acute phase of the disease. Their assessment is promising in terms of more accurate prognosis of the disease in the long-term period of observation, identification of cohorts of individuals with increased risk of sudden cardiac death, individualization of observation and rehabilitation plan in such patients.

УДК 618.177-089.888.11

Гюльмамедова Ч.В.

УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ РЕПРОДУКЦИИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ (ПО ДАННЫМ ГОРМОНАЛЬНОГО СКРИНИНГА)

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, г. Баку, Азербайджан

Под наблюдением находилось 556 женщин с бесплодием, из которых у 70,9% диагностировано первичное, у 29,1% женщин - вторичное бесплодие. Полученные результаты гормонального скрининга показали, что характерным признаком для женщин с овуляторной формой и другими причинами бесплодия является различие гормонального профиля, особенно это выражается в содержании прогестерона, эстрадиола, пролактина и ФСГ. Бесплодие овуляторного генеза в основном ассоциируют с низким уровнем эстрадиола (78,2%) и прогестерона (94,5%), и высоким уровнем ФСГ (97,6%), ЛГ (47,3%) и пролактина (37,2%). Диагностическая чувствительность отдельных гормонов была невысокой, однако вероятность отклонения их уровня от нормы при бесплодии в сравнении с фертильными женщинами, в частности гиперпролактинемия (в 21,8 раза), гиперпрогестеронемия (в 8,6 раза) ФСГ (в 13,4 раза) и ЛГ (в 8,8 раза) была высокой. На фоне отклонения количества гормонов от нормы вероятность бесплодия колеблется в широком интервале (72,7-98,1%), и на фоне их нормального уровня вероятность фертильности (30,2-37,8%) увеличивается в 2,3-3,0 раза. Диагностическая специфичность исследованных гормонов (у женщин репродуктивного возраста вероятность уровня гормонов в пределах нормы) высокая (99,4%). При оценке гормонального статуса бесплодных женщин использование таких показателей как чувствительность, специфичность, прогностическая значимость и относительный риск, увеличивает адекватность данных.

Ключевые слова: бесплодие, фертильность, гормональный профиль, специфичность, прогностическая значимость, относительный риск.

Бесплодие представляет собой проблему во всем мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), частота бесплодных браков высока и составляет в развитых странах 25-30% всех супружеских пар [2,8,10]. При этом бесплодие у женщин наблюдается в каждом менее развитом регионе мира, однако оно различно в разных странах соответствующего региона. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, в середине 2002 г. в развивающихся странах насчитывалось 186 млн. когда-либо состоявших в браке женщин в возрасте 25-49 лет, которые были бесплодными. Из них примерно у 168 млн. на-

блюдалось вторичное бесплодие, а у 18 млн. — непреднамеренное первичное бесплодие [2].

Известно, что Азербайджанская Республика входит в число стран с высоким уровнем рождаемости. Сложившаяся демографическая ситуация в Азербайджане обеспечивает более высокие темпы роста населения по сравнению с другими республиками Закавказья. Вместе с тем, в демографическом развитии страны, наряду с такими благоприятными условиями для воспроизводства населения, как относительно высокий уровень рождаемости (18 ‰, 2009 г.), низкий коэффициент смертности (6,3 ‰, 2009

г.), значительные темпы прироста населения и др., наблюдаются и негативные тенденции, в частности снижение рождаемости, особенно снижение общего коэффициента рождаемости сельского населения [9].

Одним из факторов, обуславливающих бесплодие женщины, является гормональный дисбаланс, исследование которого представляет большое значение [1,3,4,5]. Гормональный скрининг играет важную роль как в уточнении диагностики бесплодия, так и выборе лечебной тактики. В связи с этим, определение таких гормонов как лютеинизирующий (ЛГ), фолликулостимулирующий (ФСГ), пролактин, тестостерон и др. является важным.

Цель исследования

Оценить репродуктивный потенциал женщин с первичным и вторичным бесплодием на основании гормонального скрининга.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 556 женщин с бесплодием, из которых у 394 (70,9%) - диагностировано первичное, у 162 (29,1%) женщин - вторичное бесплодие. Распределение по возрасту было следующим: 155 (27,9%) женщин были в возрасте до 25 лет, 136 (24,5%) женщин - 25-29 лет, 130 (23,4%) женщин - 30-34 лет, 40 (7,2%) женщин - 35-39 лет, 95 (17,1%) женщин были в возрасте 40 и старше лет. Трубное бесплодие диагностировано у 28,4% (158) женщин, мужской фактор - у 25,0% (139) женщин, нарушения овуляции - у 23,3% (129) женщин, маточное бесплодие - у 13,8% (77), шеечный фактор - у 5,7% (32), другие факторы - у 3,8% (21) женщин. Длительность бесплодия, составившая 1 год, отмечалась у 20 (3,6%) женщин, 1-2 года - у 210 (37,8%) женщин; 2-3 года -

у 92 (16,5%), 3-4 года - у 93 (16,7%), 4 года и выше - у 141 (25,3%) женщины. По показателям овариального резерва продолжительность менструаций 28-30 дней отмечалась в 45,0% случаев, 25-27 дней - в 21,9% и менее 24 дней - в 4,3% случаев.

Определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, прогестерона, тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростендиона-сульфат (ДГЭА-с) проводилось в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-наборов фирмы Human (Германия).

Статистическая обработка полученных данных проведена на компьютере с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v.7.0. При этом рассчитывали чувствительность (Se - sensitivity), специфичность (Sp - specificity), прогностичность положительного (PV+ - positive predictive value) и отрицательного результата (PV- - negative predictive value), отношения правдоподобия для положительного (LR+ - likelihood ratio) и отрицательного результата (LR-) теста, для чего были созданы четырехпольные таблицы, в которых указывали истинно положительные, ложно положительные, истинно отрицательные и ложно отрицательные результаты [7]. Статистические величины оценивались с помощью соответствующих критериев с пороговым уровнем достоверности не ниже 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе содержания гормонов в крови бесплодных женщин выявлено, что доля женщин с низким количеством гормонов колебалась в диапазоне 2,5-24,5% (рис.).

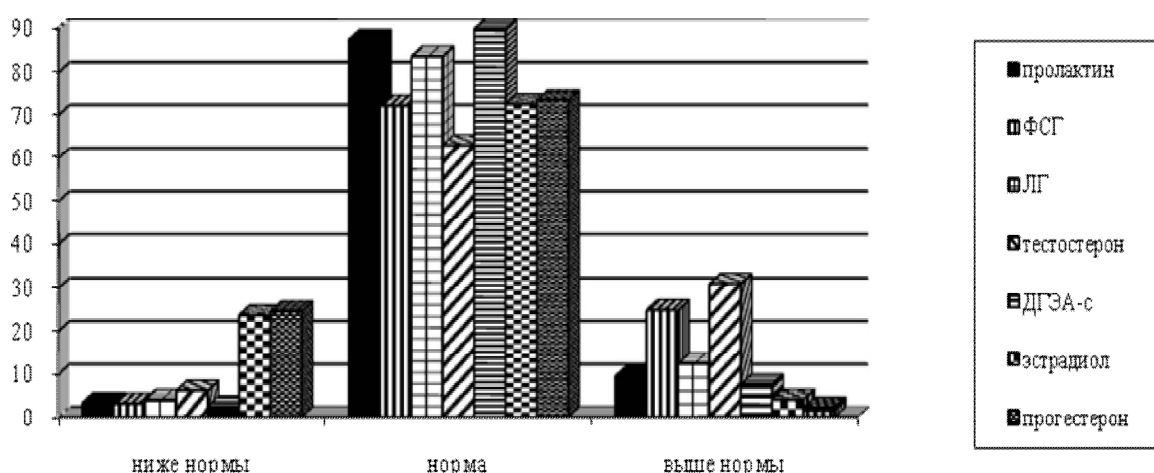


Рис. Распределение бесплодных женщин в зависимости от гормонального профиля (в % к общему числу).

Таблица 1
Гормональный статус женщин
в зависимости от причин и формы бесплодия

Гормоны	Причины и формы бесплодия	Нарушения овуляции (n=129)		Другие причины (n=427)	
		первичное	вторичное	первичное	вторичное
Пролактин (мМЕ/л)		390,4±7,2	388,2±7,4**	364,5±8,1*	234,2±7,4
ФСГ (мМЕ/л)		11,8±0,14**	9,4±0,12**	6,8±0,11	6,0±0,12
ЛГ (мМЕ/л)		5,9±0,12	8,0±0,12	5,5±0,09	7,2±0,14
Тестостерон (нмоль/л)		2,9±0,18*	4,1±0,19**	2,7±0,15	2,5±0,14
ДГЭА-сульфат (мкмоль/л)		4,9±0,11*	2,2±0,08	3,8±0,09	3,9±0,11
Эстрадиол (нмоль/л)		315,6±3,1	302,4±2,8	346,5±5,1	344,2±6,0
Прогестерон (нмоль/л)		17,4±1,2	14,4±1,9	33,8±0,9	36,2±1,1

Примечание: * - статистическая достоверность различия между формами внутри группы;

** - статистическая достоверность различия между группами ($p < 0,05-0,01$).

Как видно из табл. 1, наиболее часто наблюдались случаи с низким прогестероном и эстрадиолом - 24,5% и 23,6%, соответственно. Случаи со сниженными значениями других гормонов отмечались реже, интервал колебания составил 2,5-6,1%.

Интервал колебания случаев высоких уровней исследованных гормонов составил 2,2-30,9%. Наибольшую долю среди гормонов, содержание которых в крови превышало норму, составили тестостерон (30,9%) и ФСГ (27,8%). В 24,8 и 12,4% случаев отмечались высокие уровни ФСГ и ЛГ соответственно, т.е. маркеров гипотизарной дисфункции и гипотизарной функции яичников. В тоже время, содержание непосредственных маркеров дисфункции яичников (эстрадиол и прогестерон) у 23,6% и 24,5% женщин соответственно было ниже нормальных значений. Следовательно, первичный гормональный скрининг позволил получить сведения о распространенности дисфункции гипотизары и яичников у женщин с бесплодием. Сравнительно часто встречались гиперпролактинемия (>9,4%), гиперандрогения (30,9%), гиперэстерогения (23,6%). Для того, чтобы оценить связь этих признаков с бесплодием, мы на основании данных скрининга сравнили средние уровни гормонов в группах женщин с первичным и вторичным бесплодием (табл. 1).

Полученные результаты показали, что у женщин с первичным и вторичным бесплодием, связанным с овуляторными нарушениями, уровень пролактина достоверно не различался, однако в группе женщин с другими причинами бесплодия количество пролактина при первичной форме было на 55,6% выше ($p < 0,05$), чем при вторичном бесплодии. При межгрупповом сравнении показателей выявлено, что у женщин с вторичным бесплодием овуляторной этиологии средний уровень пролактина достоверно превышал (на 65,7%, $p < 0,01$) таковой у женщин с другими причинами бесплодия. Следовательно, для бесплодия, связанным с нарушением овуляции, характерна гиперпролактинемия. Схожий результат в соответствующих группах был полу-

чен и в отношении ФСГ. Так, относительно высокий уровень ФСГ отмечался у женщин с бесплодием овуляторной этиологии. При первичном бесплодии в этой группе количество ФСГ в крови было на 73,5% ($p < 0,01$), а при вторичном бесплодии - на 56,7% ($p < 0,05$) выше, чем у женщин с другими причинами бесплодия. Это соответствует общепринятому положению, так как нарушения овуляции сопровождаются увеличением уровня ФСГ в крови [5,6].

Средний уровень ЛГ в крови женщин сравниваемых групп при первичной форме бесплодия был ниже, чем при вторичной форме, однако разница не была достоверной. Такое изменение количества ЛГ можно рассматривать, как различное проявление слабости функции яичников.

При первичном скрининге наиболее высокое содержание тестостерона в крови отмечалось у женщин с вторичной формой бесплодия овуляторной этиологии. Внутригрупповой анализ выявил повышение этого гормона на 41,4% ($p < 0,05$), межгрупповой - на 64,0% ($p < 0,01$). При этом у женщин с первичной формой бесплодия в обеих группах количество данного гормона в крови практически не отличалось.

Концентрация ДГЭА-с, который является одним из предшественников андрогенов, в группе женщин с первичной формой бесплодия овуляторной этиологии в 2,2 раза ($p < 0,01$) превышала таковую при вторичной форме бесплодия. У женщин с другими причинами бесплодия при различных формах количество ДГЭА-с в крови практически не различалось. Содержание стероидных гормонов у женщин с бесплодием в зависимости от его причины и формы существенно не различалось.

Таким образом, гормональный статус бесплодных женщин в зависимости от причин и формы отличается, а от того, что патогенез бесплодия сложный, носит разнонаправленный характер. Учитывая разнонаправленность этих изменений, для оценки гормонального статуса женщины были разделены на 3 группы и проведен сравнительный анализ (табл. 2).

Таблиця 2
Распределение женщин с бесплодием по уровню гормонов в зависимости от причины бесплодия (в %)

Гормоны	Причины бесплодия	Нарушения овуляции (n=129)			Другие причины (n=427)		
		<N	N	>N	<N	N	>N
Пролактин		0,8	62,0	37,2	4,0	95,1	0,9
ФСГ		1,6	0,8	97,6	3,5	93,9	2,6
ЛГ		0,8	51,9	47,3	4,9	93,2	1,9
Тестостерон		3,1	15,5	81,4	7,0	77,3	15,7
ДГЭА-сульфат		1,6	81,4	15,5	2,8	92,0	5,2
Эстрадиол		78,2	20,2	1,6	7,0	88,3	4,7
Прогестерон		94,5	3,9	1,6	3,3	94,4	2,3

Примечание: N – норма.

Анализ полученных результатов свидетельствует о низком уровне эстрадиола в 78,2% случаев, и высоком количестве ФСГ в 97,6% случаев в группе женщин с бесплодием овulatoryного генеза. Такая ситуация характерна для первичной гипофункции яичников. Напротив, в группе женщин с бесплодием, связанным с другими причинами, пониженная концентрация эстрадиола и высокий уровень ФСГ отмечался реже, соответственно в 7,0 и 2,6% случаев. Следовательно, при бесплодии, связанном с нарушениями овуляции, важным клинико-лабораторным проявлением явилось отклонение от нормы уровня ФСГ и эстрадиола.

Риск гиперпролактинемии при нарушении овуляции в сравнении с другими причинами бесплодия увеличивается в 41,3 раза. Обращает внимание также такой аспект, как ассоциация гипотестерогении с нарушениями овуляции (от-

носительный риск >10).

Таким образом, результаты первичного гормонального скрининга у женщин с бесплодием позволяют обосновать следующие положения: у 30,9% бесплодных женщин отмечается гиперандрогения, у 23,6% - гипотестерогения; гормональный профиль изменяется в зависимости от причин и форм бесплодия; бесплодие овulatoryного генеза чаще ассоциируется с гипотестерогенией (78,2%) и другими признаками гипофункции яичников (избыток ФСГ, недостаток ЛГ и прогестерона).

Для оценки роли выявленных гормональных нарушений в возникновении бесплодия проведен сравнительный анализ их величин у фертильных и бесплодных женщин. Полученные результаты и величины их диагностической значимости представлены в табл. 3.

Таблиця 3
Значение показателей гормонального статуса для оценки вероятности бесплодия

Гормоны	Характеристика	бесплодные женщины (n=396)	фертильные женщины (n=160)	Se %	Sp %	PV+%	PV-%	<R+	<R-
Пролактин	>N	52	1	13,1	99,4	98,1	32,0	21,8	0,9
	<N	14	4	3,5	97,5	77,8	32,0	1,4	1,0
	N	330	155						
ФСГ	>N	133	4	33,6	97,5	97,1	37,8	13,4	0,7
	<N	13	4	3,3	95,0	76,5	37,8	1,3	1,0
	N	250	152						
ЛГ	>N	66	3	16,7	98,2	95,7	32,5	8,8	0,9
	<N	16	6	4,0	96,2	72,7	32,5	1,0	1,0
	N	314	151						
Тестостерон	>N	147	25	37,1	84,4	85,5	35,7	2,4	0,8
	<N	24	10	6,1	93,7	70,6	35,7	1,0	1,2
	N	225	125						
ДГЭА-сульфат	>N	36	6	9,1	96,2	85,7	30,2	2,4	1,0
	<N	11	3	2,8	98,1	78,6	30,2	1,5	1,0
	N	349	151						
Эстрадиол	>N	17	5	4,3	26,9	77,3	36,5	1,4	1,0
	<N	123	8	31,1	95,0	93,9	36,5	6,2	0,8
	N	256	147						
Прогестерон	>N	9	3	2,3	98,1	75,0	37,0	1,2	1,0
	<N	130	6	32,8	96,2	95,6	37,0	8,6	0,7
	N	257	151						

Как видно, пролактинемия отмечалась у 13,1±1,7% бесплодных женщин и у 0,6±0,6% фертильных женщин ($\chi^2=13,9$; $u=1,0$; $P<0,01$). Отношение этого показателя (<R+) равно 21,8 (значение относительного правдоподобия очень высокое). Гиперпролактинемия как маркер бесплодия обладает высокой специфичностью (99,4%) и прогностической значимостью (98,1%). На фоне

гиперпролактинемии вероятность женского бесплодия (PV+) в 3 раза выше, чем вероятность фертильности (PV-) на фоне нормопролактинемии. Для гипопролактинемии, как маркера бесплодия, были характерны высокая специфичность ($Sp=97,5\%$) и умеренная прогностическая значимость ($PV+=77,8\%$). На фоне гипопролактинемии вероятность возникновения бесплодия

(PV+) в 2,4 раза выше его вероятности (PV-) на фоне нормопролактинемии.

Относительный риск (<R+) повышенного уровня ФСГ составил 13,4. Этот показатель отличался высокой специфичностью ($Sp=97,5\%$) и прогностической значимостью ($PV+=97,1\%$). На фоне повышенного ФСГ вероятность бесплодия (PV+) в 2,6 раза выше, чем при его нормальном уровне (PV-). Низкий уровень ФСГ в крови в сравниваемых группах существенно не отличался и хотя специфичность его была высокой (95,0%), прогностическая значимость была относительно низкой ($PV+=76,5\%$).

Высокая концентрация ЛГ отмечалась у 16,7±1,9% бесплодных женщин и у 1,9±1,1% фертильных женщин ($\chi^2=15,0$; $u=1,0$; $P<0,01$). Соотношение этого показателя (<R+) составило 8,8. Для повышенного ЛГ, как маркера бесплодия, характерны как высокая специфичность ($Sp=95,7\%$), так и высокая прогностическая значимость ($PV+=95,7\%$). На фоне избытка ЛГ вероятность бесплодия (PV+) в 3 раза выше, чем на фоне нормального уровня ЛГ (PV-). У бесплодных женщин с недостатком ЛГ (4,0±1,0%) в сравнении с фертильными женщинами (3,8±1,5%) встречается практически идентичная вероятность бесплодия. Для этого показателя характерны высокая специфичность (96,2%) и умеренная прогностическая значимость (72,7%). На фоне сниженного уровня ЛГ вероятность бесплодия (PV+) по сравнению с нормальным уровнем этого гормона повышается в 2,2 раза.

Выявлено достоверное отличие гипертестостеронемии у фертильных женщин и с бесплодием (соответственно у 15,6±2,9% и 37,1±2,4% женщин, $P<0,01$). Относительный риск (<R+) близок к 2,4. Специфичность ($Sp=84,4\%$) и прогностическая значимость ($PV+=85,5\%$) в обеих группах практически не отличались. На фоне гипертестостеронемии вероятность бесплодия по сравнению с нормотестостеронемией (PV-=35,7%) была в 2,4 раза выше. Частота встречаемости гипотестостеронемии в группе бесплодных (6,1±1,2%) и фертильных (6,3±1,9%) женщин не отличалась. Специфичность этого показателя высокая (93,7%), а прогностическая значимость ($PV+=70,6\%$) умеренная. На фоне гипотестостеронемии в сравнении с нормотестостеронемией вероятность (PV-) бесплодия была выше в 2,0 раза.

Высокий уровень гормона ДГЭА-сульфат у женщин с бесплодием (9,1±1,4%) по сравнению с уровнем у фертильных женщин (3,8±1,5%) наблюдался в 2,4 раза чаще ($P<0,05$). Специфичность этого признака составила 96,2%, прогностическая значимость - 85,7%. На фоне повышенного гормона вероятность женского бесплодия (PV+) по сравнению с нормальным уровнем (PV-) повышается в 3,2 раза. Низкий уровень ДГЭА-сульфат наблюдался у 2,8±0,8% бесплодных и у 1,9±1,1% ($P>0,05$) фертильных женщин. Специфичность этого показателя высокая

(98,15%), а прогностическая значимость умеренная ($PV+=78,6\%$). На фоне сниженной концентрации этого гормона вероятность бесплодия (PV+) в 2,6 раза выше, чем на фоне его нормального уровня (PV-).

Частота высокого уровня эстрадиола у женщин с бесплодием (4,3±1,0%) и у фертильных женщин (3,1±1,3%) практически не отличалась. Специфичность этого показателя была высокая (96,9%), а практическая значимость умеренная (77,3%). На фоне повышенного содержания эстрадиола в крови вероятность бесплодия (PV+) по сравнению с нормальным содержанием этого гормона (PV-) в 2,1 раза выше. Сниженный уровень эстрадиола отмечался у 31,1±2,3% бесплодных и у 5±1,7% фертильных женщин ($P<0,001$). Относительный риск (<R+) определялся на уровне 6,2. Чувствительность этого показателя (95,0%) и прогностическая значимость очень высокие. На фоне низкого количества эстрадиола вероятность бесплодия (PV+) по сравнению с вероятностью при нормальном уровне (PV-) в 2,6 раза выше.

Гиперпрогестеронемия отмечалась у 2,3±0,8% бесплодных и у 1,9±1,1% фертильных женщин. Несмотря на то, что чувствительность этого показателя низкая, специфичность его высокая (98,1%), а прогностическая значимость умеренная (75,0%). На фоне гиперпрогестеронемии вероятность бесплодия (PV+) была в 2,0 раза выше вероятности бесплодия на фоне нормопрогестеронемии (PV-). Гипопрогестеронемия наблюдалась у 32,8±3,7% женщин с бесплодием, и у 3,8±1,5% ($P<0,001$) фертильных женщин. Относительный риск (<R+) на уровне 8,6. Этот показатель отличался как высокой специфичностью (96,2%), так и высокой прогностической значимостью (95,6%). На фоне гиперпрогестеронемии вероятность бесплодия (PV+) в 2,6 раза выше, чем на фоне нормопрогестеронемии.

Таким образом, полученные результаты гормонального скрининга показали, что характерным признаком для женщин с овulatoryной формой и другими причинами бесплодия является различие гормонального профиля, особенно это выражается в содержании прогестерона, эстрадиола, пролактина и ФСГ. У женщин с первичной формой бесплодия овulatoryного генеза количество тестостерона и ЛГ уменьшается, а содержание прогестерона, эстрадиола, ДЭГА-с, ФСГ увеличивается. У женщин с первичной формой бесплодия, вызванной другими причинами, отмечается сравнительно высокий уровень пролактина и низкий уровень ЛГ. Бесплодие овulatoryного генеза в основном ассоциируется с низким уровнем эстрадиола (78,2%) и прогестерона (94,5%), а также с высоким уровнем ФСГ (97,6%), ЛГ (47,3%) и пролактина (37,2%). Диагностическая чувствительность отдельных гормонов была невысокой, однако вероятность отклонения их уровня от нормы при бесплодии в

сравнении с фертильными женщинами, в частности гиперпролактинемия (в 21,8 раза), гиперпрогестеронемия (в 8,6 раза) ФСГ (в 13,4 раза) и ЛГ (в 8,8 раза) была высокой. На фоне отклонения количества гормонов от нормы вероятность бесплодия колеблется в широком интервале (72,7-98,1%), и на фоне нормального уровня гормонов вероятность фертильности (30,2-37,8%) увеличивается в 2,3-3,0 раза. Диагностическая специфичность исследованных гормонов (у женщин репродуктивного возраста вероятность уровня гормонов в пределах нормы) высокая (99,4%).

Выводы

При оценке гормонального статуса бесплодных женщин использование результатов определения таких маркеров как чувствительность, специфичность, прогностическая значимость и относительный риск, увеличивает адекватность данных.

Перспективы дальнейших исследований

Планируется усовершенствование оценки репродуктивного потенциала женщин.

Литература

1. Ахмедов А.П. Структура и особенности клинического течения бесплодия в Таджикистане : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / А.П. Ахмедов. – Душанбе, 2012. – 24 с.
2. Женщины мира в 2010 году. Тенденции и статистика. / Организация Объединенных Наций : Нью-Йорк. - 2012. - 290 с.
3. Кулаков В.И. Эндокринное бесплодие у женщин. Бесплодный брак / В.И. Кулаков. – Москва, 2005. - С. 126-247.
4. Манухин И.Б. Динамика гормональных изменений у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки / И.Б. Манухин, В.А. Аксененко // Репродуктивное здоровье у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки. Ставрополь. - 2002. - С. 85-98.
5. Овсянникова Т.В. Пролактин и репродуктивная функция женщин. Гинекологическая эндокринология / Т.В. Овсянникова, В.Н. Серов, В.Н. Прилепская / Ред. Т.В. Овсянникова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. - 2-е изд. - С. 50-70.
6. Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей / О.А. Пересада. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. - 680 с.
7. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва : Медиа Сфера, 1998. - 348 с.
8. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1072 с.
9. Эфендиев В.А. Демографическая ситуация в сельских населенных пунктах Азербайджанской Республики / В.А. Эфендиев // Вестник БГУ. - 2010. - Серия 2. - № 3. - С. 101-104.
10. Alvarez N.C. Infertility: the magnitude of this problem / N.C. Alvarez // Rev. Enferm. - 2006. - Vol. 29, № 5. - P. 59-62.

Реферат

РІВЕНЬ МАРКЕРІВ РЕПРОДУКЦІЇ У ЖІНОК З НЕПЛІДНІСТЮ (ЗА ДАНИМИ ГОРМОНАЛЬНОГО СКРИНІНГУ)

Гюльмамедова Ч.В.

Ключові слова: безпліддя, фертильність, гормональний профіль, специфічність, прогностична значимість, відносний ризик.

Під спостереженням перебувало 556 жінок з безпліддям, з яких у 70,9% діагностовано первинне, у 29,1% жінок - вторинне безпліддя. Отримані результати гормонального скринінгу показали, що характерно ознакою для жінок з овуляторною формою та іншими причинами безпліддя є відмінність гормонального профілю, особливо це виражається в змісті прогестерону, естрадіолу, пролактину і ФСГ. Безпліддя овуляторного ґенезу в основному асоціюють з низьким рівнем естрадіолу (78,2%) і прогестерону (94,5%), і високим рівнем ФСГ (97,6%), ЛГ (47,3%) і пролактину (37,2%). Діагностична чутливість окремих гормонів була невисокою, однак ймовірність відхилення їх рівня від норми при безплідді в порівнянні з фертильними жінками, зокрема гіперпролактинемія (в 21,8 рази), гіперпрогестеронемія (в 8,6 рази) ФСГ (в 13,4 рази) та ЛГ (в 8,8 рази) була високою. На тлі відхилення кількості гормонів від норми ймовірність безпліддя коливається в широкому інтервалі (72,7-98,1%), і на тлі їх нормального рівня ймовірність фертильності (30,2-37,8%) збільшується в 2,3-3,0 рази. Діагностична специфічність досліджених гормонів (у жінок репродуктивного віку ймовірність рівня гормонів в межах норми) висока (99,4%). При оцінці гормонального статусу безплідних жінок використання таких показників як чутливість, специфічність, прогностична значимість і відносний ризик, збільшує адекватність даних.

Summary

LEVELS OF REPRODUCTION MARKERS IN WOMEN WITH INFERTILITY (ACCORDING TO HORMONAL SCREENING)

Gyulmamedova Ch. V.

Key words: infertility, fertility, hormonal profile, specificity, predictive value, relative risk.

The aim of the study was to evaluate reproductive potential of women with primary and secondary infertility based on hormonal screening. Methods. The study included 556 women with infertility, of which 394 (70,9%) were diagnosed with primary, and 162 (29,1%) women with secondary infertility. The age distribution was as follows: 155 (27.9 percent) of women were under 25 years old, 136 (24.5 per cent) of women were 25-29 year old, 130 (23.4 per cent) were women aged from 30-34, 40 (7.2 per cent) women were 35-39 year old, 95 (17.1 per cent) of women were aged 40 years and over. Tubal infertility was diagnosed in 28.4% of (158) women, male factor made up 25.0% (139) of women, ovulation problems were in 23,3% (129) of women, uterine infertility was detected in 13,8% (77), cervical factor was among 5.7% (32), other factors were detected in 3.8% (21) women. The duration of infertility, up to 1 year was observed in 20 (3,6%) females, 1-2 years – 210 (37.8 per cent) of cases; 2-3 years – in 92 (16.5%) cases, and 3-4 years – in 93 cases (16.7%), 4 years and above in 141 (25.3%) cases. Indicators of ovarian reserve, the length of menstrual cycles of 28-30 days was observed in 45.0% of cases, from 25 to 27 days in 21.9% and less than 24 days in 4.3% of cases. Content of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin, progesterone, testosterone, estradiol, dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-s) was evaluated in blood

serum by ELISA kit 9 Human company, Germany). Results. The obtained results of hormonal screening showed that the common symptom for women with ovulatory and other causes of infertility is the difference of the hormonal profile, particularly as it is expressed in the content of progesterone, estradiol, prolactin and FSH. Infertility ovulatory Genesis mostly associated with low estradiol levels (78.2 percent) and progesterone (94.5%) and high levels of FSH (97.6%), LH (47.3%) and prolactin (37.2 per cent). The diagnostic sensitivity of individual hormones were low, but the probability of deviation of the level from the norm with infertility compared to fertile women, in particular hyperprolactinemia (21.8%), hyperprolactinemia (8.6-fold) FSH (13.4%) and LH (in 8.8 times) was high. Amid the deviation in the number of hormones from the norm, the likelihood of infertility varies in a wide interval (72.7-98.1%), and their normal level the probability of fertility (of 30.2-37.8 per cent) increased 2.3-3.0 times. Diagnostic specificity of the investigated hormones (in women of reproductive age the probability of hormone levels within the normal range) was high (99, 4%). Conclusions. When assessing the hormonal status of infertile women is the use of indicators such as sensitivity, specificity, predictive value and relative risk, enhance the adequacy of the data.

УДК 616-057(477.64)'2004/2015'

**Доценко С.Я., Афанасьєв А.В., Тягла В.М., Токаренко І.І.,
Кравченко В.І., Кравченко Т.В., Данюк І.О., Бородавко Л.І., Евтушенко В.О.**

АНАЛІЗ ПРОФЕСІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЗАПОРІЗЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2010-2015 РОКИ

Запорізький державний медичний університет

Університетська клініка ЗДМУ

КП «Міська клінічна лікарня екстреної медичної допомоги»

Погіршення умов праці робітників підприємств в Україні, пов'язаних з переходом до ринкової економіки, диктує необхідність постійного статистичного моніторингу професійної патології. Метою роботи стало дослідження розповсюдженості та захворюваності професійними захворюваннями в Запорізькій області за період з 2010 по 2015 рік. Проаналізовано статистичні форми П-3 і П-4 в Запорізькій області: 482 форми за період 2010-2015 р.р. та 279 - за період 2004-2009 р.р. за допомогою статистичної програми «Statistica® 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., США). Встановлено, що в структурі професійної патології Запорізької області в 2010-2015 роках переважають пилові захворювання легень, вібраційна хвороба, хронічні інтоксикації, полірадикулопатії (питома вага 61,0 %, 11,6 %, 6,4 % та 4,2 % відповідно). Виявлено переважання вказаної патології у робітників кольорової та чорної металургії, машинобудування (питома вага 45,9 %, 40,5 % та 7,6 %, відповідно). Встановлено достовірне збільшення загальної захворюваності на професійні хвороби на 57,9 % та зниження кількості хворих на туберкульоз легень у галузі охорони здоров'я та хворих і професійною патологією серед працівників сільського господарства порівняно з 2004-2009 роками.

Ключові слова: професійна патологія, розповсюдженість захворювань, діагностика, профілактика.

На сьогоднішній день професійні хвороби (ПХ) залишаються однією із актуальних проблем медицини як в Україні, так і в світі [1,2]. За даними Держкомстату в 2011 році тільки в провідних галузях промисловості України в умовах, що не відповідають санітарним нормам, працювало більше 1,3 млн. робітників, що складає 27,4 % від всіх працюючих [3]. В Запорізькій області в шкідливих умовах працюють 107502 робітника, що складає 33,2 % від загальної кількості працівників [4]. Саме тому зберігається потреба постійного статистичного моніторингу ПП, як в Україні в цілому, так і на регіональному рівні [5].

Матеріали та методи

Проаналізовано статистичні форми П-3 і П-4 про виявлені професійні захворювання на промислових підприємствах Запорізької області - 482 форми за період 2010-2015 р.р. та 279 форм за період 2004-2009 р.р., які були подані лікарями-профпатологами до ДУ "Запорізький облас-

ний лабораторний центр МОЗ України". Порівняльну статистику здійснювали за допомогою ліцензованого пакету програми «Statistica» v.6.0 (StatSoft Inc, США). Критичний рівень статистичної значущості вважали таким, що становив $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

На підставі проведеного аналізу доведено, що існуючі до теперішнього часу незадовільні умови праці на виробництві призводять до стабільно високих показників ПП і характеризуються різким збільшенням ПХ в 2010-2015 роках порівняно з 2004-2009 роками на 57,9 % ($p < 0,05$), що відображено в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, найбільше зростання ПЗ відбулось в чорній та кольоровій металургії, що склало 416 випадків з 482 (85 %) всіх зареєстрованих професійних хворих по Запорізькій області ($p < 0,05$).

Таблиця 1
Розподіл зареєстрованих професійних хворих за галузями виробництва в Запорізькій області за 2004-2009 і 2010-2015 роки

Рок	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Всього	Питома вага, %	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всього	Питома вага, %
Чорна металургія	19	18	24	18	17	20	116	41,58	17	36	30	43	48	47	221 *	45,85
Кольорова металургія	8	12	9	7	12	25	73	26,16	35	53	40	49	12	6	195 *	40,46 *
Машинобудування	3	8	1	2	6	4	24	8,60	2	6	10	4	10	3	35 *	7,26
Сільське господарство	6	4	3	3	4	3	23	8,24	4	*	4	4	1	6	19 *	3,94 *
Будівництво та виробництво будматеріалів	-	2	4	1	2	-	9	3,23	-	-	2	-	-	1	3 *	0,62 *
Охорона здоров'я	6	1	4	4	3	2	20	7,17	1	-	-	-	-	2	3 *	0,62 *
Харчова промисловість	-	1	-	-	2	-	3	1,08	-	1	-	-	-	-	1	0,21 *
Інші	4	2	2	2	1	-	11	3,94	-	-	2	-	1	2	5 *	1,04 *
Всього	46	48	47	37	47	54	279	100,00	59	96	88	100	72	67	482 *	100

Примітка: * - відмінності між відповідними показниками в період 2004-2009 і 2010-2015 років, що досягають рівня $p < 0,05$.

Цікаво відмітити, що на комбінаті ВАР «Запоріжсталь» за цей період було 58 хворих, а на ВАР «Дніпроспецсталь» - 63 хворих при майже удвічі меншій кількості працюючих на останньому підприємстві. Одним із пояснень цьому є те, що починаючи з 2009 року Університетська клініка ЗДМУ взяла на медичне обслуговування підприємство «Дніпроспецсталь». Був створений цеховий принцип обслуговування працюючих, до консультацій хворих були залучені провідні професори університету, почалися кваліфікаційні медичні огляди працюючих. Все це дозволило виявити не тільки значну кількість хворих з запущеною професійною патологією, але й зареєструвати хворих з початковими стадіями захворювання, що практично рідко відмічалось за останні роки в нашій області. В найближчі роки можна сподіватися на ще більше зниження ПЗ на цьому підприємстві.

В кольоровій металургії відзначені зовсім інші тенденції. Із 195 випадків професійних хвороб,

176 припадають на одне підприємство ВАР «ЗАЛК», на яке починаючи з 2000 року прийшов російський інвестор. З цього часу не виділялись гроші на модернізацію підприємства, була закрита одна з кращих медчастин, медичні огляди проводились неякісно, завжди високі показники шкідливих речовин в повітрі робочої зони (сполуки фтору, пилу, парів кам'яновугільного пеку) почали надалі зростати на фоні різкого скорочення штату працюючих. Все це призвело до того, що починаючи з 2009 року почалось виведення з роботи виробничих потужностей, а в 2014 році алюмінієвий комбінат практично припинив свою діяльність. В той же час ПЗ стабільно зростала.

Відносно суттєве зростання професійної захворюваності відмічалось також в машинобудуванні – з 24 випадків в 2000-2009 роках до 35 випадків в 2010-2015 роках (на 50 %, $p < 0,05$). В той же час, незначне скорочення ПЗ зареєстровано в сільському господарстві та будівництві.

Таблиця 2
Структура професійної захворюваності на об'єктах області в період з 2004-2009 і 2010-2015 роки

Рок	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Всього	Питома вага, %	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всього	Питома вага, %
Пневмококози	1	5	5	3	3	2	19	6,81	1	4	9	1	3	1	19	3,94 *
ХОЗЛ	14	12	17	10	13	20	86	30,82	32	59	55	61	38	30	275 *	57,05 *
Пиловий бронхіт	2	8	4	4	4	2	24	8,60	2	4	2	12	20	16	56 *	11,62 *
Нейросенсорна приглухуватість	5	8	7	4	6	4	34	12,19	7	11	8	13	7	10	56 *	11,62
Вібраційна хвороба	5	3	3	1	3	2	17	6,09	1	3	4	4	2	6	20	4,15 *
Захворювання опорно-рухового апарата	1	-	-	-	-	3	4	1,43	1	-	-	1	1	-	3	0,62 *
Катаракта	6	4	5	5	7	15	42	15,05	12	13	1	4	-	-	30 *	6,22 *
Флюороз	1	-	2	-	1	1	5	1,79	-	-	1	-	-	-	1	0,21 *
Марганцева інтоксикація	5	2	4	3	3	3	20	7,17	1	1	2	-	-	2	6 *	1,24 *
Туберкульоз	2	3	-	2	3	-	10	3,58	-	1	1	3	-	1	6	1,24 *
Професійний рак	4	3	-	5	4	2	18	6,45	2	-	5	1	1	1	10 *	2,07 *
Інше	4	3	-	5	4	2	18	6,45	2	-	5	1	1	1	10 *	2,07 *
Всього	46	48	47	37	47	54	279	100	59	96	88	100	72	67	482 *	100

Примітка: * - відмінності між відповідними показниками в період 2004-2009 і 2010-2015 років, що досягають рівня $p < 0,05$.

Розглядаючи ПЗ в області за структурою хвороб в період з 2004-2009 і 2010-2015 роки (табл. 2) слід відзначити, що різко виросла захворюваність на ХОЗЛ. А саме, спостерігались 275 випадків проти 86 пилового бронхіту (зростання на 31,3 %, $p < 0,05$). На багатьох підприємствах машинобудування відмічене збільшення випадків нейросенсорної приглухуватості, що свідчить про недотримання правил безпеки робітниками «шумових» професій та низьким рівнем медичних оглядів працюючих, коли лікарі-отоларингологи не звертають потрібної уваги початковим формам захворювання, а тільки реєструють нейросенсорну приглухуватість з третім та четвертим ступенем зниження слуху.

Аналогічне зростання випадків вібраційної хвороби на ЗАТ «ЗЗРК» м. Дніпрорудне і деяких підприємствах машинобудування свідчить про недостатню увагу невропатологів на початкові ознаки вібраційної хвороби та відсутність раціонального працевлаштування таких хворих. В наслідок цього захворюваність на запущених стадіях хвороби зберігається високою.

В свою чергу, захворюваність на пневмоконіози, хвороби опорно-рухового апарату, катаракту практично залишилась на попередньому рівні.

Серед позитивних змін, слід зазначити суттєве зниження захворюваності в закладах охорони здоров'я з 20 до 3 випадків, що свідчить про впровадження заходів профілактики і більш організованих медичних оглядів працюючих. Окрім цього, в медичних закладах області відзначене зниження ПЗ на туберкульоз з 20 випадків до 6 (на 30 %, $p < 0,05$), а також незначне скорочення на флюороз, професійний рак.

Тільки на окремих підприємствах покращилось виявлення ПХ на ранніх стадіях розвитку. В цілому, на багатьох підприємствах рівень попередніх і періодичних оглядів працюючих в шкідливих умовах праці проводився на неналежному рівні, що, в свою чергу, потребує більш якісної підготовки лікарів-профпатологів.

Таким чином, проведений аналіз ПЗ в Запорізькій області за період з 2010-2015 роки, в порі-

внянні з 2004-2009 роками, показав суттєве зростання професійної захворюваності з 279 до 482 випадків на фоні зниження загальної кількості працюючих. Особливо високим ріст був в таких галузях промисловості, як чорна і кольорова металургія, машинобудування. Зниження ПЗ відмічене в галузі охорони праці, сільському господарстві, будівництві. Виявлені негативні тенденції в структурі професійної патології за 2010-2015 роки диктують необхідність оптимізації роботи профпатологічної служби області з метою покращення, як умов праці, так і профілактики та лікування професійної патології.

Висновки

1. В 2010-2015 роках порівняно з 2004-2009 роками в Запорізькій області зберігаються стабільно високі показники професійної патології із тенденцією до зростання на 57,9 % ($p < 0,05$).

2. Домінуючий внесок в питому вагу професійної патології виробництв Запорізької області спостерігається з боку чорної металургії (45,9 %), кольорової металургії (40,5 %) та машинобудування (7,6 %).

3. За структурою професійної захворюваності найбільш суттєве зростання виявлене з боку ХОЗЛ та пилового бронхіту (з 86 до 275 випадків), нейросенсорної приглухуватості (з 24 до 56 випадків) та вібраційної хвороби (з 34 до 56 випадків). Навпаки, зменшились випадки захворюваності на флюороз, туберкульоз та професійний рак.

Література

1. Офіційний сайт Фонду соціального страхування від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань України. [Електронний ресурс]. – Доступний з <http://www.social.org.ua>
2. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. – Geneva: WHO, 2011. – 30 p.
3. Нагорна А.М. Медико-соціальні та економічні втрати від професійної захворюваності та шляхи їх попередження / А.М. Нагорна, Л.О. Добровольський, Л.М. Грузова, [та ін.]. // Український журнал з проблем медицини праці. – 2011. – № 4. – С. 62.
4. Статистичний збірник «Праця України 2012». – Держстат України, 2013. – 321 с.
5. Капустник В.А. Професійні хвороби: підручник. – Вид. 4-е / В.А. Капустник, І.Ф. Костюк, Г.О. Бондаренко [та ін.]. – К.: Медицина, 2015. – 535с.

Реферат

АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ЗАПОРОЖСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2010-2015 годы

Доценко С.Я., Афанасьев А.В., Тяглая В.Н., Токаренко И.И., Кравченко В.И., Кравченко Т.В., Данюк И.А., Бородавко Л.И., Евтушенко В.О.

Ключевые слова: профессиональная патология, распространенность заболеваний, диагностика, профилактика.

Ухудшение условий труда работников предприятий в Украине, связанных с переходом к рыночной экономике, диктует необходимость постоянного статистического мониторинга профессиональной патологии. Целью работы стало исследование распространенности и заболеваемости профессиональными болезнями в Запорожской области за период с 2010 по 2015 годы. Проанализированы статистические формы П-3 и П-4 в Запорожской области: 482 формы за период 2010-2015 г.г. и 279 - за период 2004-2009 г.г. с помощью программы «Statistica® 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., США). Выявлено, что в структуре профессиональной патологии Запорожской области в 2010-2015 годах преобладают пылевые заболевания легких, вибрационная болезнь, хронические интоксикации, полирадикуллопатии (удельный вес 61,0 %, 11,6 %, 6,4 % и 4,2 % соответственно). Выявлено достоверное преобладание указанной патологии у работников цветной и черной металлургии, машиностроения (удельный вес 45,9 %, 40,5 % и 7,6 % соответственно). Установлено достоверное повышение общей заболеваемости профессиональными болезнями на 57,9 % и снижение количества больных туберкулезом легких в области здравоохранения и больных с профессиональной патологией среди работников сельского хозяйства в сравнении с 2004-2009 годами.

Summary

STRUCTURE OF OCCUPATIONAL DISEASES IN ZAPORIZHZHYA REGION

Dotsenko S.Ya., Afanasiev A.V., Tyagla V.M., Tokarenko I.I., Kravchenko V.I., Kravchenko T.V., Daniuk I.O., Borodavko L.I., Evtushenko V.O.

Key words: occupational diseases, disease prevalence, diagnosis, prevention.

Deteriorating of working conditions on enterprises in Ukraine, which can be related to the transition to a market economy, demands constant statistical monitoring of occupational diseases. This study was aimed to assess the prevalence and incidence rate of occupational diseases in the Zaporizhzhya region for 2010-2015. Statistical forms P-3 and P-4 on occupational diseases in industrial enterprises of Zaporizhzhya region (482 forms for 2010-2015 and 279 forms for 2004-2009) were analyzed by using program «Statistica® 6.0 for Windows» (StatSoft Inc.) for investigating the prevalence and incidence of occupational diseases. The structure of occupational diseases in Zaporizhzhya region for 2010-2015 demonstrated the prevalence of dust-induced lung diseases, as well as vibration disease, chronic intoxications and polyradiculopathies (the share of 61.0 %, 11.6 %, 6.4 % and 4.2 % respectively). Most of these pathologies are registered in non-ferrous and ferrous metallurgy, mechanical engineering (the share of 45.9 %, 40.5 % and 7.6 %, respectively). There is statistically significant increase in the overall incidence of occupational diseases and significant decrease in the number of patients with pulmonary tuberculosis in health care sector and patients with disorders among farm workers compared to 2004-2009.

УДК 616.126.5:616.135]-089.12

Іванюк А.В., Лоскутов О.А., Бондарь М.В., Зеленчук О.В., Тодуров Б.М.

МІНІМАЛЬНО ІНВАЗИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТУПІНЬ ВИРАЗНОСТІ ОПЕРАЦІЙНОГО СТРЕСУ І СИСТЕМНО-ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Робота присвячена якісному і кількісному аналізу показників операційного стресу і системної запальної реакції при використанні різних хірургічних доступів для протезування аортального клапана. На підставі обстеження 49 пацієнтів із застосуванням мінімально інвазивного доступу (МІД) і 54 пацієнтів з застосуванням поздовжньо-серединної стернотомії (ПСС), оцінювались основні біохімічні маркери стресової гормональної реакції організму, концентрація ключових прозапальних цитокінів і білків гострої фази запалення. В результаті обстеження було показано, що у разі застосування МІД спостерігається менш виражена системно-запальна реакція організму, що підтверджувалось більш низькими статистично достовірними концентраціями в плазмі: ФНП-альфа, ІЛ-6, С-реактивного протеїну та концентрацією фібриногену. Отримані результати дослідження об'єктивно підтверджують переваги МІД над ПСС. Він забезпечує оптимальну експозицію операційного поля для виконання протезування аортального клапана при умові мінімальної хірургічної інвазії, що в свою чергу дозволяє покращити реабілітацію пацієнтів в післяопераційному періоді.

Ключові слова: протезування аортального клапана, мінімально інвазивні доступи, рівень післяопераційного стресу.

Робота виконана у відповідності з основними напрямками науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика «Розробка організаційних та клінічних аспектів підвищення рівня безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії», № держ. реєстрації 0114U002223.

Вступ

В 1960 році, Harken D. вперше успішно виконав протезування аортального клапана, завдяки чому вада аортального клапана перестала бути вироком для пацієнта. А 33 роки потому, Rao P.N. і Kumar A.S. вперше виконали першу операцію протезування аортального клапана з використанням мінімально інвазивного доступу [1].

З цього часу, мінімально інвазивна хірургія аортального клапана широко застосовується в якості альтернативного стандартному хірургічного доступу до серця – поздовжньо-серединній стернотомії (ПСС).

До 1996 року в процесі впровадження мінімально інвазивних технологій в хірургічній корекції аортального клапана застосовували часткові нижні і поперечні стернотомії, а також парастер-

нальні доступи, які не отримали широкого застосування за рахунок великої кількості ускладнень в порівнянні з серединною стернотомією [2].

В даний час існує декілька широко використовуваних мінімально інвазивних доступів (МІД), але найбільш поширеною є верхня часткова стернотомія і права передня мініторкотомія [3].

За сучасними уявленнями права передня торакотомія і верхня часткова J-подібна стернотомія (рис.1) за даними багатьох клінічних досліджень мають ряд переваг: менше крововтрата, більш короткий термін штучної вентиляції легень, а також менше перебування у відділенні інтенсивної терапії [2].

Перевагою верхньої часткової J-подібної стернотомії також є збереження цілісності лівої половини груднини та хороша експозиція висхідної аорти і правого передсердя, що дозволяє

уникати канюляції стегнової артерії для проведення штучного кровообігу, що є безперечною перевагою, оскільки зменшує кількість життєво небезпечних ускладнень [4,5,6].

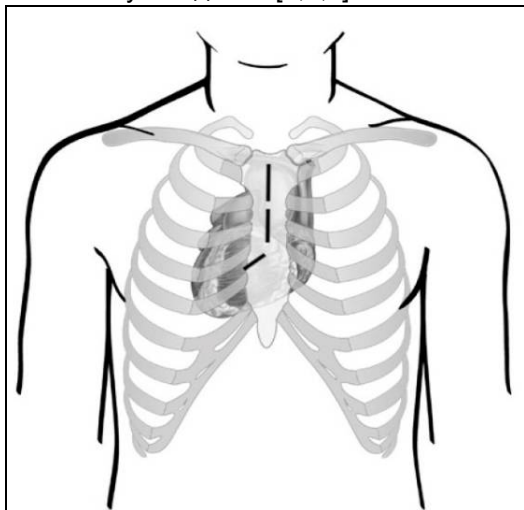


Рис. 1. Верхня часткова міні-стернотомія (J-подібна).

Завдяки збереженню цілісності–каркасовості грудної клітини, мінімально інвазивна часткова стернотомія асоціюється з більш швидким відновленням працездатності (від 2 до 4 тижнів) в порівнянні з ПСС (від 3 до 4 тижнів). До того ж, завдяки меншій операційній травмі у пацієнтів з використанням мінімально інвазивних технологій вдається застосовувати під час операції меншу кількість міорелаксантів, седатиків та наркотичних анальгетиків, що сприяє ранній екстубації [5,7].

Однак в сучасній науковій літературі недостатньо уваги приділено питанню дослідження впливу виду хірургічного доступу на ступінь проявів операційного стресу і системної запальної реакції (СЗР) при протезуванні аортального клапана.

Тому метою нашої роботи був якісний та кількісний аналіз показників операційного стресу і системної запальної реакції при використанні різних хірургічних доступів для протезування аортального клапана.

Матеріали і методи дослідження

Для оцінки ступеня виразності операційного стресу і СЗР в залежності від різновидів хірургічних доступів до серця при протезуванні аортального клапана були досліджені показники 2 груп хворих:

– *основна група* хворих включала 49 хворих, у яких була використана для доступу J-подібна верхня часткова стернотомія. З них 35 (71,4%) чоловіків та 14 (28,6%) жінок. Середній вік пацієнтів становив $46,6 \pm 18,5$ років.

– *контрольна група* включала 54 хворих, яким проведено втручання з використанням поздовжньо-серединної стернотомії (ПСС). З них 39 (72,2%) чоловіків та 15 (27,8%) жінок. Середній вік пацієнтів становив $54,3 \pm 13,9$ років.

Загальна характеристика хворих представлена в табл. 1.

Таблиця 1
Загальна характеристика хворих

Параметр	Основна група (n=49)	Контрольна група (n=54)	p
Вік, роки	$46,6 \pm 18,5$	$54,3 \pm 13,9$	0,008*
Стать:			
чоловіки	35 (71,4%)	39 (72,2%)	0,962
жінки	14 (28,6%)	15 (27,8%)	
Вага, кг	$76,7 \pm 13,1$	$84,8 \pm 15,8$	0,031*
Вада АК:			0,486
стеноз АК	19 (38,8%)	20 (37,0%)	
недостатність АК	17 (34,7%)	15 (27,8%)	
комбінована вада АК	13 (26,5%)	19 (35,2%)	
Клапанне кільце, см.	$2,5 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,3$	0,912
Корень аорти, см.	$3,5 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,5$	0,863
Розмір протезу, мм.	$22,7 \pm 2,1$	$23,1 \pm 2,1$	0,624
Перфузія, хв.	$82,9 \pm 22,1$	$72,3 \pm 17,9$	0,006*
Перетискання аорти, хв.	$59,4 \pm 17,6$	$49,9 \pm 14,2$	0,013*
Стационар, діб.	$15,4 \pm 7,0$	$15,8 \pm 6,0$	0,583
Реанімація, діб.	$1,8 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,8$	0,001*
Тривалість операції, хв.	$188,1 \pm 26,4$	$171,6 \pm 35,4$	0,001*
Крововтрата, мл.	$240,0 \pm 78,1$	$282,2 \pm 88,6$	0,001

Примітка: * – різниця статистично значима на рівні $p=0,05$; АК – аортальний клапан.

Як видно з табл.1, хворі були порівнювані за основними показниками.

Для оцінки ступеню виразності операційного стресу визначались основні біохімічні маркери стресової гормональної реакції організму, а саме: рівень глікемії, концентрації тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (Т4), трийодтироніну (Т3), кортизолзв'язуючого глобуліну (КЗГ), загаль-

ного кортизолу плазми [8,9,10].

Додатково, для оцінки ступеня виразності СЗР до і після оперативного втручання визначали концентрацію в плазмі крові ключових прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, ФНП-альфа і концентрацію деяких білків гострої фази запалення, а саме: альбуміну, С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену.

Вказані показники вимірювались до оперативного втручання і на п'яту добу після операції.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати лабораторних досліджень основ-

ної та контрольної груп хворих до оперативного втручання і на п'яту добу після операції представлені в табл. 2.

Таблиця 2
Результати лабораторних досліджень хворих

Показник	Контрольна група (n=54)			Основна група (n=49)		
	До операції	Після операції	p	До операції	Після операції	p
Глюкоза, ммоль/л	4,8±1,0	6,9±2,8	0,041*	4,9±0,8	5,4±0,9	0,112
ТТГ, мМО/мл	1,8±1,2	3,7±1,7	0,016*	2,1±1,3	3,0±1,2	0,504
T4, нг/дл	1,2±0,2	1,3±0,1	0,078	1,0±0,2	1,1±0,2	0,089
T3, пг/мл	2,5±0,9	2,9±0,3	0,065	2,7±0,4	2,6±0,5	0,226
K3Г, мкг/мл	52,3±4,4	46,2±7,0	0,260	48,7±21,9	72,2±31,4	0,001*
Кортизол загальний, мкг/дл	21,3±4,6	33,9±8,2	0,030*	18,2±4,6	23,7±9,8	0,091
IL-1, пг/л	< 5	< 5	–	< 5	< 5	–
IL-6, пг/мл	4,3±3,1	9,4±4,2	0,046*	< 2	4,3±2,0	<0,05
ФНП-альфа, пг/мл	11,2±2,2	16,0±9,2	0,262	8,5±1,8	10,3±1,0	0,114
Альбумін, г/л	43,9±3,7	39,4±5,3	0,019*	40,6±9,3	28,7±14,0	0,017*
СРП, мг/л	11,1±9,4	51,8±25,9	0,039*	13,0±1,9	26,6±10,6	0,001*
Фібриноген по Клаусу, г/л	3,6±1,3	5,9±1,1	0,017*	2,6±1,1	4,9±0,8	0,001*

Примітка: * різниця статистично значима на рівні $p=0,05$; СРП – С-реактивний протеїн;

ТТГ – тиреотропний гормон; T3 – трийодтиронін; T4 – тироксин;

K3Г – кортизолзв'язуючий глобулін; ФНП-альфа – фактор некрозу пухлини – альфа;

IL-1 – інтерлейкін-1; IL-6 – інтерлейкін-6.

Оцінюючи вихідний доопераційний гормональний статус хворих контрольної групи з використанням ПСС (n=54) можна стверджувати, що у хворих мала місце нормоглікемія (рівень глюкози становив $4,8\pm1,0$ ммоль/л). Спостерігались нормальні концентрації T4 – $1,2\pm0,2$ нг/дл (референтні значення норми $0,7 - 1,48$ нг/дл), T3 – $2,5\pm0,9$ пг/мл (референтні значення норми – $1,71 - 3,71$ пг/мл), ТТГ – $1,8\pm1,2$ мМО/л (референтні значення норми – $0,35 - 4,94$ мМО/л), K3Г – $52,3\pm4,4$ мкг/мл (референтні значення норми – $20,01 - 102,22$ мкг/мл), загального кортизолу – $21,3\pm4,6$ мкг/дл (референтні значення норми – $5,0 - 25,0$ мкг/дл).

Доопераційний гормональний статус 49 пацієнтів основної групи з мінімально інвазивним доступом також характеризувався нормоглікемією, середній рівень глюкози становив $4,9\pm0,8$ ммоль/л. Зафіксовані нормальні рівні в плазмі T3 – $2,7\pm0,4$ пг/мл, T4 – $1,0\pm0,2$ нг/дл, ТТГ – $2,1\pm1,3$ мМО/л, K3Г – $48,7\pm21,9$ мкг/мл, загального кортизолу – $18,2\pm4,6$ мкг/дл. Всі показники знаходились в межах референтних значень норми.

Таким чином, до оперативного втручання у хворих як основної, так і контрольної групи була повністю відсутня стресова перебудова гормональної регуляції основних функцій організму, що може свідчити про відсутність доопераційного стресу.

Після проведення оперативного втручання з приводу протезування аортального клапану з використанням серединної стернотомії у хворих контрольної групи в плазмі зареєстровано статистично достовірне підвищення рівня глюкози плазми до $6,9\pm2,8$ ммоль/л ($p=0,041$) та ТТГ до $3,7\pm1,7$ мМО/л ($p=0,016$). Рівень T3 підвищився

до $2,9\pm0,3$ пг/мл ($p=0,065$), T4 – до $1,3\pm0,1$ нг/дл ($p=0,119$). Незважаючи на відсутність статистично значимої різниці, значення p даних показників наближено до граничного значення $0,05$, що вказує на наявність тенденції до підвищення. Дані результати, свідчать про наявність стресової гормональної перебудови основного обміну речовин у прооперованих пацієнтів у вигляді стресової стимуляції продукції тиреотропного гормону та гіперглікемії [9].

Крім того, у хворих даної дослідної групи в післяопераційному періоді зафіксована тенденція до зниження концентрації в плазмі K3Г до $46,2\pm7,0$ мкг/мл ($p=0,260$) і підвищення рівня загального кортизолу до $33,9\pm8,2$ ($p=0,030$), що може свідчити про збереження післяопераційного стресу, пов'язаного з великим об'ємом тканин, що підлягають хірургічному впливу.

Відомо, що кортизолзв'язуючий глобулін розщеплюється еластазою поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитів, що слугує накопиченню вільної фракції кортизолу у травмованих під час оперативного втручання тканинах для реалізації його протизапального та проти набрякового ефекту [8]. Таким чином, чим більша травма, тим більше розщеплюється кортизолзв'язуючого глобуліну з вивільненням вільного кортизолу, який поглинається травмованими тканинами з метою фізіологічної реалізації протизапальної дії [8,11]. Отже, чим масивніша операційна травма, тим нижча концентрація в плазмі кортизолзв'язуючого глобуліну і вища концентрація вільного кортизолу, що і було отримано у вищевказаних дослідженнях.

Після проведення оперативного втручання протезування аортального клапану з викорис-

танням мінімально інвазивного доступу у пацієнтів основної дослідної групи зафіксовані мінімальні стрес-індуковані зміни гормонального статусу. Так на фоні нормального статистично недостовірного підвищення рівня глікемії до $5,4 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,112$), спостерігалось мінімальні (в межах фізіологічної норми), статистично недостовірні збільшення концентрацій ТЗ до $2,6 \pm 0,5$ пг/мл ($p=0,226$), ТТГ до $3,0 \pm 1,2$ ммоль/л ($p=0,089$) та Т4 до $1,1 \pm 0,2$ пг/дл ($p=0,863$) у порівнянні з доопераційним значеннями.

Дані зміни супроводжувались статистично достовірним підвищенням концентрації в плазмі, кортизолзв'язуючого глобуліну – з $48,7 \pm 21,9$ мкг/мл до $72,2 \pm 31,4$ мкг/мл ($p=0,001$) і статистично недостовірним підвищенням загального кортизолу – з $18,2 \pm 4,6$ мкг/дл до $23,7 \pm 9,8$ мкг/дл ($p=0,091$), що також знаходилося в межах фізіологічної норми.

Таким чином, в післяопераційному періоді у хворих основної групи з використанням МІД не було зареєстровано індукованої операційної травми, стресової перебудови гормонального статусу, що опосередковано може свідчити про відсутність післяопераційного стресу, а нормальні (несуттєво підвищені в порівнянні з вихідним рівнем) концентрації в плазмі кортизолзв'язуючого глобуліну і загального кортизолу опосередковано можуть свідчити про мінімальне розщеплення кортизолзв'язуючого глобуліну і мінімальне споживання кортизолу травмованими під час оперативного втручання тканинами і загалом – про мінімальну, з точки зору стресового впливу, операційну травму.

Доопераційний аналіз основних показників СЗР у 54 хворих контрольної групи з використанням ПСС показав наявність у них помірно вираженої системної запальної реакції, яка проявлялась підвищенням СРП до $11,1 \pm 9,4$ мг/л (норма = 0 - 1 мг/л), ФНП-альфа – до $11,2 \pm 2,2$ пг/мл (норма = 0 - 8,1 пг/мл), на верхній межі норми концентраціями ІЛ-6 – $4,3 \pm 3,1$ пг/мл (норма = 0 - 4,1 пг/мл) і фібриногену – $3,6 \pm 1,3$ (норма = 1,8 - 3,5 г/л); на фоні нормальної концентрації ІЛ-1 < 5 пг/л (норма = 0 - 5 пг/л) і нормальної концентрації альбуміну плазми – $43,9 \pm 3,7$ г/л (норма = 38,0 - 55,0 г/л).

Після проведення оперативного втручання протезування аортального клапану з використанням ПСС у хворих цієї групи зафіксоване подальше поглиблення виразності СЗР. Це проявлялось статистично достовірним збільшенням концентрації в плазмі С-реактивного протеїну з $11,1 \pm 9,4$ мг/л до $51,8 \pm 25,9$ мг/л ($p=0,039$), ІЛ-6 – з $4,3 \pm 3,1$ пг/мл до $9,4 \pm 4,2$ пг/мл ($p=0,046$), концентрації білка гострої фази запалення фібриногену – з $3,6 \pm 1,3$ г/л до $5,9 \pm 1,1$ г/л ($p=0,017$), статистично достовірним зниженням ще одного білка гострої фази запалення альбуміну – з $43,9 \pm 3,7$ г/л до $39,4 \pm 5,3$ г/л ($p=0,019$) і статистично недостовірним збільшенням концентрації ФНП-

альфа – з $11,2 \pm 2,2$ пг/мл до $16,0 \pm 9,2$ пг/мл ($p=0,262$).

Доопераційний ступінь виразності системної запальної реакції у 49 пацієнтів основної групи оцінювався як мінімальний і проявлявся помірним підвищенням концентрації в плазмі ключових прозапальних цитокінів – ФНП-альфа до $8,5 \pm 1,8$ пг/мл, СРП – до $13,0 \pm 1,9$ мг/л, на фоні нормальних показників концентрації ІЛ-6 – менше 2 пг/л, ІЛ-1 – менше 5 пг/л і білка гострої фази запалення альбуміну – $40,6 \pm 9,3$ г/л.

Оцінка ступеня виразності системної запальної реакції у хворих після оперативного втручання з використанням міністернального доступу показала, що у пацієнтів даної групи оперативне втручання супроводжувалось статистично недостовірним зниженням концентрації в плазмі ключового прозапального цитокіну ФНП-альфа – до $10,3 \pm 1,0$ пг/мл ($p=0,144$), статистично достовірним зростанням концентрації в плазмі ІЛ-6 до $4,3 \pm 2,0$ пг/мл ($p<0,05$), на фоні стабільної концентрації ІЛ-1 – менше 5 пг/л. Також, спостерігалось суттєве підвищення концентрації в плазмі ключових гостро фазних білків – С-реактивного протеїну до $26,6 \pm 10,6$ мг/л ($p<0,001$) і фібриногену до $4,9 \pm 0,8$ г/л ($p<0,001$), на фоні достовірного зниження концентрації альбуміну плазми до $28,7 \pm 14,0$ г/л ($p=0,022$).

Можна зробити висновок, що післяопераційна запальна відповідь у пацієнтів з використанням МІД, характеризувалась стимуляцією під дією підвищеного вмісту в крові ІЛ-6 синтезу білків гострої фази запалення С-реактивного протеїну і фібриногену, дія яких направлена на обмеження і локалізацію запального процесу [12].

Порівнюючи стрес-індуковану перебудову гормонального статусу пацієнтів в залежності від різновиду хірургічного доступу для проведення протезування аортального клапану, були виявлені особливості, які представлені в табл. 3.

Згідно результатів дослідження, у хворих з використанням поздовжньої серединної стернотомії в післяопераційному періоді спостерігалось більш суттєве порушення функції щитоподібної залози в порівнянні з хворими, у яких використовувалась мінімально інвазивна «J-подібна» часткова міністернотомія.

Це підтверджується більш низькими концентраціями в основній групі у порівнянні з контрольною в плазмі Т4 ($p=0,001$) та Т3 ($p=0,001$), з відповідною більш суттєвою стимуляцією продукції ТТГ ($p=0,001$). Відомо, що рівні Т3 і Т4 знижуються пропорційно тяжкості операційної травми. Таким чином, за показниками функції щитоподібної залози МІД має переваги над ПСС, як менш травматичний і створює менше навантаження на функції щитоподібної залози і гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібну гормональну вісь.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика лабораторних показників у післяопераційному періоді

Показник	Контрольна група (n=54)	Основна група (n=49)	p
Глюкоза, ммоль/л	6,9±2,8	5,4±0,9	0,001*
ТТГ, мМО/мл	3,7±1,7	3,0±1,2	0,001*
T4, нг/дл	1,3±0,1	1,1±0,2	0,001*
T3, пг/мл	2,9±0,3	2,6±0,5	0,001*
КЗГ, мкг/мл	46,2±7,0	72,2±31,4	0,001*
Кортизол загальний, мкг/дл	33,9±8,2	23,7±9,8	0,001*
IL-1, пг/л	< 5	< 5	–
IL-6, пг/мл	9,4±4,2	4,3±2,0	0,046*
ФНП-альфа, пг/мл	16,0±9,2	10,3±1,0	0,040*
Альбумін, г/л	39,4±5,3	28,7±14,0	0,001*
СРП, мг/л	51,8±25,9	26,6±10,6	0,001*
Фібриноген по Клаусу, г/л	5,9±1,1	4,9±0,8	0,001*

Примітка: *різниця статистично значима на рівні $p=0,05$;

СРП – С-реактивний протеїн; ТТГ – тиреотропний гормон; Т3 – трийодтиронін;

T4 – тироксин; КЗГ – кортизолзв'язуючий глобулін; ФНП-альфа – фактор некрозу пухлини – альфа.

Крім того, у післяопераційному періоді у хворих, у яких використовувалась ПСС більш низькі концентрації КЗГ ($p=0,001$) і більш високі концентрації загального кортизолу ($p=0,001$) в порівнянні з хворими групи з МІД. Цей факт може бути поясненим більшим розпадом КЗГ в більш травмованих за об'ємом тканинах зі звільненням більшої кількості кортизолу у разі застосування серединної стернотомії в порівнянні з «J-подібною» міністернотомією.

Таким чином, у разі застосування мінімально інвазивного доступу спостерігалась менш виражена стресова перебудова гормонального статусу оперованих хворих в порівнянні з ПСС. Були отримані об'єктивні докази переваг МІД над серединною стернотомією за впливом на стрес-індуковану перебудову гормонального статусу хворих, оперованих з приводу патології аортального клапану.

Порівнюючи перебіг системної запальної реакції на протязі післяопераційного періоду за рівнем основних прозапальних цитокінів і концентрацією протеїнів гострої фази запалення у хворих групи серединної стернотомії і хворих групи міністернотомії були отримані наступні результати. У хворих з групи МІД в післяопераційному періоді зареєстровані суттєво більш низькі концентрації в плазмі ключових прозапальних цитокінів: ФНП-альфа ($p=0,040$), IL-6 ($p=0,046$) на фоні незмінних концентрацій IL-1 у хворих обох дослідних груп.

Аналогічна тенденція зберігалась під час аналізу вмісту протеїнів гострої фази запалення. Так, у хворих дослідної групи МІД зафіксовані суттєво нижчі концентрації С-реактивного протеїну ($p=0,001$) і концентрації фібриногену ($p=0,001$). Вищезазначені відмінності свідчать, що у разі застосування мінімально інвазивного доступу, ступінь виразності системної запальної відповіді організму прооперованих хворих була суттєво нижчою ступеня виразності системної запальної реакції у хворих, у яких для доступу до серця була використана поздовжня серединна стернотомія.

Необхідно відмітити, що підтвердження меншої виразності СЗР у хворих групи з використанням МІД не отримано лише за рівнем альбуміну плазми. Загальновідомо, що по мірі наростання системної запальної реакції організму рівень альбуміну плазми, як гострофазного білка, знижується. В наших дослідженнях в післяопераційному періоді у хворих групи МІД середній рівень альбуміну плазми дорівнював $28,7\pm14,0$ г/л, а у хворих групи серединної стернотомії – $39,4\pm5,3$ г/л. Цей факт не вписується в загальну картину меншої виразності СЗР за рівнем альбуміну в разі застосування МІД. Тому ми схильні пояснювати цю дослідницьку знахідку післяопераційним застосуванням у хворих групи серединної стернотомії, в порівнянні з хворими групи МІД, більш потужної діуретичної терапії, що призвело до більш суттєвого підвищення загального білка плазми і, відповідно, концентрації альбуміну.

Таким чином, застосування мінімально інвазивного доступу для виконання оперативних втручань протезування аортального клапана, в порівнянні з традиційною повздовжньою серединною стернотомією, супроводжується менш вираженою стрес-індукованою перебудовою гормонального гомеостазу у вигляді тенденції до меншого споживання T4 та T3, а також меншою стимуляцією продукції ТТГ, що обумовлене меншою операційною травматизацією тканин. Зареєстрована в післяопераційному періоді у хворих групи з використанням МІД, в порівнянні з хворими групи з ПСС, більш висока концентрація КЗГ і більш низька концентрація загального кортизолу можуть свідчити про меншу потребу у хворих цієї групи в кортизолі, як гормоні, який існує в організмі для зменшення запалення і набряку в травмованих під час оперативного втручання тканинах. Цей факт об'єктивно підтверджує меншу травматичність МІД, і пов'язане з цим менше напруження адаптаційних гормональних систем організму і, в першу чергу, гіпоталам-гіпофізарно-наднирникової вісі.

Висновки

1. Результати проведених досліджень щодо впливу різних оперативних доступів для виконання протезування аортального клапана на ступінь виразності системної запальної реакції організму свідчать, що у разі застосування МІД у хворих в післяопераційному періоді спостерігається менш виражена СЗР в порівнянні з хворими, у яких для доступу до серця була використана серединна стернотомія.

2. Застосування мінімально інвазивного доступу для виконання протезування аортального клапана, в порівнянні з традиційною повздовжньою серединною стернотомією, супроводжується менш вираженою стрес-індукованою перестроюванням гормонального гомеостазу.

3. Незважаючи на безсумнівну естетичну перевагу, МІД забезпечує оптимальну експозицію операційного поля для виконання протезування аортального клапана при умові мінімальної хірургічної інвазії, що дозволяє покращити якість життя пацієнта в ранньому післяопераційному періоді.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення впливу малоінвазивних доступів на ранню післяопераційну реабілітацію пацієнтів.

Література

1. Rao P.N. Aortic valve replacement through right thoracotomy / P.N. Rao, A.S. Kumar // *Tex. HeartInst. J.* – 1993. – Vol. 20, № 4. – P. 307-309.
2. Fortunato Júnior J.A. Minimally invasive aortic valve replacement: an alternative to the conventional technique / J.A. Fortunato Júnior,

A.G. Fernandes, J.R. Sesca [et al.] // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 570-582.

3. Hassan M. Minimally invasive aortic valve replacement: cost-benefit analysis of ministernotomy versus minithoracotomy approach / M. Hassan, Y. Miao, A. Maraey [et al.] // *Heart Valve Dis.* – 2015. – Vol. 24, № 5. – P. 531-539.
4. Alassar Y. Minimal access median sternotomy for aortic valve replacement in elderly patients / Y. Alassar, Y. Yildirim, S. Pecha [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 8. – P. 103.
5. Bari G. The role of ministernotomy in aortic valve surgery / G. Bari, L. Csepregi, M. Bitay [et al.] // *Orv. Hetil.* – 2016. – Vol. 157, № 23. – P. 901-904.
6. von Segesser L.K. Less invasive aortic valve surgery: rationale and technique / L.K. von Segesser, S. Westaby, J. Pomar [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1999. – Vol. 15, № 6. – P. 781-785.
7. Malaisrie S.C. Current era minimally invasive aortic valve replacement: techniques and practice / S.C. Malaisrie, G.R. Barnhart, R.S. Farivar [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 147, № 1. – P. 6-14.
8. Klieber M.A. Corticosteroid-binding globulin, a structural basis for steroid transport and proteinase-triggered release / M.A. Klieber, C. Underhill, G.L. Hammond [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 40. – P. 29594-29603.
9. Burman K.D. Thyroid function in the intensive care unit setting / K.D. Burman, L. Wartofsky // *Crit. Care Clin.* – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 43-57.
10. Preiser J.C. Glucose Control in the ICU: A Continuing Story / J.C. Preiser, J.G. Chase, R. Hovorka [et al.] // *J. Diabetes Sci Technol.* – 2016. – Vol. 10, №6. – P. 1372-1381.
11. Li X.H. Advances in the research of effects of cholinergic anti-inflammatory pathway on vital organ function and its mechanism / X.H. Li, Y.M. Yao // *Zhonghua Shao Shang ZaZhi.* – 2016. – Vol. 32, № 7. – P. 422-425.
12. Sapan H.B. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma / H.B. Sapan, I. Paturusi, I. Jusuf [et al.] // *Int. J. Burns Trauma.* – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 37-43.

Реферат

МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА И СИСТЕМО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Иванюк А.В., Лоскутов О.А., Бондарь М.В., Зеленчук О.В., Тодуров Б.М.

Ключевые слова: протезирование аортального клапана, минимально инвазивные доступы, уровень послеоперационного стресса.

Работа посвящена качественному и количественному анализу показателей операционного стресса и системной воспалительной реакции при использовании различных хирургических доступов для протезирования аортального клапана. На основании обследования 49 пациентов с применением минимально инвазивного доступа (МИД) и 54 пациентов с применением продольно-срединной стернотомии (ПСС), оценивались основные биохимические маркеры стрессовой гормональной реакции организма, концентрация ключевых провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления. В результате обследования было показано, что в случае применения МИД наблюдается менее выраженная системно-воспалительная реакция организма, что подтверждалось более низкой статистически достоверной концентрацией в плазме: ФНО альфа, IL-6, С-реактивного протеина и фибриногена. Полученные результаты исследования объективно подтверждают преимущества МИД над ПСС. Он обеспечивает оптимальную экспозицию операционного поля для выполнения протезирования аортального клапана при условии минимальной хирургической инвазии, что в свою очередь позволяет улучшить реабилитацию пациентов в послеоперационном периоде.

Summary

MINIMALLY INVASIVE TECHNOLOGIES IN AORTIC VALVE REPLACEMENT AND THEIR IMPACT ON SEVERITY OF SURGICAL STRESS AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

Ivanyuk A., Loskutov O., Bondar M., Zelenchuk O.V., Todurov B.M.

Key words: aortic valve replacement, minimally invasive approaches, severity of post-operational stress.

The study is devoted to the analysis of qualitative and quantitative indicators of the surgical stress and systemic inflammatory response in case of different surgical approaches for aortic valve replacement. The study was based on 49 cases of patients who underwent minimally invasive J-shaped sternotomy and 54 cases of patients with median sternotomy. We evaluated the main biochemical markers of hormonal stress

reaction, concentration of the key pro-inflammatory cytokines and acute phase proteins of inflammation. It has been shown that in the case of minimal invasive approach we observed systemically less expressed inflammatory response that was confirmed by lower plasma concentrations of TNF-alpha, IL-6, C-reactive protein and concentration of fibrinogen. The results obtained confirm the benefits of the j-shaped sternotomy and ensure optimal exposure of the surgical field to perform aortic valve replacement, provided by the minimal surgical invasion. This contributes to the more rapid recovery of the patients in the postoperative period.

УДК 616.216-002.1-085.838.9

Карчинський О.О.

МІСЦЕ ІРИГАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГОСТРИМИ НАВКОЛОНОСОВИМИ СИНУЇТАМИ

Харківський національний медичний університет

Була досліджена та встановлена ефективність лікування хворих з гострим навколоносовим синуїтом зі включенням ретраназально-аспіраційної методики іригації порожнини носа, яка дає змогу більш якісніше видаляти патологічні виділення, зволожувати слизову оболонку, поліпшувати носове дихання та підготувати слизову носа до застосування топічних препаратів, у зв'язку з чим, підвищується ефективність лікування гострих навколоносових синуїтів в порівнянні зі стандартними методами лікування, так як це призводить до більш швидкого згасання запального процесу.

Ключові слова: іригаційна терапія, навколоносовий синуїт, слизова оболонка, порожнина носа.

Дана робота є фрагментом НДР «Діагностика та оцінка ефективності лікування хворих з гострими параназальними синуїтами на основі використання дистанційної інфрачервоної термографії», № держ. реєстрації 0113U002271.

Вступ

Згідно епідеміологічним дослідженням (BOOЗ, EOS, IDSA 2012) в світі 15% дорослого населення і 5% дітей страждають запальними захворюваннями навколоносових пазух (ННП).

Лікування гострих гнійних синуїтів ґрунтується на усуненні етіологічних чинників і основних ланок патогенезу. В останні роки змінюється ставлення до деяких видів лікування гострого синуїту. Схеми лікування включають медикаментозну терапію і місцеві маніпуляції, спрямовані на механічне видалення патологічного відокремлюваного з уражених синусів з подальшим введенням в них лікарських препаратів.

Обґрунтування дослідження. За даними статистичних показників, в Україні на риносинусити хворіють до 12-15% населення, а серед хворих, які перебувають у ЛОР-стаціонарах, до 25-42% становлять пацієнти з навколоносовими синуїтами [8]. Частка верхньощелепного синуїту в структурі всіх риносинуситів становить 56-73%. В рамках Національної програми США з вивчення стану здоров'я населення, що проводилася в 2008 р, було показано, що приблизно кожен сьомий (13,4%) дорослий у віці ≥ 18 років переніс риносинуїт протягом попередніх 12 місяців. Захворюваність серед дорослих США у жінок вища, ніж у чоловіків (приблизно в 1,9 разів). При цьому пік захворюваності припадає на дорослих у віці 45-74 років [3,7].

До теперішнього часу накопичена значна інформація про етіологію і патогенез гострих синуїтів. Технологічні можливості фарміндустрії забезпечили появу на ринку великої кількості препаратів місцевої дії для лікування цієї патології.

На сьогодні існує багато традиційних і нетрадиційних методів місцевого лікування гострих навколоносових синуїтів, але кожна із запропонованих методик лікування має певні недоліки, що в свою чергу спонукає вчених та лікарів шукати нові і вдосконалювати вже існуючі методи лікування цієї патології [5,10].

Застосування препаратів місцевої дії без попереднього туалету порожнини носа має вкрай незначний ефект в лікуванні її при гострих запальних ураженнях. Промивання порожнини носа призводить до багаторазового розведення діючих на слизову оболонку факторів (бактерій, вірусів, тригерів і ін.), механічного її очищення, що отримало назву елімінаційна терапія. Виявлений лікувальний ефект самого промивного розчину дав можливість впровадження терміна «іригаційна терапія» [6].

З появою на фармринку сучасних готових соляних розчинів в пристроях, що забезпечують дрібнодисперсне розпилення рідини в носі, призвело до спаду раніш розроблених методів іригації порожнини носа. Однак, широке застосування зберіг оригінальний метод санації порожнини носа, який був запропонований Кюлевим із застосуванням кухля Есмарха.

Альтернативою на сьогоднішній день є використання іригації порожнини носа. Її перевага полягає в тому, що одним з основних позитивних ефектів є очищення слизової оболонки порожнини носа від в'язкого, густого вмісту. За допомогою іригації можливо також видалення патологічних виділень, зволоження слизової оболонки, поліпшення носового дихання і «підготовка» слизової оболонки носа до застосування то-

пічних препаратів, у зв'язку з чим, підвищується їх ефективність [16]. В.С. Козлов запропонував промивання носа з використанням системи для внутрішньовенних крапельних вливань з приєднаною оливою, конгруентної ніздрі пацієнта [15].

За останні сто років інтерес до іригації порожнини носа змінювався хвилюподібно, і, на думку окремих авторів, зараз знаходиться на підйомі [2,13]. В першу чергу, це обумовлено активізацією пошуків можливостей використання іригаційної терапії для виведення патологічних виділень і введення різних лікарських препаратів в розрахунок на їх системну дію, що спостерігається в останні роки. По-друге, розвиток функціональної ендоскопічної хірургії навколососових пазух стимулювало нові дослідження в цьому напрямку, обумовлені необхідністю розробки ефективних методів догляду за оперованою порожниною. По-третє, гігієну порожнини носа в даний час стали розглядати як основну умову успішного лікування хворих з гострим і хронічним риносинуситом [4].

На сьогоднішній день іригаційна терапія є невід'ємною частиною терапії ринологічного патології в оториноларингології, що відображено в таких міжнародних погоджувальних документах як EPOS 2007 і ARIA 2008 [9,11,12].

Безсумнівно, актуальним є поглиблене вивчення впливу проведення іригаційної терапії, при лікуванні гострих навколососових синуситів з метою підвищення рівня одужання та зменшенні часу непрацездатності хворих на цю патологію.

Мета дослідження

Вивчення можливостей підвищення ефективності лікування гострих синуситів шляхом долучення проведення іригаційної терапії до стандартних схем лікування.

Матеріали та методи дослідження

З метою проведення іригації порожнини носа для виконання поставлених завдань був використаний нами розроблений наконечник для іригації, який поєднує в собі ретроназальний душ з активною аспірацією, що є оптимізованою методикою вже існуючих способів активної іригації порожнини носа при гострих навколососових синуситах.

Пристрій містить конусовидне розширення з двома патрубками. У дистальному відділі наконечник іригатора зігнутий на 50°, в ретроградному напрямку (в бік виходу), тим самим забезпечує зворотний струм рідини під кутом. На апікальному кінці іригаційного патрубка знаходиться невелике конусовидне розширення. За рахунок цього розширення потік промивної рідини подається віялоподібно і назовні, тим самим, забезпечує одночасне зрошення значної площі слизової оболонки порожнини носа. Патент на корис-

ну модель: u201608228.

Іригатор, який використовували працює наступним чином. Хворий сідає, подає голову злегка вперед, нахиливши її. Беруть іригатор в руку, вставляють дистальний відділ іригатора, в одну з половин порожнини носа, і просувають вглиб порожнини носа, поки не відбудеться щільного контакту конусоподібного розширення з ніздрями, а дистальний кінець розміщується в хоанальному відділі порожнини носа. Під'єднують ємність з промивною рідиною (шприц об'ємом 20-40 мл). Потім приступають до проведення процедури, попередньо включивши електровідсмоктувач, який також під'єднується к іригатору. Одночасно виконують іригацію та активну аспірацію промивних вод через патрубок для відсмоктування. Промивання проводиться до появи чистих промивних вод.

Обстеження та лікування пацієнтів проводили на клінічній базі кафедри оториноларингології ХНМУ: в ЛОР – відділенні та поліклініці КЗОЗ «ОКЛ – ЦЕМД та МК» в період з 2015р. по 2016р. включно.

Для оцінки динаміки перебігу гострих навколососових синуситів при використанні в лікуванні іригаційної терапії були відібрані 40 хворих, які були поділені на 2 групи. У кожную групу входили пацієнти з гнійними формами гострих навколососових синуситів. Розподіл в групах за віком та статтю був приблизно однаковим.

1 група – лікування проводили за стандартними схемами (антибактеріальна, протизапальна і антигістамінна терапія, а також місцеве лікування (судинозвужувальні препарати та анемізація слизової оболонки порожнини носа) та фізіотерапевтична терапія).

2 група – до лікування долучали іригаційну терапію, за запропонованою методикою.

При оцінці динаміки перебігу захворювання в описуваних групах під час кожного візиту враховувалися скарги пацієнтів і риноскопична картина, а також данні термографічної зйомки.

Обстеження пацієнтів проходило в три візити:

- 1 візит – до лікування;
- 2 візит – четвертий, п'ятий день лікування;
- 3 візит – закінчення лікування.

Хворі оцінювали скарги на утруднення носового дихання і характер носового відокремлюваного (утруднення носового дихання: адекватне носове дихання 0-1 бал, утруднення носового дихання легкого ступеня 2-4 бали, утруднення носового дихання середнього ступеня 5-6 балів, утруднення носового дихання важкого ступеня 7-8 балів, утруднення носового дихання вкрай важкого ступеня (обструкція порожнини носа) 9-10 балів; характер носових виділень: носових виділень в порожнині носа немає 0-1 бал, серозні виділення з порожнини носа 2-4 бали, серозно-гнійні виділення з носа, з перевагою серозно-

го компонента 5-6 балів, гнійно-серозні виділення з носа, з перевагою гнійного компонента 7-8 балів, гнійні виділення з порожнини носа 9-10 балів).

При проведенні передньої риноскопії і оптичної ендоскопії зверталася увага на наявність та ступінь вираженості набряку слизової оболонки: слизова оболонка порожнини носа без змін 0-1 бал, набряк слизової оболонки порожнини носа легкого ступеня 2-4 бали, набряк слизової оболонки порожнини носа середнього ступеня 5-6 балів, набряк слизової оболонки порожнини носа важкого ступеня 7-8 балів, утруднення носового дихання через вкрай виражений набряк слизової оболонки порожнини носа 9-10 балів.

Крім того, оцінювалась гіперемія слизової оболонки носа: слизова оболонка порожнини носа без змін 0-1 бал, гіперемія слизової оболонки порожнини носа легкого ступеня 2-4 бали, гіперемія слизової оболонки порожнини носа се-

реднього ступеня 5-6 балів, гіперемія слизової оболонки порожнини носа важкого ступеня 7-8 балів, вкрай виражена гіперемія слизової оболонки порожнини носа 9-10 балів.

Статистична обробка даних виконувалася на персональному комп'ютері за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Для кожного кількісного параметра була визначена медіана (Me), 95% довірчий інтервал. Для порівняння числових даних використовували t-критерій Стюдента, критерій кореляції Спірмена. Також застосовували непараметричний метод, U-критерій Манна-Уїтні для незв'язаних сукупностей. Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$ (95% рівень значущості).

Результати дослідження та їх обговорення

При оцінці симптомів в першій групі ми отримали сумарні результати, представлені в табл. 1

Таблиця 1
Результати оцінки ефективності лікування хворих з гострими навіколоносовими синуситами за стандартними схемами (1 клінічна група)

Симптом	Оцінка в балах		
	1 візит	2 візит	3 візит
Утруднення носового дихання*	7,9	3,5	1,3
Характер носових виділень*	8,5	4,0	2,2
Набряк слизової оболонки порожнини носа**	8,3	2,9	1,3
Гіперемія слизової оболонки порожнини носа**	8,6	2,7	1,5

Примітка: * Оцінювались пацієнтом, ** Оцінювались лікарем.

Таблиця 2
Результати оцінки ефективності проведення стандартного лікування в комбінації з іригацією порожнини носа у хворих з гострими навіколоносовими синуситами (2 клінічна група)

Симптом	Оцінка в балах		
	1 візит	2 візит	3 візит
Утруднення носового дихання*	7,9	2,2	0,9
Характер носових виділень*	8,5	3,5	1,3
Набряк слизової оболонки порожнини носа**	8,3	1,9	0,8
Гіперемія слизової оболонки порожнини носа**	8,6	1,8	0,7

Примітка: * Оцінювались пацієнтом, ** Оцінювались лікарем.

Для порівняння ефективності лікування гострих навіколоносових синуситів з використанням ретроназально-аспіраційної методики іригації порожнини носа, нижче ми навели (табл. 2) підсумкові дані дослідження.

Наведемо порівняння ефективності цих двох методів лікування по окремих симптомах, які оцінювались пацієнтами та нами в результаті їх лікування.

Так, в обох групах на порушення носового дихання при первинному зверненні скаржилися всі хворі. З них, утруднення носового дихання вкрай важкого ступеня спостерігалось у 6 хворих (30%), важкого ступеня - у 8 хворих (40%), а решта 6 пацієнтів (30%) скаржилися на утруднення носового дихання середнього ступеня. Далі картина стала відрізнятися і до другого ві-

зиту в першій групі хворих ця ж скарга середнього ступеня була присутня у 4 хворих (20%), у 10 (50%) протікала як утруднення носового дихання легкого ступеня і 6 пацієнтів (30%) не відчували дискомфорту при диханні. А в другій групі ця ж скарга легкого ступеня була присутня у 8 хворих (40%), а 12 пацієнтів (60%) не відчували дискомфорту при диханні. Наприкінці лікування в першій групі на утруднення носового дихання не скаржилося 8 (40%) пацієнтів, а у 12 (60%) цей симптом протікав в легкому ступені. А в другій групі на утруднення носового дихання не скаржилося 18 (90%) пацієнтів, а у 2 (10%) цей симптом протікав в легкому ступені. Різниця вираженості скарги між візитами 1 і 2, а також 1 і 3 виявилася достовірною ($p < 0,05$) в другій групі. Це добре відображено на рис. 1.



а)



б)

Рис. 1. Відображення динаміки оцінки носового дихання а) в 1 групі хворих, б) в 2 групі хворих з гострими навколососисовими синуситами.

Наступна скарга - характер носових виділень. В обох групах при першому візиті на виділення з носа гнійного характеру скаржились 8 пацієнтів (40%), на серозно-гнійні виділення, з перевагою гнійного компонента - 11 пацієнтів (55%), а у 1 (5%) спостерігалися серозно-гнійні виділення, з перевагою серозного компонента. При другому візиті у першій групі серозно-гнійні виділення, з перевагою гнійного компонента збереглися у 1 хворого (5%), як серозно-гнійні виділення, з перевагою серозного компонента турбували 6 хворих (30%), у 8 (40%) збереглися у вигляді серозних виділень, а 5 пацієнтів (25%) ця скарга взагалі не турбувала. А в другій групі показники бу-

ли іншими: серозно-гнійні виділення, з перевагою серозного компонента турбували 4 хворих (20%), як носові виділення серозного характеру були присутні у 10 хворих (50%), а 6 пацієнтів (30%) ця скарга взагалі не турбувала. До закінчення лікування в першій групі у 13 пацієнтів (65%) цей симптом протікав, як серозні виділення, а у 7 (35%) був відсутнім, в той час як в другій групі у 2 пацієнтів (10%) цей симптом протікав, як серозні виділення, а у 18 (90%) був відсутнім. В даному випадку достовірною різниця була між візитами 1 і 2; 1 і 3 ($p < 0,05$) в другій групі (рис. 2).



а)



б)

Рис. 2. Відображення динаміки оцінки носових виділень а) в 1 групі хворих, б) в 2 групі хворих з гострими навколососисовими синуситами.

При проведенні ендоскопії враховувалася наявність набряку слизової оболонки порожнини носа. Так, в обох групах при першому візиті відсутність носового дихання в результаті набряку

слизової оболонки порожнини носа спостерігалося у 9 хворих (45%), набряк слизової оболонки порожнини носа важкого ступеня - у 10 хворих (50%), а у 1 (5%) - легкого ступеня. До другого

візиту в першій групі цей симптом середнього ступеня був присутній у 1 хворого (5%), у 11 (55%) протікав в легкому ступені і у 8 пацієнтів (40%) не спостерігався взагалі. У другій же групі хворих було відзначено, що до другого візиту цей симптом у 6 хворих (30%) протікав в легкому ступені і у 14 пацієнтів (70%) набряку не спостерігалося взагалі. До закінчення лікування в першій групі у 11 (55%) пацієнтів слизова оболонка порожнини носа вже була без змін, а набряк слизової оболонки порожнини носа легкого ступеня при ендоскопії був присутній у 8 пацієнтів (40%), і у 1 (5%) зберігався в вигляді середнього ступеня. А у другій групі до закінчення лікування у 17 (85%) пацієнтів слизова оболонка порожнини носа вже була без змін, а набряк легкого ступеня при ендоскопії був присутній у 3 пацієнтів (15%). Статистично достовірні відмінності відзначені між даними візиту 1 і 2, 1 і 3 ($p < 0,05$).

При проведенні ендоскопії також враховувалася наявність гіперемії слизової оболонки порожнини носа. Так, в обох групах при першому візиті вкрай виражена гіперемія слизової оболонки порожнини носа спостерігалася у 9 хворих (45%), гіперемія слизової оболонки порожнини носа важкого ступеня - у 10 хворих (50%), а у 1 (5%) - легкого ступеня. До другого візиту в першій групі цей симптом середнього ступеня був

присутній у 1 хворого (5%), у 11 (55%) протікав в легкому ступені і у 8 пацієнтів (40%) гіперемії слизової оболонки порожнини носа не спостерігалося взагалі. У другій же групі хворих було відзначено, що до другого візиту цей симптом у 6 хворих (30%) протікав в легкому ступені і у 14 пацієнтів (70%) гіперемії не спостерігалося взагалі. До закінчення лікування в першій групі у 7 (35%) пацієнтів слизова оболонка порожнини носа вже була без змін, а гіперемія слизової оболонки порожнини носа легкого ступеня при ендоскопії зберігалася у 13 пацієнтів (65%). А у другій групі до закінчення лікування у 18 (90%) пацієнтів слизова оболонка порожнини носа вже була без змін, а гіперемія легкого ступеня при ендоскопії була присутня у 2 пацієнтів (10%). Статистично достовірні відмінності відзначені між даними візиту 1 і 2, 1 і 3 ($p < 0,05$).

При одночасній оцінці в балах усіх отриманих нами результатів (рис. 3) очевидно, що застосування ретроназально-аспіраційної методики іригації порожнини носа в схемі лікування гострого навколосинового синуситу позитивно відбилося на результатах лікування. Ефективність лікування в групі 2, де хворі під час лікування використовували носовий душ виявилася вищою, ніж в групі 1, пацієнтам якої носовий душ не призначався.

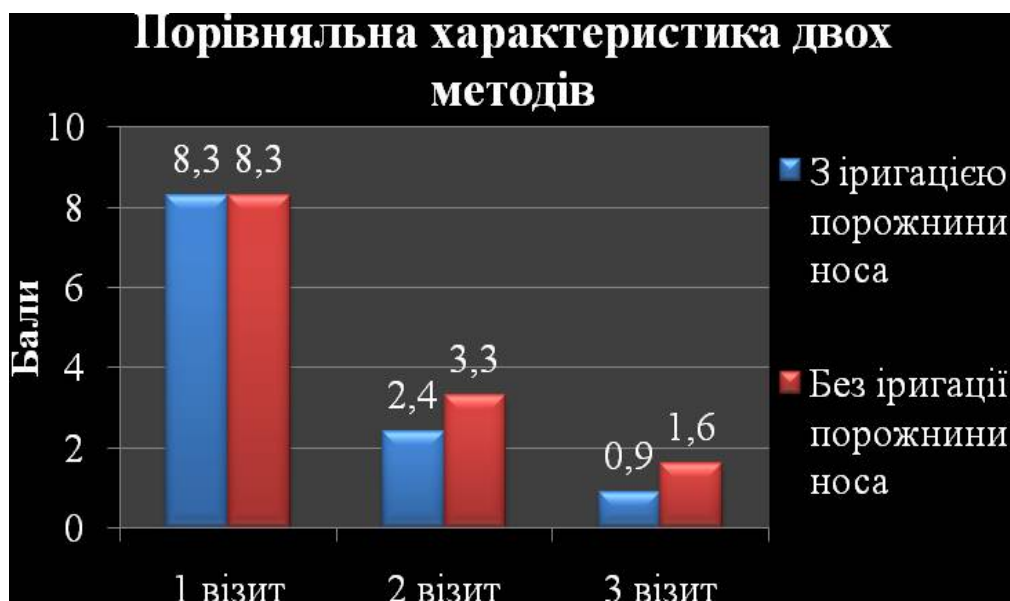


Рис. 3. Порівняльна характеристика лікування хворих на гострі навколосиносові синусити з використанням іригації порожнини носа у комбінації зі стандартними схемами лікування та без нього.

Обговорення результатів

Вивчення впливу іригації порожнини носа на динаміку перебігу запального процесу при гострому синуситі на сьогоднішній день, безсумнівно, залишається актуальним, так як, незважаючи на появу нових і вдосконалення вже відомих методів лікування і профілактики рівень захворюваності на гострий синусит не знижується [14].

Існуючі на сьогодні системи для іригації по-

рожнини носа мають певну ефективність, але також мають ряд недоліків та незручностей: потреба в медичному персоналі, складність техніки проведення, рідина при ретроназальному потоці рухається в основному в площині нижнього носового ходу, що обумовлює не повноцінність промивання порожнини носа, нерідко промивна рідина попадає в середнє вуха, що може викликати середній отит, розповсюдження інфекції з

ураженої половини носа на здорову, дискомфортні відчуття при проведенні процедури та ін., все це в свою чергу призводить до зниження частоти та груп хворих з гострими навколососовими синуситами кому призначають такий метод лікування.

Використовуючи, нами розробленої модифікованої ретроназально-аспіраційної методики іригації порожнини носа, вдалось зменшити прояв вище зазначених недоліків та покращити ефективність призначеного лікування хворим з гострими параназальними синуситами.

Таким чином, при проведенні нашого дослідження було відзначено, що у пацієнтів обох груп в процесі лікування гострого синуситу відбулося значне поліпшення клінічної картини і зменшення основних скарг, що характеризують даний запальний процес. При цьому достовірно поліпшення носового дихання, зменшення виділень з носа хворі відзначали до 2 візиту (четвертий, п'ятий день лікування). У ці ж терміни відбувалася достовірна зміна риноскопичної картини, оцінена за допомогою ендоскопії і характеризувалася зменшенням набряку та гіперемії слизової оболонки порожнини носа. Однак, описане спостереження і динаміка скарг дозволяють припустити, що в лікуванні гострого гнійного синуситу призначення тільки антибактеріальної терапії та симптоматичного застосування деконгестантів не є достатнім.

У пацієнтів першої групи, де носовий душ не застосовувався, в порівнянні з другою групою, до закінчення лікування скарги на утруднення носового дихання, виділення з носа зустрічалися частіше серед пацієнтів. Крім того, зберігався набряк і гіперемія слизової оболонки порожнини носа, що спостерігалось нами при ендоскопії і передній риноскопії, у більшій кількості хворих.

Виходячи з наших спостережень, застосування іригації порожнини носа в схемі лікування гострого синуситу є доцільним, так як це прискорює позитивну динаміку захворювання, що виражається в достовірному зменшенні виділень з носа, поліпшенні носового дихання, зменшенні набряку і гіперемії слизової оболонки порожнини носа.

Висновки

1. За допомогою іригації порожнини носа, при лікуванні гострих навколососових синуситів суттєво підвищується рівень одужання та зменшується час непрацездатності хворих на цю патологію.

2. Модифікована нами методика іригації порожнини носа дає змогу більш якісніше видаляти патологічні виділення, зволожувати слизову оболонку, поліпшувати носове дихання та підготувати слизову носа до застосування топічних

препаратів, у зв'язку з чим, підвищується ефективність лікування гострих навколососових синуситів в порівнянні зі стандартними методами лікування, так як це призводить до більш швидкого згасання запального процесу.

Перспективи подальших досліджень

Ретроназально-аспіраційна методика іригації порожнини носа дає змогу уникнути небажаних негативних ефектів та ускладнень в порівнянні з раніш існуючими методами санації порожнини носа (інфікування здорової половини порожнини носа, закид промивної рідини у середнє вухо, дискомфорт в порожнині носа під час та після проведення процедури та ін.).

Література

1. Заболотный Д.И. Клиновидная пазуха: клиника, диагностика и лечение воспалительных заболеваний / Д.И. Заболотный, Д.С. Боенко // Ринология. – 2007. – № 2. – С. 55-62.
2. Козлов В.С. Синуситы: современный взгляд на проблему лечения / В.С. Козлов, В.В. Шиленкова, А.А. Шиленков // Consilium medicum. – 2004. – Т. 04, № 2. – С. 212-218.
3. Лопатин А.С. Катетеризация и принудительное дренирование околоносовых пазух / А.С. Лопатин, Г.З. Пискунов // Рос. ринол. – 1995. – № 5. – С. 34-48. – ISSN 0869-5474.
4. Михайлов Ю.Х. Значение микробного фактора в развитии различных форм острых и хронических риносинуситов / Ю.Х. Михайлов, В.И. Егоров, С.В. Зуева // Вестник оториноларингологии. Материалы Российской конференции оториноларингологов. – 2004. – С. 95.
5. Пискунов С.З. Клиническое значение некоторых аномалий полости носа и околоносовых пазух / С.З. Пискунов, В.В. Харченко, В.С. Пискунов // Рос. ринол. – 2000. – № 4. – С. 8-10. – ISSN 0869-5474.
6. Пискунов С.З. Нос и здоровье: актовая речь на заседании Ученого совета Курского государственного медицинского университета, 9 февраля 2001 года / С.З. Пискунов. – Курск : КГМУ, 2001. – 36 с.
7. Пискунов Г.З. О работе общества ринологов за период 2003 – 2005 годов и некоторый итог работы общества за время его существования / Г.З. Пискунов // Рос. ринол. – 2005. – № 2. – С. 1-11. – ISSN 0869-5474.
8. Пискунов Г.З., Пискунов С. З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов. – М.: «Миклош», 2002. – 390 с. – ISBN 5-900518-27
9. Попович В.І. Гострий риносинусит: вибір тактики фармакотерапії залежно від функціонального стану співусть навколососових пазух / В.І. Попович, І.В. Кошель, П.Ф. Дудій // Журнал носових, вушних і горлових хвороб. – 2013. – № 2. – С. 21-29.
10. Попович В.І. Гострий риносинусит. Коментарії до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги / В.І. Попович. – Київ : Доктор-Медіа-Груп, 2016. – 68 с.
11. Почуева Т.В. Динамика функции обоняния у больных с острым риносинуситом / Т.В. Почуева, Е.И. Харченко // Журн. вушних, носовых и горловых хвороб. – 2013. – № 3-с. – С. 226-228.
12. Пухлик С.М. Нужен ли носовой душ? / С.М. Пухлик, Е.Г. Кравцова // Ринология. – 2003. – № 4. – С. 66-70.
13. Сравнительный анализ эффективности применения различных антибиотиков при острых инфекционных заболеваниях ЛОР-органов / В.Т. Пальчун, Л.И. Кафарская, Н.Л. Кунельская [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 5. – С. 3 6-41.
14. Bruce D.F. The sinus cure. Seven Simple Steps to Relieve Sinusitis and Other Ear, Nose, and Throat Conditions / D.F. Bruce, M. Grossan. – M.D., 2001. – 272 p.
15. Jackson J. A naturalistic comparison of amoxicillin/clavulanate extended release versus immediate release in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults: A retrospective data analysis / J. Jackson, A.W. Fernandes, W. Nelson // Clin. Ther. – 2006. – Vol. 28, № 9. – P. 1462-1471.
16. Rhinosinusitis: etiopathogenesis and antimicrobial therapy, an update / De M. Benedetto, L. Salerni, De L. Benedetto [et al.] // Acta Otorhinolaryngol. Ital. – 2006. – Vol. 26, Suppl. 82. – P. 5-22.

Реферат

МЕСТО ИРРИГАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОКОЛОНОСОВЫМИ СИНУИТАМИ

Карчинский А.А.

Ключевые слова: ирригационная терапия, околоносовой синусит, слизистая оболочка, полость носа.

Была исследована и установлена эффективность лечения больных с острым околоносовым синуситом с включением ретроназально-аспирационной методики ирригации полости носа, которая дает возможность более качественно удалять патологические выделения, увлажнять слизистую оболочку, улучшать носовое дыхание и подготавливать слизистую носа к применению топических препаратов, в связи с чем повышается эффективность лечения острых околоносовых синуситов, по сравнению со стандартными методами лечения, так как это приводит к более быстрому угасанию воспалительного процесса.

Summary

IRRIGATION THERAPY IN INTEGRATED TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PARANASAL SINUSITIS

Karchynskyi A. A.

Key words: irrigation therapy, paranasal sinusitis, mucous membrane, nasal cavity.

This article describes the effectiveness of the integrated treatment of patients with acute paranasal sinusitis by applying retronasal aspiration technique of nasal irrigation that facilitates abnormal discharge removal, moistens the mucous membrane, improves nasal breathing and prepares nasal mucosa to topical medication. Above mentioned aspects promotes the effectiveness of treatment of acute paranasal sinusitis compared to standard therapies, as this leads to more rapid attenuation of inflammation.

УДК 577.112 +616-099+616.381-002

Клименко Ю.А., Клименко А.О., Попов А.З., Збिरка І.М.

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕННЯ МЕТАЛ-МЕТАЛОБІЛКОВОГО ГОМЕОСТАЗУ ЗАЛІЗА В НАРОСТАННІ БАКТЕРІАЛЬНОЇ АГРЕСІЇ ТА ІНТЕНСИФІКАЦІЇ ЕНДОТОКСИКОЗУ В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ НА ПЕРИТОНІТ

Івано-Франківський національний медичний університет

У формуванні критичного стану в організмі хворих на гострий перитоніт провідна роль відводиться наростанню ендотоксикозу та розвитку поліорганної недостатності, що зумовлено конфліктом між організмом хворого, агресивністю абдомінальної мікрофлори та порушенням метал-металобілкового гомеостазу, як показника неспецифічної резистентності організму до бактеріальної інфекції. Встановлено, що у хворих на перитоніт формування дефіциту заліза в цільній крові та наростання його вмісту в сироватці, з одночасним зниженням насиченості залізом трансферину на фоні інтенсифікації ендотоксикозу, слід розглядати як ранній показник активації бактеріальної агресії та зниження імунорезистентності організму, що корелює з тяжкістю клінічного перебігу і потребує адекватної додаткової корекції в комплексному хірургічному лікуванні.

Ключові слова: гострий перитоніт, біоелемент залізо, трансферин, ендогенна інтоксикація, бактеріальна активність.

Дана робота є фрагментом комплексної міжкафедральної НДР кафедри хірургії № 2 та кафедри хірургії факультету післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Корекція ендогенної інтоксикації та дисметаболических розладів при гострих хірургічних захворюваннях черевної порожнини та позаочеревинного простору», № держ. реєстрації 0109U003184.

Вступ

В патогенезі гострого перитоніту незалежно від причин виникнення, провідну роль в клінічному перебігу та завершенні захворювання відіграє формування синдрому ендогенної інтоксикації, інтенсифікація якої залежить від рівня активності бактеріальної флори.

Клінічна практика підтверджує, що навіть при обмеженому перитоніті може розвиватись високий рівень ендотоксикозу. Тому важливе значення має своєчасна діагностика наростання бактеріальної активності, яка інтенсивно розмножується, зумовлюючи утворення високотоксичних метаболічних компонентів, продуктів деструкції клітин, з послідуємим їх поступленням в кров,

що є патогенетичною основою дисфункції життєво важливих органів та формування розвитку поліорганної недостатності з пригніченням ауторегуляції гомеостазу до рівня несумісного з життям [7,9]. Однак, пускові механізми цих функціональних порушень досліджені недостатньо різноманітно [10].

Тому в клінічних умовах важливим є встановлення патогенетичної суті формування ендотоксикозу і на основі оцінки встановлених порушень метаболічного гомеостазу розробити і застосувати ефективне цілеспрямоване комплексне хірургічне лікування.

Особливе значення у інтенсифікації ендотоксикозу при абдомінальній патології належить порушенню гомеостазу метал-металобілкових

систем, що зумовлює розвиток гостроти конфлікту як між захисними силами організму, так і агресивністю бактеріальної мікрофлори. [5,11].

Проте дослідження, присвячені вивченню порушення метаболізму залізо-металобілкової системи в патогенезі ендотоксикозу при перитоніті, по суті відсутні.

Особливості біологічної дії біоелемента заліза полягає в тому, що він активує ряд ферментативних систем в тканинах організму, впливає на процеси тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічні реакції, синтез біологічно активних речовин, шляхи асиміляції і дисиміляції в організмі, а також корегує рівень вільно-радикальних процесів, як в макротак мікроорганізмах, інтенсифікація яких залежить від тих змін, які наступають в кількісному вмісті його в тканинах і органах при перитоніті [8]. Крім того, залізо як біотик, є абсолютно необхідним, специфічним фактором росту, розмноження бактерій та формування їх вірулентності [4,6,11].

Порушення співвідношення вмісту заліза в цільній крові та плазмі має важливе значення для життєдіяльності мікроорганізмів, так як більшість бактерій є залізо залежними, оскільки потребують для свого життєвого циклу вільних іонів заліза. В плазмі крові людини в нормі іонів заліза в тисячі разів менше від кількості необхідної для нормального їх розвитку [1]. Останнє пояснюється наявністю в здоровому організмі зв'язуючого заліза білка трансферину, який в нормі насичений залізом не більше як на 30%, що обмежує надходження бактеріям необхідного біоелемента і проявляє потужну бактеріостатичну дію [3]. Враховуючи, що трансферин відіграє важливу роль в підтримці обміну заліза в організмі, його слід розглядати як один із факторів резистентності організму [1].

Проникнення в черевну порожнину патогенної мікрофлори при перитоніті сприяє утворенню значної кількості високотоксичних продуктів за рахунок порушення мікроекології, що характеризується переважним розмноженням умовно-патогенної мікрофлори грамнегативного спектру, який продукує ліпополісахаридний ендотоксин, відповідальний за розвиток системного запалення, що індукуює мережу цитокінів, які контролюють запальну відповідь, зумовлюючи наростання в крові показників молекул середньої маси та зрушення співвідношення між рівнем показників перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту [2].

Мета дослідження

Встановити взаємозв'язок між патогенетичним та клінічним значенням порушення залізобілкового гомеостазу в цільній крові та сироватці при гострому перитоніті, на фоні наростання бактеріальної агресії, який би міг служити раннім об'єктивним критерієм інтенсифікації ендотоксикозу.

Об'єкт і методи дослідження

Під спостереженням знаходились 131 хворий з гострими хірургічними захворюваннями, перебіг яких ускладнювався розвитком гострого перитоніту. Серед обстежених хворих 92 (70,2%) чоловіків і 39 (29%) жінок, віком від 18 до 75 років. Контрольну групу складали 30 практично здорових людей.

Ведучим фактором в етіології розвитку перитоніту була автоінфекція, що мала полімікробний характер. Поряд з кишковою паличкою, стафілококом, в перитонеальному ексудаті були присутні стрептококи, ентерококи, протей, синьогнійна паличка, анаероби, гриби роду *Candida*, яким для свого розвитку та формування вірулентності необхідна обов'язкова присутність як життєвого фактору біоелемента заліза [6].

В залежності від стадії розвитку перитоніту у хворих, розподіл був наступним: - реактивна стадія – 8; токсична стадія – 116; термінальна стадія – 7.

Час від моменту захворювання до госпіталізації в середньому складав 24-72 години.

Оцінку розвитку ендогенної інтоксикації (EI) проводили по визначенню показників лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом, індексу інтоксикації (ІІ) за методикою Островського В.К. Вміст молекул середньої маси (МСМ) за методом Габріелян Г.І. Рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – малонового альдегіду (МА) аналізували за тестом тіобарбітуровою кислотою (Коробейнікова Е.І.) та дієнових кон'югатів (ДК) - за УФ-поглинанням гептанових та ізопропанольних спектрів (Гаврилов Р.Б.).

Визначення вмісту заліза проводили на атомно-адсорбційному спектрофотометрі С-115 ПК з використанням комп'ютерної розшифровки. Визначення насиченості залізом трансферину (НЗТ) проводили за методикою Бабенко Г.О.

Всі аналізи проведені на базі акредитованої «Біохімічної лабораторії» кафедри біохімії національного медичного університету (Атестат акредитації № 002167).

Отримані результати досліджень опрацьовані методами варіаційної статистики з використанням програмно-математичного комплексу для ЕОМ і ВМ РС Exel-7,0 на базі Microsoft Windows 1985-2005, а також програми для статистичної обробки *Analys+Soft*, 2007. Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Вілкі (Герасімов, 2007). Для перевірки гіпотези про рівність середніх величин використовували критерії Ст'юдента-Фішера для вибірок, розподіл яких відрізняється від нормального (Лех Ю.Б., 2006).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів дослідження показав, що клінічний перебіг та інтенсифікація ендотоксикозу залежала не тільки від часу розвитку перитоніту, але і від причин пов'язаних із

підвищеною вірулентністю та агресивністю бактеріальної флори на фоні зрушення метаболізму залізо-метал білкового гомеостазу як в цільній крові, так і сироватці.

Проникнення в черевну порожнину патогенної мікрофлори сприяє утворенню значної кіль-

кості ендотоксинів, що зумовлюють розвиток як системного запалення, так і володіють ферментативною активністю – мікробної каталази, пероксидази, нуклеази, гіарулонідази, активність яких контролюється відповідним вмістом біоеlementу заліза.

Таблиця

Динаміка показників ендогенної інтоксикації, вмісту заліза в цільній крові, сироватці та насиченості залізом трансферину (НЗТ) у хворих в залежності від стадії перитоніту

Показник	Норма n=30	Стадії перитоніту		
		реактивна n=37	токсична n=92	термінальна n=7
		Вміст заліза (мг/л) та НЗТ (ум. од.)		
Цільна кров	518,7±9,0	397,5±7,18*	312,0± 5,96*	302,5± 5,46*
Сироватка	0,937±0,02	1,32±0,22*	1,49±0,02*	1,51±0,03*
НЗТ	0,186±0,003	0,156±0,002*	0,138±0,002*	0,128±0,001*
ЛПІ (ум. од.)	0,69±0,001	3,67±0,32*	6,12±0,96*	8,30±0,80*
ІІ (ум. од.)	0,88±0,001	12,40±1,30*	14,24±0,98*	18,90±1,72*
МСМ (ум. од.)	0,25±0,001	0,45±0,02*	0,65±0,01*	0,99±0,01*
МА (моль/мл)	3,51±0,08	5,48±0,07*	7,32±0,04*	7,86±0,08*
ДК (ум. од.)	1,45±0,07	2,29±0,02*	3,12±0,02*	3,84±0,04*

Примітка: * - дані достовірні у порівнянні з показниками здорових людей (p < 0,05).

Встановлено, що у хворих в залежності від тяжкості клінічного перебігу перитоніту в реактивній, токсичній і термінальній стадіях виявлено прогресивне зниження вмісту заліза в цільній крові відповідно до 397,5±7,18; 312,5±5,96; і 302,5±5,46 при нормі 518,7±9,0 мг/л (табл.).

Одночасно спостерігалось наростання його рівня в сироватці крові, відповідно до 1,32±0,02; 1,45±0,02; та 1,56±0,03 при нормі 0,937±0,02мг/л на фоні поступового зниження насиченості залізом трансферину, яке відповідало стадіям прогресування перитоніту і становило 0,156±0,002; 0,132±0,003; 0,128±0,002 при нормі 0,186±0,003 ум.од.

При цьому об'єктивні показники ендогенної інтоксикації – лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛПІ), індекс інтоксикації (ІІ), молекули середньої маси (МСМ), малонового альдегіду (МА) та дієнових кон'югатів (ДК) достовірно наростали відносно тяжкості клінічного перебігу перитоніту (табл.).

Встановлено, що в залежності від тяжкості перебігу перитоніту у хворих рівень досліджуваних показників ендотоксикозу становив: Реактивна стадія, відповідно – ЛПІ- 3,67±0,32 ум.од., ІІ – 12,40 ±1,30 ум.од, МСМ – 0,448±0,06 ум.од., МА – 5,48±0,07 нмоль/мл, ДК – 2,29±0,02 ум.од.

Токсична стадія – ЛПІ - 6,12±0,096 ум.од., ІІ – 14,2±1,30 ум.од., МСМ – 0,648±0,01ум.од., МА – 7,32±0,04 нмоль/мл, ДК – 3,12±0,02 ум.од.

Термінальна стадія - ЛПІ – 8,30±0,98 ум.од., ІІ – 18,9±1,78 ум.од., МСМ – 0,988±0,01 ум.од., МА – 7,86±0,08 нмоль/мл, ДК – 3,80±0,06 ум.од.

При нормі –ЛПІ – 0,69±0,004 ум.од., ІІ – 0,88±0,001 ум.од., МСМ – 0,245± 0,009 ум.од., МА-3,51±0,08нмоль/мл, ДК – 1,45± 0,09 ум.од.

Встановлений такий стан дефіциту заліза в цільній крові є важливим патогенетичним показником розвитку патологічного процесу, що зумовлює зниження доставки кисню до клітин, сприяє гальмуванню синтезу залізов'язуючих білків, зокрема, трансферину та пригнічення захисних

сил організму у хворих перитонітом [4]. Якщо врахувати значення заліза як біоеlementу в підтримці імунного статусу в організмі, то його дефіцит є фактором, що призводить до гальмування синтезу антитіл лімфоцитами, зниження фагоцитарної активності лейкоцитів крові. Одночасно здійснюється суттєвий вплив на кількість і якість гуморальних показників природного і набутого імунітету: опсонінів, преципітинів, аглютенінів, комплемент зв'язуючих антитіл, антиоксидантів [3,4].

Наростання вмісту сироваткового заліза в крові хворих перитонітом при встановленому нами значному зниженню вмісту білка трансферину, який зв'язує залізо, створюються сприятливі умови посиленого його захоплення мікрофлорою, як абсолютно життєво необхідного елемента, зумовлюючи наростання бактеріальної агресії, що є одним із ведучих факторів інтенсифікації ендотоксикозу та формування ступеня тяжкості перебігу патологічного процесу захворювання [6].

Висновки

1. На основі отриманих об'єктивних показників зміни метал-металобілкового гомеостазу заліза можна заключити, що у формуванні та інтенсифікації ендотоксикозу у хворих на гострий перитоніт в залежності від тяжкості клінічного перебігу у реактивній, токсичній та термінальній стадіях, важливе значення належить порушенню залізо-металобілкового відношення, що зумовлює формування факторів ендогенної інтоксикації.

2. Визначення у хворих з перитонітом вмісту заліза в цільній крові та сироватці, а також рівня залізов'язуючого білка трансферину, можна розглядати як ранній додатковий діагностичний критерій, що вказує на інтенсифікацію ендотоксикозу та формування тяжкості клінічного перебігу патологічного процесу в організмі.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи біологічну роль заліза як модулятора синтезу білків, процесів тканинного ди-
хання, енергетичного обміну, підтримки імунного
статусу, кількості та якості гуморальних показни-
ків природного і набутого імунітету, комплемент
зв'язуючих антитіл, антиоксидантів перспектив-
ним являється вивчення порушення його гомео-
стазу в патології ранніх ускладнень перебігу гос-
трого перитоніту.

Література

1. Видиборець С.В. Трансферин: клінічне значення та лаборатор-
на діагностика порушень / С.В. Видиборець // Лабораторна діа-
гностика. – 2000. – № 2. – С. 30-34.
2. Громашевська Л.Л. Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діа-
гностиці патологічних процесів / Л.Л. Громашевська // Лабо-
раторна діагностика. – 2006. – № 1(35). – С. 3-13.
3. Жаворонков А.А. Иммуные функции трансферрина / А.А. Жа-
воронков, А.В. Кудрин // Гематология и трансфузиология. –
1999. – Т. 44, № 2. – С. 40-43.
4. Клименко Ю.А. Патогенетичне значення порушення функції ме-
тал-металобілкових систем в розвитку ендогенної інтоксикації в

- хворих при перитоніті / Ю.А. Клименко // Галицький лікарський
вісник. – 2007. – Т. 14, № 2. – С. 36-39.
5. Кудрин А.В. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Куд-
рин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков. – М. : Изд-во КМК, 2000.
– 537 с.
 6. Кузнецова Р.А. Железо и вирулентность микроорганизмов /
Р.А. Кузнецова, Н.М. Дацюк, Н.Г. Матвейко // Журнал микро-
биологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1983. – № 1. – С.
52-54.
 7. Матвійчук Б.О. Прогностичне значення мангеймського індексу
перитоніту в сучасній невідкладній абдомінальній хірургії / Б.О.
Матвійчук, Д.М. Бешлей, Л.Я. Клецко // Український журнал хі-
рургії. – 2010. – № 1. – С. 110-113.
 8. Оберлис Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у
человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. –
СПб : Наука, 2008. – 180 с.
 9. Полянський І.Ю. Лікувальна тактика у хворих на гострий
перитоніт / І.Ю. Полянський // Шпитальна хірургія. – 2008. – №
2. – С. 112-114.
 10. Скрипко В.Д. Значення порушення мікроелементного гомео-
стазу в патогенезі формування ендотоксикозу при гострій
тонкокишкової непрохідності / В.Д. Скрипко, А.О. Клименко, М.Г.
Гончар [та ін.] // Архів клінічної медицини. – 2014. – № (20). –
С.118-120.
 11. Яковлев А.М. Роль железо- и медьсвязывающих белков в ре-
зистентности к инфекции / А.М. Яковлев, В.В. Туркин, Т.В. Тол-
мазова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммуноло-
гии. – 1988. – № 10. – С. 75-79.

Резюме

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЯ МЕТАЛЛ-МЕТАЛЛОБЕЛКОВОГО ГОМЕОСТАЗА ЖЕЛЕЗА В НАРАЩИВАНИИ
БАКТЕРИАЛЬНОЙ АГРЕССИИ И ИНТЕНСИФИКАЦИИ ЭНДОТОКСИКОЗА В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ

Клименко Ю.А., Клименко А.А., Попов А.З., Збирок И.Н.

Ключевые слова: острый перитонит, биоэлемент железо, трансферрин, эндогенная интоксикация, бактериальная активность.

В формировании критического состояния в организме больных на острый перитонит ведущая роль
отводится нарастанию эндотоксикоза и развитию полиорганной недостаточности, что обусловлено
конфликтом между организмом больного, агрессивностью абдоминальной микрофлоры и нарушени-
ем металл-металлобелкового гомеостаза, как показателя неспецифической резистентности организ-
ма к бактериальной инфекции. Установлено, что у больных перитонитом формирование дефицита
железа в цельной крови и нарастанием его в сыворотке, с одновременным снижением насыщенности
железом трансферрина на фоне интенсификации эндотоксикоза, следует рассматривать как ранний
показатель активации бактериальной агрессии и снижения иммунорезистентности организма, что
корректирует с тяжестью клинического протекания и требует адекватной дополнительной коррекции в
комплексном хирургическом лечении.

Summary

PATHOGENETIC ROLE OF METAL-PROTEIN HOMEOSTASIS OF IRON IN INCREASING BACTERIAL AGGRESSION AND
ENDOTOXICOSIS IN PATIENTS WITH PERITONITIS

Klymenko Yu. A., Lysenko A. O., Popov A. Z., Zbyrak I. M.

Key words: acute peritonitis, iron, transferrin, endogenous intoxication, bacterial activity.

Growing endotoxycosis and multiply organ failure play a leading role in the development of acute peritoni-
tisis that can be explained by the conflict between patient's organism, aggression of abdominal microflora
and interfering of metal-protein homeostasis of iron, which is regarded as non-specific immune resistance
indicator of bacterial infection. 131 patients with acute surgical diseases complicated by acute peritonitis
were observed (92 males and 39 females). The leukocyte intoxication index, intoxication index were calcu-
lated, middle mass molecules in plasma, malonic dialdehyde, diene conjugates were investigated. It has
been found out that in the patients with peritonitis the development of blood iron deficiency and its enhance-
ment in blood serum with simultaneous decrease of iron content in transferrin must be considered as early
marker of bacterial aggression and decrease of immune resistance. This parameter is correlated with sever-
ity of clinical course of the disease and requires additional correction to be successfully used in complex sur-
gical treatment.

УДК 617.741:311.313-007+615.2

Ковтун М.И.

ПЕРСПЕКТИВЫ И РИСКИ АМБУЛАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ

КУОЗ «Харьковская городская клиническая больница №14 им. проф. Л.Л. Гиршмана»

Целью работы был анализ перспектив и рисков перехода на амбулаторное лечение катаракты. Было проанкетировано 842 пациента, обратившихся за хирургическим лечением катаракты. Среди них 782 пациента отвечали на вопросы короткой анкеты и 60 – расширенной. Установлено, что типичный для Украины больной катарактой – пациент, находящийся в возрастной группе старше 60 лет (обычно, старше 70 лет), имеющий детей и проживающий в семье. Материальное положение его среднее или плохое. Среди сопутствующей глазной патологии наиболее часто встречается глаукома (18%) и высокая близорукость (21%), а среди соматической заболеваемости – гипертоническая болезнь (62%), ишемическая болезнь сердца (57%) и заболевания суставов (46%). В большинстве случаев катаракта у пациента старческая. Проведенные исследования подтвердили невозможность в современных условиях полного перехода на амбулаторное лечение катаракты. Оптимальным подходом к решению этой проблемы может стать предоперационная оценка риска развития послеоперационных осложнений, учет материального положения и соматического состояния больного и сохранение определенного количества стационарных мест для больных с высоким риском осложнений.

Ключевые слова: катаракта, амбулаторное лечение, сопутствующая патология, послеоперационные осложнения, медико-социальная характеристика больных.

Работа выполнена в рамках реализации Глобальной программы по борьбе со слепотой «Зрение 2020: Право на зрение».

Катаракта является одним из наиболее распространенных глазных заболеваний в мире, по данным литературы 48% (18 миллионов человек) ослепли в результате возрастной катаракты. В настоящее время выделяют две основные причины существенного снижения зрительных функций – некоррегированные аномалии рефракции (42%) и катаракта (33%) [1,2,7,8,9,10,12,13]. По данным ВООЗ количество слепых от катаракты в мире к 2025 году может превысить 40 млн. человек. В среднем в мировой популяции катаракта встречается у 70% населения старше 72 лет, кроме того, по последним данным катарактой страдает 20% лиц в возрасте от 40 до 60 лет.

По данным статистики в 2012-2014 годах средняя заболеваемость катарактой лиц работоспособного возраста в Украине составила 22805 человек (90, на 100 тыс. населения), а распространенность – 367302 человека (3357,9 на 100 тыс. населения) [2,7,8,9,10,13]. По сравнению с 2009 годом (заболеваемость составляла 26815, 96,3 на 100 тыс. населения) в 2014 году можно отметить снижение заболеваемости на 15% (или на 7,5% на 100 тыс.). Аналогично, распространенность заболевания в 2009 году составляла 449298 (4043,5 на 100 тыс.), а в 2014 снизилась на 18% (или на 17% на 100 тыс. населения). Снижение заболеваемости и распространенности катаракты указывает на наличие положительной динамики и свидетельствует о высоком уровне оказания офтальмологической помощи в Украине.

Современными тенденциями организации офтальмологической помощи больным катарактой является переход на амбулаторное лечение или хирургию одного дня. Такой подход в настоящее время является стандартом организации лечения катаракты во многих странах мира [2,13]. Переход на амбулаторное лечение ката-

ракты сокращает необходимость в коечном фонде, приводит к экономии энергоносителей и материальных ресурсов, существенно снижает эмоциональные, физические и финансовые затраты пациента. С другой стороны, учитывая специфику Украины, материально-техническое обеспечение лечебных учреждений и медико-социальные особенности больных катарактой (большой возраст, наличие сопутствующей патологии, материальное положение, места проживания) делают не всегда приемлемым амбулаторное лечение.

Нами проведен анализ структуры осложнений после операции факоэмульсификации катаракты [5], а также сопутствующей патологии у больных катарактой [6,14] в гендерном и возрастном аспекте. Оценка частоты встречаемости и структуры осложнений при хирургическом лечении катаракты была проведена путем анализа 636 историй болезни больных катарактой, оценка структуры сопутствующей заболеваемости - у 540 пациентов. Полученные результаты указывают на существенное влияние соматического состояния больных на результаты и длительность лечения.

На основании проведенных нами исследований можно утверждать, что полный переход на амбулаторное лечение катаракты в условиях Украины имеет ряд ограничений, связанных с соматическим и материальным состоянием пациентов, риском послеоперационных осложнений.

Для получения наиболее высоких результатов офтальмологической помощи больным катарактой необходима гибкая система ее организации, позволяющая учитывать все особенности состояния больных и еще до операции прогнозировать его успешность и возможные потребности в стационарном лечении.

Цель работы

Анализ перспектив и рисков перехода на амбулаторное лечение катаракты.

Объект и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено анкетирование 842 пациентов, оперированных по поводу катаракты в Харьковской

городской клинической больнице №14 им. проф. Л.Л. Гиршмана. Из этих пациентов 782 (261 (33,4%) мужского пола и 521 (66,6 %) – женского) отвечали на вопросы первой анкеты, а 60 пациентов отвечали на вопросы второй анкеты (табл.). Можно отметить, что вторая анкета была составлена на основании первой путем добавления целого ряда уточняющих вопросов.

Таблица

Структура анкет для оценки медико-социального статуса больных катарактой

Первая анкета		Вторая анкета
Структура анкеты		
Социальный статус	1. Пол	1. Пол
	2. Возраст	2. Возраст
	3. Место проживания (город, село)	3. Место проживания (город, село)
	4. Профессиональная группа	4. Профессиональная группа
	5. Семейное положение (женат, замужем)	5. Семейное положение (женат, замужем)
	5. Есть ли дети?	5. Есть ли дети?
	6. Есть ли маленькие дети в семье?	6. Есть ли маленькие дети в семье?
	7. Проживаете ли с семьей?	7. Проживаете ли с семьей?
	8. Есть ли тяжелобольные в семье?	8. Есть ли тяжелобольные в семье?
	9. Материальное положение (хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное.)	9. Материальное положение (хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное.)
		10. Далеко ли место проживания от больницы?
		11. Есть ли возможность лечиться амбулаторно?
		12. Передвигаетесь ли самостоятельно?
Факторы риска		13. Работаете ли в настоящее время?
	1. Семейная предрасположенность к катаракте	1. Семейная предрасположенность к катаракте
	2. Условия проживания (экологическая опасность)	2. Условия проживания (экологическая опасность)
	3. Длительное пребывание на солнце	3. Длительное пребывание на солнце
Медицинский статус	4. УФ облучение	4. УФ облучение
	1. Травмы глаз, контузии	1. Травмы глаз, контузии
	2. Сопутствующие заболевания глаз	2. Сопутствующие заболевания глаз
	3. Сопутствующая соматическая патология	3. Сопутствующая соматическая патология
	4. Вид катаракты	4. Вид катаракты
	5. Срок от постановки диагноза до обращения за хирургическим лечением	5. Срок от постановки диагноза до обращения за хирургическим лечением
		6. Лечение катаракты амбулаторное? (Да, Нет)
		7. Количество суток пребывания в стационаре

Разработанная нами анкета содержала несколько блоков вопросов, которая позволяла оценить социальное положение пациентов, соматический и глазной статус, особенности основного заболевания, а также время пребывания в стационаре после операции. Если время пребывания в стационаре составляло 0-1 сутки, считалось, что была выполнена операция одного дня.

Результаты анализа ответов пациентов на вопросы первой анкеты были описаны нами ранее [4]. В данной работе более детально остановимся на результатах анкетирования с использованием второй анкеты.

В результате обработки анкет были получены ответы на 39 вопросов, анализ которых дал возможность собрать анамнез, оценить соматическое состояние и глазной статус, социальное положение, материальные возможности, место проживания и его удаленность от больницы, выявить наличие у пациентов хронических заболеваний (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета, заболеваний суставов, заболеваний органов дыхания, заболеваний щитовидной железы, забо-

леваний желудочно-кишечного тракта, заболеваний почек, других заболеваний. Кроме того, вопросы анкеты касались систематического употребления алкоголя и курения.

Дополнительные вопросы, введенные во вторую анкету, касались места проживания пациентов и их возможностей лечиться амбулаторно. Эти вопросы играют значительную роль, поскольку основной контингент больных составляют лица пожилого и старческого возраста, имеющие значительное количество сопутствующей патологии и, в ряде случаев, нуждающиеся в посторонней помощи для посещения больницы. После амбулаторной операции больные должны в течение нескольких дней посещать лечебное учреждение для контроля состояния и коррекции лечения.

Группа опрошенных с использованием второй анкеты пациентов состояла из 19 мужчин, средний возраст которых составил (63,7±16,7) года с размахом от 26 до 82 лет и 41 женщина, средний возраст которых составил (67,6±10,2) года с размахом от 32 до 85 лет.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ анкет показал, что 51 (85±4,6)% опрошенный пациент проживал в городе и только 9 (15±4,6)% – в сельской местности. Такое распределение пациентов в зависимости от места проживания обусловлено тем, что опрос проводился в городской, а не областной больнице.

Далеко от больницы проживало 33(55±6,4)% опрошенных, близко – 27 (45±6,4)%. На возможность амбулаторного лечения катаракты указали 50 (83±4,8)% опрошенных, 10 (17±4,8)% такой возможности не имели.

Все опрошенные пациенты имели возможность самостоятельно передвигаться.

Семейное положение, наличие в семье маленьких детей и тяжелобольных, за которыми нужен уход, также играют существенную роль при выборе стационарного или амбулаторного лечения катаракты. После операции больные должны определенное время соблюдать специальный щадящий режим, что является обязательным условием протекания послеоперационного периода без осложнений. Если пациент одинокий или в семье существует потребность ухода за кем-нибудь еще, должный режим соблюдать достаточно сложно. Среди опрошенных больных выявлено 22 (37±6,2)% человека не имеющих супруга, 21 (35±6,1)% человек из опрошенных проживает без семьи, у 3-х человек (5±2,8)% в семье имеются тяжелобольные, у 53 (88±4,2)% - маленькие дети.

Хорошее материальное положение, по результатам опроса, имели только 2 (3,3±2,2)% человека, удовлетворительное – 42 (70±5,9)% человека, плохое - 16 (26,7±5,7)% человек. Опрос, проведенный нами ранее (в 2013-2014 гг.) показал более оптимистичные результаты [4]. Так, хорошее материальное положение на момент опроса имели 15% больных, удовлетворительное – 70%, неудовлетворительным его считали 15% опрошенных. В 2016 году, в связи с ухудшением социально-экономического положения в стране, материальное положение пациентов ухудшилось, что необходимо учитывать при разработке системы оказания помощи больным катарактой.

Материальное положение во многом определяет возможность человека после амбулаторной операции приезжать в больницу на контрольные осмотры или для продолжения лечения в случае необходимости. Обычно пациенты с низкими материальными возможностями предпочитают находиться в стационаре, где они имеют возможность круглосуточно получать квалифицированную медицинскую помощь, питание и уход.

Оценка глазного статуса пациентов проводилась путем анализа ответов на вопросы о наличии у них высокой близорукости, глаукомы, заболеваний сетчатки и зрительного нерва, кроме того, учитывался вид катаракты (возрастная, травматическая, осложненная, лучевая, токсическая,

вызванная общими заболеваниями, врожденная) и степень ее зрелости. Среди опрошенных пациентов было 13 (21±5,2)% человек с высокой близорукостью, 11(18±4,9)% – с глаукомой, 9 (15±3,5)% – с заболеваниями сетчатки, 4 (7±3,3)% – зрительного нерва. Было установлено, что 31 (51±6,4)% пациент не имел глазной патологии, сопутствующей катаракте, 23(38±6,2)% – имели одно заболевание, 4 (7±3,3)% больных имели два заболевания, 2 (4±2,5)% – имели три сопутствующих глазных заболевания. Анализ структуры сопутствующих катаракте глазных заболеваний показал, что наиболее распространенной патологией в группе опрошенных пациентов были близорукость и глаукома ((39±6,2)% от количества опрошенных).

Установлено, что систематически курят 10 (16±4,7)% опрошенных, употребление алкоголя все опрошенные отрицают. Незначительный процент курящих больных не позволяет считать этот фактор существенным для прогнозирования эффективности лечения при хирургии одного дня.

Распределение опрошенных пациентов в зависимости от вида катаракты было следующим: возрастная – 50(82±4,9)%, травматическая – 1(2±1,7)%, осложненная – 3 (5±2,8)%, лучевая – 1 (2±1,7)%, токсическая – 0, вызванная другими заболеваниями – 2 (4±2,5)%, врожденная – 3 (5±2,8)%. Таким образом, у основной массы опрошенных больных (82%) была возрастная катаракта.

По степени зрелости катаракты пациенты распределялись следующим образом: начальная катаракта – 8 (13±4,3)% пациентов, незрелая – 37 (60±7,8)%, зрелая – 16 (27±5,7)%. Полученное распределение пациентов в зависимости от степени зрелости катаракты соответствует результатам, полученным нами на больших выборках [3,4,5,14]. То, что большинство пациентов своевременно обратилось в лечебное учреждение (73% опрошенных имели начальную и незрелую катаракту), указывает на то, что их правильно информировали на этапе диагностики или они самостоятельно получили необходимые сведения об оптимальных сроках хирургического лечения катаракты. При современных технологиях фактоэмульсификации обращение на ранних стадиях катаракты способствует повышению результатов операции.

Оценка структуры сопутствующей заболеваемости опрошенных больных показала, что наиболее распространенными сопутствующими катаракте заболеваниями были ишемическая болезнь сердца - 35(57±6,4)% и гипертоническая болезнь – 38(62±6,3)% опрошенных. Кроме того у 28 (46±6,4)% больных имелись заболевания суставов, у 7 (11±4,0)% – сахарный диабет. Заболевания органов дыхания отметили 14 (23±5,4)% пациентов, щитовидной железы – 8

(13±4,3)%, ЖКТ – 15 (25± 5,6)%, почек – 10 (16±4,7)%. По большинству позиций результаты оценки сопутствующей патологии совпадают с полученными нами ранее [5,6]. Оценка соматической заболеваемости больных катарактой особенно актуальна в свете перехода на амбулаторное лечение, поскольку наличие патологии и систематический прием различных препаратов могут привести к возникновению послеоперационных осложнений.

Проведенные исследования подтверждают полученные нами ранее данные о медико-социальном статусе больных катарактой. По нашим данным, типичный для Украины больной катарактой – пациент, находящийся в возрастной группе старше 60 лет (обычно, старше 70 лет), имеющий детей и проживающий в семье. Материальное положение его среднее или плохое. Среди сопутствующей глазной патологии наиболее часто встречается глаукома и высокая близорукость, а среди соматической заболеваемости – гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и заболевания суставов. В большинстве случаев катаракта у пациента старческая.

Выводы

Полученные в результате проведенных исследований данные позволяют оценить перспективы и риски перехода на амбулаторное лечение катаракты. Так, хирургия одного дня даст возможность в значительной степени сократить конечный фонд больниц, что, в свою очередь, приведет к экономии средств на их содержание, экономии энергоресурсов, сокращению фонда заработной платы за счет сокращения количества вспомогательного персонала. В условиях финансовой автономии лечебных учреждений, освободившиеся в результате реорганизации и перехода на амбулаторное лечение средства могут быть потрачены на повышение их материально-технического уровня за счет приобретения нового оборудования и материалов, проведения ремонтов и реконструкции зданий.

С другой стороны, как показали проведенные исследования, в условиях Украины полный переход на амбулаторное лечение катаракты не представляется возможным. Это обусловлено низким уровнем доходов населения, большим возрастом основного контингента больных, наличием у них сопутствующей глазной и соматической патологии, которая может привести к развитию послеоперационных осложнений. Кроме того, больные могут проживать далеко от

лечебного учреждения, что затрудняет их проезд на консультацию или для продолжения амбулаторного лечения.

В современных условиях оптимальным подходом к проблеме перехода на амбулаторное лечение катаракты является предоперационная оценка риска развития послеоперационных осложнений и сохранение определенного количества стационарных коек для больных с высоким риском. Кроме того, необходим учет потребностей приезжих больных и лиц пожилого возраста, нуждающихся в лечении в условиях стационара.

Перспективой дальнейших исследований является разработка модели прогноза в потребности стационарного лечения на основе данных анамнеза и медико-социального статуса пациента.

Литература

1. Збітнева С.В. Захворюваність населення України на специфічні хвороби органа зору та очний травматизм / С.В. Збітнева // Україна. Здоров'я нації. – 2012. – № 2/3. – С. 153–159.
2. Катаракта. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Електронний ресурс]. – 2015. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2016_49_Katarakta.doc.
3. Ковтун М.И. Анализ гендерных особенностей сроков обращения за хирургической помощью при катаракте / М.И. Ковтун // Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – Вып. 4, Т. 2 (97). – С. 91–95.
4. Ковтун М.И. Медико-социальная характеристика больных катарактой / М.И. Ковтун // Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – Вып. 2, Т. 3 (120). – С. 135–139.
5. Ковтун М.И. Особенности организации офтальмологической помощи больным катарактой в условиях реформирования системы здравоохранения в Украине / М.И. Ковтун // Архів офтальмології України. – 2015. – Т. 3, № 2. – С. 14–19.
6. Ковтун М.И. Результаты оценки структуры сопутствующей заболеваемости больных катарактой / М.И. Ковтун // Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – Вып. 4, Т.1 (96). – С.120–124.
7. Медведовська Н. В. Регіональні особливості захворюваності населення України на офтальмологічну патологію, її динаміка / Н.В. Медведовська // Сімейна медицина. – 2013. – № 3. – С. 107–108.
8. Організація офтальмологічної допомоги на сучасному етапі : довідник лікаря / за ред. С. О. Рикова. – Київ : Доктор медіа, 2008. – 357 с.
9. Офтальмологічна допомога в Україні за 2006–2011 роки (аналітично-статистичний довідник) / під ред. Р. О. Моїсєєнко. – Київ : Поліум, 2012. – 183 с.
10. Повч З. В. Урахування регіональних особливостей та динаміки захворюваності населення працездатного віку на хвороби ока та його придаткового апарату при формуванні заходів щодо їхньої профілактики на первинному рівні / З. В. Повч // Сімейна медицина. – 2014. – № 5. – С. 161–163.
11. Про систему офтальмологічної допомоги населенню України : наказ МОЗ України від 14.05.2013 р. № 372 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130514_0372.html.
12. Риков С. О. Сучасні гендерні особливості офтальмологічної патології серед дорослого населення України / С. О. Риков, Н. В. Медведовська // Сімейна медицина. – 2012. – № 3. – С. 93–95.
13. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Катаракта / Наказ МОЗ України від 28.01.2016р. № 49. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160128_0049.html.
14. Kovtun M.I. Assessment result of cataract stages distribution and concomitant diseases structure / M.I. Kovtun // East European Scientific Journal. – 2016. – № 6, Vol. 1 – P. 48–52.

Реферат

ПЕРСПЕКТИВИ ТА РИЗИКИ АМБУЛАТОРНОГО ЛІКУВАННЯ КАТАРАКТИ

Ковтун М.І.

Ключові слова: катаракта, амбулаторне лікування, супутня захворюваність, післяопераційні ускладнення, медико-соціальна характеристика хворих.

Метою роботи був аналіз перспектив та ризиків переходу на амбулаторне лікування катаракти в сучасних умовах. Було проанкетовано 842 пацієнти, які звернулися за хірургічним лікуванням катаракти. Серед них 782 відповідали на питання скороченої анкети та 60 – більш розширеної. Встановлено, що типовий для України хворий на катаракту – пацієнт, що знаходиться у віковій групі старше 60 років (зазвичай, старше 70 років), має дітей і мешкає в сім'ї. Матеріальне становище його середнє або погане. Серед супутньої очної патології найчастіше зустрічається глаукома (18%) і висока короткозорість (21%), а серед соматичної захворюваності – гіпертонічна хвороба (62%), ішемічна хвороба серця (57%) і захворювання суглобів (46%). У більшості випадків катаракта у пацієнта стареча. Проведені дослідження підтвердили неможливість в сучасних умовах повного переходу на амбулаторне лікування катаракти. Оптимальним підходом вирішення цієї проблеми може стати передопераційна оцінка ризику розвитку післяопераційних ускладнень, урахування матеріальних можливостей і стану хворого та збереження певної кількості стаціонарних ліжок для хворих з високим ризиком ускладнень.

Summary

PROSPECTS AND RISKS OF OUTPATIENT MANAGEMENT OF CATARACT

Kovtun M.I.

Key words: cataract, outpatient treatment, concomitant morbidity, postoperative complications, medical and social characteristics of patients.

The aim of the study was to analyze the prospects and risks of transition to outpatient management of cataracts nowadays. The study enrolled 842 patients who sought for the surgical treatment of cataracts. Among them 782 answered questions of shortened questionnaire and 60 answered more completed questionnaire. This has enabled us to identify the social and medical profile of a typical patient with cataracts in Ukraine – this is a person usually over 70 years with middle or low income, has children and lives with the family. The most common concomitant eye diseases are glaucoma (18%) and high myopia (21%), while the most common somatic comorbidities include essential hypertension (62%), coronary artery disease (57%), and joint diseases (46%). Our study has shown impossibility to perform transition to outpatient treatment of cataracts nowadays. The best approach to solve this problem may be the preoperative assessment of the risk of postoperative complications, taking into account the financial possibilities and the condition of the patient and the preservation of a certain number of hospital beds for patients with high risk of complications.

УДК 616.127-005.8-092:616.61-035.2

Копица Н.П., Вишневская И.Р., Петюнина О.В., Гилёва Я.В.

РОЛЬ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» г. Харьков

Ростовой фактор дифференцировки 15 (РФД 15), обладая противовоспалительным действием, в то же время является маркером реагирования сердца на стресс – перегрузку давлением, ишемией, реперфузией, в результате чего происходит поражение почек. Его уровень может повышаться еще раньше, чем уровень креатинина. В статье отображен алгоритм прогнозирования острого повреждения почек у больных с острым коронарным событием на основании прогностической модели, которая включает в себя возраст больного, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и уровень РФД 15. Указанная модель позволяет прогнозировать риск формирования острого повреждения почек с чувствительностью 96% и специфичностью 68%.

Ключевые слова: прогнозирование острого повреждения почек, острый инфаркт миокарда, РФД 15.

Работа является фрагментом НИР «Розробка сучасних моделей стратифікації ризику та визначення персоналізованих профілактичних заходів виникнення раптової серцевої смерті у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому», № гос. регистрации 0114U001167.

Вступление

Острое повреждение почек (ОПП) охватывает широкий спектр: от умеренного до тяжелого ухудшения функции почек. Данные канадского регистра Global Registry of Acute Coronary Events The (GRACE) свидетельствуют о том, что у больных инфарктом миокарда (ИМ) при уровне

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² риск смерти повышается в 2,09 раза, при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² – почти в 4 раза. Особенно неблагоприятен прогноз в ранние сроки после инфаркта: госпитальная летальность у больных с хронической болезнью почек (ХБП) составляет 21% по сравнению с 6-

8% в общей популяции больных с инфарктом [16].

По результатам исследования R.S. Wright et al., риск внутрибольничной летальности у пациентов с ИМ увеличивался по мере прогрессирования почечной недостаточности [19].

Несколько крупных исследований продемонстрировали, что незначительное снижение функции почек возникает у 18-60% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ассоциировано с повышенным риском смерти [3,4,10,17]. The Acute Kidney Injury Network (AKIN) в сентябре 2005 года предложила оценку острого поражения почек, основанную на ранее принятой классификации RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease) [3,10,11,12,13]. В рабочую группу AKIN входили нефрологи, специалисты из реанимационных отделений. Классификация острого поражения почек AKIN была опубликована в марте 2007г. [12], она основана на динамике уровня сывороточного креатинина – в остром периоде инфаркта миокарда и через 48 часов. Увеличение абсолютного значения креатинина на 26,5 мкмоль/л или его процентного повышения $\geq 50\%$ ($1.5 \times$ уровень от исходного), либо снижение мочевыделения (олигурия < 0.5 мл/кг/ч за более чем 6 часов) свидетельствует о наличии острого поражения почек. Данная модификация основана на том, что даже небольшое повышение сывороточного креатинина может ассоциироваться с неблагоприятными исходами [6,7,11].

Хорошо известно, что клинические симптомы поражения почек появляются лишь на поздних стадиях дисфункции, а клеточное повреждение протекает бессимптомно, манифестируя экспрессией биомаркеров [1].

В последние годы огромное внимание уделяется биомаркерам, как к средствам получения необходимой информации, многие маркеры уже протестированы как риск-стратифицирующие инструменты.

Наибольшую доказательную базу имеет мозговой натрийуретический пептид (МНП) и его N-терминальный фрагмент – НТ проМНП. Хорошо известно, что повышение концентрации натрийуретических пептидов напрямую связано с гемодинамическим стрессом. У больных с сердечной недостаточностью высокий уровень МНП при выписке является жестким независимым маркером неблагоприятного прогноза – смерти и повторного обращения по поводу декомпенсации ХСН.

Одним из ранних маркеров повреждения почек является ростовой фактор дифференцировки 15 (РФД-15) – представитель семейства макрофаг-ингибирующих цитокинов, трансформирующего фактора роста β . В нормальных условиях РФД-15 не экспрессируется в тканях, однако под влиянием гемодинамического стресса его уровень может повышаться [5,15,20].

Кардиомиоциты продуцируют РФД 15 под

влиянием ишемии, при этом он оказывает свое протективное действие, как противовоспалительный цитокин. Высокий уровень РФД 15 является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2,8].

РФД 15 показал себя как независимый прогностический фактор, предсказывающий смерть у пациентов с инфарктом миокарда, даже более чем тропонин и НТ-проМНП [9,18].

РФД 15, обладая противовоспалительным действием, в то же время является маркером реагирования сердца на стресс – перегрузку давлением, ишемией, реперфузией, в результате чего происходит поражение почек. Его уровень может повышаться еще раньше, чем уровень креатинина. Таким образом, его можно использовать в качестве маркера раннего повреждения почек и прогностического фактора.

Так как в патогенезе ОКС и его осложнений задействованы различные механизмы, современные прогностические стратегии строятся на использовании показателей нескольких факторов, что позволяет более точно стратифицировать риски.

Цель работы

Разработать многофакторную модель прогнозирования развития острого почечного повреждения у больных ОКС в раннем периоде заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено в отделе острого инфаркта миокарда ГУ «Национальный Институт терапии им. Л.Т. Малої НАМН України». Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании. Обследовано 73 пациента с различными формами ОКС (55 мужчин и 18 женщин), средний возраст $61,8 \pm 1,3$ года. По данным клинической картины, изменений на ЭКГ и уровня тропонина I у 18 пациентов была диагностирована нестабильная стенокардия (НС), у 14 пациентов – инфаркт миокарда без зубца Q (не-Q-ИМ), у 38 пациентов – инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ), 3 пациента выбыли из исследования. Образцы сыворотки крови были взяты у пациентов из вены при поступлении и через 48 часов. За пациентами наблюдали в течение 6 месяцев. Всем больным было проведено стандартное обследование по протоколу. Проведены общеклинический и биохимический анализ крови (с определением креатинина), определен маркер некроза миокарда – тропонин I. На основании полученных данных была рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по методу chronic kidney disease – epidemiology collaboration (CKD-EPI). Была выделена группа больных ($n=54$), которым был рассчитан креатинин сыворотки при поступлении и в динамике через 48 часов. Эта группа была разделена на две по классификации AKIN: в первую группу вошли пациенты с

динамикой креатинина $>26,5$ мкмоль/л, что свидетельствует о наличии острого повреждения почек ($n=23$), во вторую - без динамики креатинина $<26,5$ мкмоль/л ($n=31$). Методом иммуноферментного анализа были определены уровни биомаркеров РФД 15, пг/мл (Био Вендор, Чешская Республика) и НТ про-МНП, нг/мл (Российская Федерация). Первичной конечной точкой была госпитальная летальность. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica (версия 12.7) с использованием критерия Стьюдента. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего) или Me в зависимости от вида распределения (параметрического или непараметрического). При сравнении дискретных переменных

использовался критерий χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

СКФ, определенная при поступлении в первую группу больных (с динамикой креатинина), составила $58 \pm 4,6$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, а во второй (без динамики) - $55 \pm 2,9$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$; через 48 часов - $31,7 \pm 2,4$ и $71,6 \pm 3,9$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, соответственно (рис. 1). При сравнении выделенных групп отмечалась достоверная разница СКФ как группе с отрицательной динамикой креатинина, так и в группе без динамики ($p < 0,001$; $p < 0,01$, соответственно) (табл. 1).

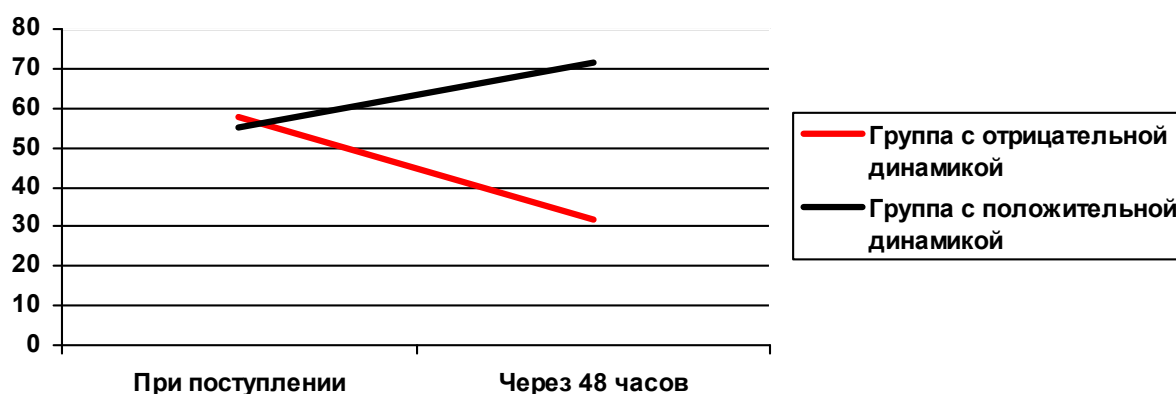


Рис. 1. Динамика СКФ в двух группах больных по классификации AKIN.

Таблица 1
Сравнительный анализ двух групп пациентов в зависимости от динамики креатинина

Параметры	Изменение креатинина $< 26,5$ мкмоль/л, $n=31$	Изменение креатинина $\geq 26,5$ мкмоль/л, $n=23$	p
Возраст, годы	$60,2 \pm 1,8$	$67,7 \pm 2,0$	0.0078
ФВ, %	$54,5 \pm 2,2$	$46,9 \pm 2,7$	0.0378
СКФ при поступлении, мл/мин	$55,80 \pm 2,85$	$57,83 \pm 4,67$	0.6997
СКФ через 48 часов, мл/мин	$69,7 \pm 4,3$	$36,2 \pm 2,5$	0.00001
Разница СКФ, мл/мин	$15,71 \pm 3,28$	$-21,61 \pm 3,38$	0.00001
Креатинин при поступлении, мкмоль/мл	$124,15 \pm 10,07$	$112,89 \pm 8,17$	0.4133
Креатинин через 48 часов, мкмоль/мл	$104,49 \pm 11,24$	$195,13 \pm 14,48$	0.00001
Изменение креатинина, мкмоль/л	$-19,66 \pm 3,96$	$82,25 \pm 11,49$	0.00001
РФД-15 при поступлении, пг/мл	3093 ± 641	5535 ± 843	0.0227
НТ проМНП, пг/мл	$494,2 \pm 106,9$	$1239,8 \pm 364,8$	0.0386

Средний уровень НТ про-МНП при поступлении в первую группу составил $1239,8 \pm 364,8$ нг/мл, во второй - $494,2 \pm 106,9$ нг/мл ($p < 0,04$). Для РФД 15 эти показатели составили $5534,5 \pm 842,9$ пг/мл и $3092,5 \pm 641,3$ пг/мл ($p < 0,02$), что свидетельствует, что эти биомаркеры реагировали на гемодинамический стресс при остром коронарном событии.

При анализе взаимосвязи биомаркеров НТ

про-МНП и РФД 15 с почечным повреждением установлено, что их уровни достоверно отличались в группе с динамикой креатинина и без таковой ($P \leq 0,04$; $P \leq 0,02$ соответственно).

Корреляционный анализ показал взаимосвязь средней и высокой силы между СКФ (группа с динамикой) и уровнями биомаркеров (табл. 2).

Таблица 2
Корреляционная взаимосвязь НТ- про МНП, РФД 15 и креатинина в группе больных с острым повреждением почек

	Креатинин (при поступлении), мкмоль/л	Креатинин (через 48 ч), мкмоль/л	Разница креатинина
РФД-15 при поступлении, n=23	0.47	0.64	0.46
p	0.022	0.001	0.026
НТ – про МНП, n=16	0.5	0.7	0.5
p	0.049	0.006	0.059

Таблица 3
Корреляционная взаимосвязь биомаркеров со СКФ и уровнем креатинина в группе пациентов с сохраненной функцией почек

	Креатинин (при поступлении), мкмоль/л	Креатинин (через 48 ч), мкмоль/л	Разница креатинина	СКФ (при поступле- нии), мл/мин/1,73м ²	СКФ (через 48 ч), мл/мин/ 1,73м ²
РФД-15 при поступле- нии, n=31	0.8	0.8	0.4	-0.45	-0.5
p	0.0001	0.0001	0.026	0.016	0.002
НТ проМНП, n=20	-0.03	-0.2	-0.2	0.1	0.4
p	0.9	0.5	0.5	0.7	0.1

В группе без ОПП НТ-про МНП с креатинином и СКФ не коррелировал (табл. 3).

Из 54 отобранных пациентов в госпитальный период умерло 6 человек. Средний уровень СКФ в группе выживших пациентов составил $59,2 \pm 2,3$ мл/мин/1,73м², умерших – $39,6 \pm 8,4$ мл/мин/1,73м².

В группе пациентов, которые достигли первичной конечной точки, была выявлена сильная корреляционная связь между СКФ и РФД 15 ($r = -0,7$; $p < 0,05$), что еще раз позволяет утверждать, что повышение уровня РФД 15 свидетельствует об остром повреждении почек в результате острого коронарного события. Между НТ - про МНП и СКФ значимой корреляционной связи не отмечалось ($r = -0,26$; $p = 0,62$).

Учитывая полученные результаты, которые подтверждают возможную роль оцененных биомаркеров в развитии ОПП, проделана попытка выделить наиболее значимые из них.

Первым, с позиции биомаркера почечного повреждения, был протестирован НТ про-МНП, однако, несмотря на достаточно высокую специфичность (80%), он имел достаточно низкую чувствительность (38%), при этом его диагностическая эффективность, как маркера, самостоятельно предсказывающего развитие острого почечного повреждения у больных с острым коронарным повреждением равнялась 61%, (AUC 0.612; ДИ 0.419 - 0.806, $p \leq 0,25$, ассоциированный предел > 1400 пг/мл) (рис. 2).

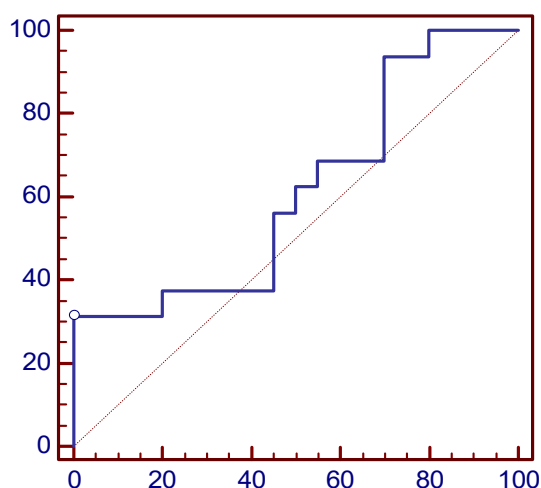


Рис. 2. ROC – кривая для НТ- про МНП, как маркера острого поражения почек.

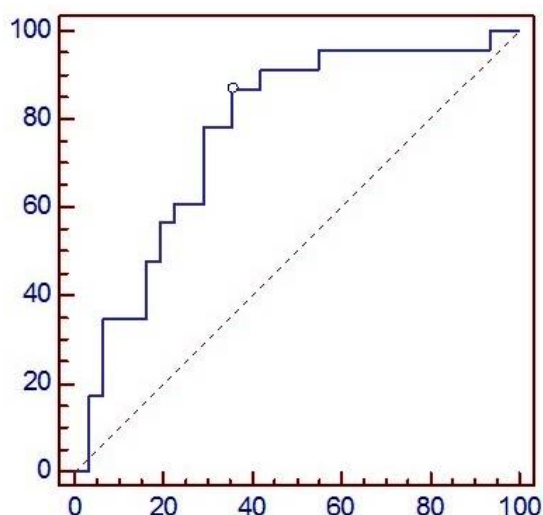


Рис. 3. ROC – кривая для РФД-15, как маркера ОПП.

В отличие от НТ - про МНП, РФД 15 обладал достаточной чувствительностью (87 %) и специфичностью (64,5 %). При значении биомаркера более 2200 пг/мл (AUC 0.771, ДИ 0.642 -

0.901) можно с высокой достоверностью предсказать развитие острого почечного повреждения на фоне острого коронарного события ($p < 0.0001$) (рис. 3).

При использовании вероятностной модели (с баллами пропорциональными событию) было выделено три показателя, которые достоверно повысили результативность прогноза развития ОПП. Такими показателями стали: РФД 15 (рис.

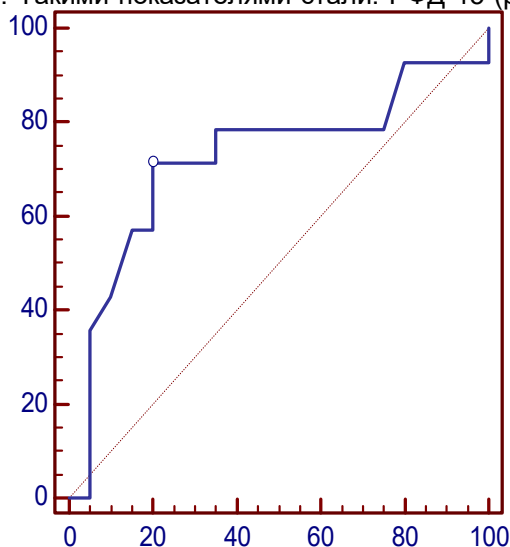


Рис. 4. ROC – кривая фракции выброса.

Дополнительно учтен возраст пациента, пороговое значение 55 лет (AUC: 0.701; ДИ: от 0.560 до 0.842; $p > 0.0053$) (рис. 5).

Прогнозирование формирования острого по-

4), ФВЛЖ (AUC: 0.72; ДИ: от 0.53 до 0.92; $p > 0.0257$), прогностически значимым пределом была определена ФВ ЛЖ равная 46 %.

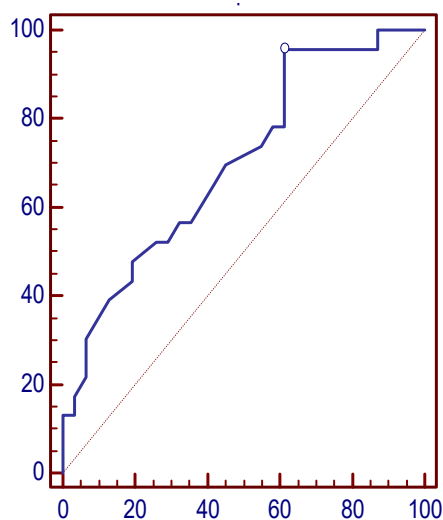


Рис. 5. ROC – кривая для прогностического фактора – возраста.

чечного повреждения происходило путем расчета прогностического коэффициента согласно представленной ниже таблице 4.

Таблица 4
Прогностические критерии для стратификации риска ОПП

Прогностические критерии	Пороговое значение	Прогностические коэффициенты	
РФД 15, пг/мл (K ₁)	>2300	39	K _{1пр}
	≤2300	-69	
ФВЛЖ, % (K ₂)	>46	55	K _{2пр}
	≤46	-45	
Возраст, годы (K ₃)	>55	19	K _{3пр}
	≤55	-95	

Используя прогностическую таблицу, определяют значение каждого прогностического критерия (K_{1пр}, K_{2пр}, K_{3пр}), как это было описано в модели выше. Следующим шагом является расчет суммы прогностических коэффициентов: $\sum K_{\text{прог}} = K_{1пр} + K_{2пр} + K_{3пр}$, и, если сумма прогностических коэффициентов меньше чем 0, прогнозируют благоприятное течение ОКС, что говорит о невысоком риске формирования ОПП. Если же сумма прогностических коэффициентов более 0, прогнозируется высокий риск развития ОПП. Использование модели позволяет прогнозировать риск формирования острого повреждения почек с чувствительностью 96%, специфичностью 68%.

Выводы

НТ про-МНП с позиции биомаркера почечного повреждения, имел высокую специфичность (80%), но низкую чувствительность (38%) Данных величин недостаточно для прогнозирования острого почечного повреждения

При остром коронарном повреждении совместное использование в модели уровня РФД-15, возраста больного и ФВЛЖ позволяет прогнозировать риск формирования острого повреждения почек с чувствительностью 96%, специфичностью 68% в течение 48 часов после поступления.

Перспективы дальнейших исследований

В статье отражена модель, позволяющая прогнозировать острое поражение почек у больных с острым коронарным синдромом. Перспективным может быть дальнейшее наблюдение за данными пациентами с оценкой их состояния за более длительный период наблюдения - 6 месяцев, 1 год. Возможна сравнительная оценка подходов к терапии острого коронарного синдрома, влияние ее на функцию почек и эффективность в зависимости от уровня РФД-15 при поступлении.

Література

1. Кобалава Ж.Д. Основы кардиоренальной медицины / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, М.А. Ефремовцева; под ред. Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 256 с.
2. Brown D.A. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study / D.A. Brown, S.N. Breit, J. Buring [et al.] // *Lancet*. - 2002. - Vol. 359. - P. 2159-2163.
3. Chertow G.M. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients / G.M. Chertow, E. Burdick, M. Honour [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 3365-3370.
4. Hoste E.A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis / E.A. Hoste, G. Clermont, A. Kersten [et al.] // *Crit. Care*. - 2006. - Vol. 10. - P. 73.
5. Hsiao E.C. Characterization of growth-differentiation factor 15, a transforming growth factor beta superfamily member induced following liver injury / E.C. Hsiao, L.G. Koniaris, T. Zimmers-Koniaris [et al.] // *Mol. Cell Biol.* - 2000. - Vol. 20. - P. 3742-3751.
6. Haase M. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study / M. Haase, R. Bellomo, G. Matalanis [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2009. - Vol. 138. - P. 1370-1376.
7. Joannidis M. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database / M. Joannidis, B. Metnitz, P. Bauer [et al.] // *Intensive Care Med.* - 2009. - Vol. 35. - P. 1692-1702.
8. Kempf T. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury / T. Kempf, M. Eden, J. Strelau [et al.] // *Circ. Res.* - 2006. - Vol. 98. - P. 351-360.
9. Kempf T. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction / T. Kempf, E. Björklund, S. Olofsson [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2858-2865.
10. Lassnigg A. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study / A. Lassnigg, D. Schmidlin, M. Mouhieddine [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 1597-1605.
11. Lopes J.A. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review / J.A. Lopes, S. Jorge // *Clin. Kidney J.* - 2013. - Vol. 6, Suppl. 1. - P. 8-14. doi: 10.1093/ckj/sfs160.
12. Mehta R.L. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R.L. Mehta, J.A. Kellum, S.V. Shah [et al.] // *Crit. Care*. - 2007. - Vol. 11. - P. R31.
13. Ostermann M. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE / M. Ostermann, R.W. Chang // *Crit. Care Med.* - 2007. - Vol. 35. - P. 1837-1843.
14. Ostermann M. Challenges of defining acute kidney injury / M. Ostermann, R.W. Chang // *QJM*. - 2011. - Vol. 104. - P. 237-243.
15. Schober A. Expression of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in the perinatal, adult, and injured rat brain / A. Schober, M. Böttner, J. Strelau [et al.] // *J. Comp. Neurol.* - 2001. - Vol. 439. - P. 32-45.
16. Tang E.W. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome / E.W. Tang, C.K. Wong, P. Herblison [et al.] // *Am. Heart J.* - 2007. - Vol. 153, Suppl. 1. - P. 29-35.
17. Uchino S. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients / S. Uchino, R. Bellomo, D. Goldsmith [et al.] // *Crit. Care Med.* - 2006. - Vol. 34. - P. 1913-1917.
18. Wollert K.C. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome / K.C. Wollert, T. Kempf, T. Peter [et al.] // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 962-971.
19. Wright R.S. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination / R.S. Wright, G.S. Reeder, C.A. Herzog [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 137, Suppl. 7. - P. 563-570.
20. Zimmers T.A. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury / T.A. Zimmers, X. Jin, E.C. Hsiao [et al.] // *Shock*. - 2005. - Vol. 23. - P. 543-548.

Реферат

РОЛЬ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ 15 В СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ УШКОДЖЕННЯ НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

Копиця М.П., Вишневецька І.Р., Петюніна О.В., Гільова Я.В.

Ключові слова: прогнозування гострого ушкодження нирок, гострий інфаркт міокарда, РФД-15.

Ростовий фактор диференціації 15 (РФД-15), якому притаманна протизапальна дія, в той же час є маркером реагування серця на стрес – перенавантаження тиском, ішемією, реперфузією, і як наслідок, відбувається ушкодження нирок. Його рівень може підвищуватись ще раніше, ніж рівень креатиніну. В статті відображений алгоритм прогнозування гострого ушкодження нирок у хворих з гострою коронарною подією на підставі прогностичної моделі, яка включає в себе вік хворого, фракцію викиду та рівень РФД-15. Вказана модель дозволяє прогнозувати ризик формування гострого ушкодження нирок та госпітальну летальність з чутливістю 96% та специфічністю 68%.

Summary

GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 IN STRATIFICATION OF RISK OF KIDNEY IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Kopytsya M.P., Vyshnevskaya I.R., Petyunina O.V., Hilova Ya.V.

Key words: acute kidney injury, acute myocardial infarction, GDF 15.

Growth differentiation factor 15 (GDF-15) has anti-inflammatory properties and the same time reacts on stress associated with pressure overload, ischemia, reperfusion and as a result, kidney injury. The level of GDF-15 can rise earlier than creatinin. This article describes prediction model of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome. The model includes age, ejection fraction, GDF-15 level and has allowed us to predict the risk of acute kidney injury and hospital lethality with sensitivity of 96% and specificity of 68%.

УДК 614.2:617.751-057-07

Кочина М.Л., Яворский А.В., Маслова Н.М.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ РАЗНЫХ ВИДОВ ВИЗУАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Харьковский национальный медицинский университет

Целью работы была оценка влияния текстовой нагрузки, реализованной на бумажном и электронном носителе, на функциональное состояние зрительной системы детей и подростков. В исследованиях приняли участие 97 человек в возрасте от 6 до 15 лет, которые работали с двумя текстами на бумажном носителе. Первый текст был оформлен в соответствии с возрастными требованиями (размер шрифта 10 типографских пунктов), второй - имел заниженный размер шрифта (7 типографских пунктов). Работа с текстами состояла в отыскании и вычеркивании заданных букв. В работе с текстом на экране монитора приняли участие 39 подростков. Установлено, что текст с нормальными параметрами оформления во всех возрастных группах вызвал достоверные изменения показателей зрительной системы, характерные для транзитной миопии. После работы с текстом с заниженными параметрами оформления на бумажном носителе и после чтения с экрана монитора выявлено три варианта изменения показателей: первый вариант характерный для транзитной миопии; второй – для зрительного утомления; при третьем варианте не выявлено достоверных изменений показателей, что характерно для систем со значительными функциональными резервами.

Ключевые слова: дети, подростки, зрительная система, функциональные показатели, бумажный и электронный носитель информации.

Робота виконана в рамках пріоритетної теми МОЗ України «Гігієнічні аспекти донозологічних станів та їх корекція у підлітків в умовах навчальних закладів різного рівня освіти», № гос. реєстрації 0199U001768.

По оценке специалистов ВОЗ, во всем мире среди детей в возрасте до 15 лет более 19 миллионов имеют различные проблемы со зрением, причем у 12 миллионов из них нарушения зрения обусловлены аномалиями рефракции (близорукостью, дальнозоркостью, астигматизмом). Близорукость является причиной снижения зрения у 30 - 45% детского населения и 25% - взрослого [1,2,16,18], причем она сопровождается частым развитием осложнений, в 17% случаев приводящих к первичной инвалидности [16,17,18].

Каждому этапу формирования зрительной системы соответствует свой вид оптимальной визуальной нагрузки, определяемый размерами объектов различения, их контрастность, цветовой гаммой [5,6,7,8,9,10,11,15,19,20]. При низком качестве визуальной нагрузки или длительном взаимодействии с ней незрелая зрительная система ребенка будет поставлена в неадекватные условия функционирования, что потребует мобилизации всех резервов. Кроме того, следует учитывать, что все элементы человеческого организма неидеальны, в любых парных органах существуют различия, которые компенсируются за счет установления определенной системы связей. В зрительной системе, имеющей две монокулярных подсистемы, в каждую из которых входит соответствующий глаз, для качественного зрительного восприятия в процессе роста ребенка устанавливаются достаточно сложные отношения [2,3,4]. Если в системе существуют «дефекты», обусловленные разной структурной организацией или функциональными возможно-

стями монокулярных подсистем, то существует достаточно много путей адаптации, как к собственной структурно-функциональной организации, так и к зрительной нагрузке. Причем эти пути могут приводить к формированию, как совершенной бинокулярной системы, так и к упущенной – монокулярной.

Таким образом, значительная распространенность глазной патологии у детей и подростков, обусловленной влиянием зрительной нагрузки, и недостаточная изученность информационных процессов в зрительной системе при восприятии зрительной информации с различных носителей, обуславливают актуальность исследования.

Цель работы

Оценка влияния текстовой нагрузки, реализованной на бумажном и электронном носителе, на функциональное состояние зрительной системы детей и подростков.

Объект и методы исследования

Для оценки влияния визуальной нагрузки и способа ее предъявления на функциональное состояние зрительной системы были проведены исследования с участием детей и подростков. В этих исследованиях приняли участие 97 человек (учащиеся школы 1-11 классов) в возрасте от 6 до 15 лет. Распределение испытуемых по возрасту и виду визуальной нагрузки представлено в табл.1.

Таблица 1
Распределение испытуемых по возрасту в зависимости от вида визуальной нагрузки

Вид зрительной нагрузки	Количество испытуемых	Возраст, годы
Текст на бумажном носителе - с нормальными параметрами удобочитаемости - со сниженными параметрами удобочитаемости	97	7-15
Текст на электронном носителе	39	13-15

Для оценки функционального состояния зрительной системы испытуемых и оценки его изменения в динамике зрительного труда необходимо отобрать набор адекватных методов исследования. При проведении офтальмологического осмотра и отборе испытуемых в экспериментальные группы определялись: острота зрения правого (ОЗ OD) и левого (ОЗ OS) глаз, резервы аккомодации обоих глаз (Pa OD и OS) для дали, характер зрения, ближайшая точка ясного зрения (Бт OD и OS) и конвергенции (Бтк). Острота зрения и характер зрения (бинокулярное, монокулярное) определялись для отбора в группы здоровых испытуемых.

Испытуемым разных возрастных групп были предложены два вида текстов на бумажном носителе. Первый текст был оформлен в соответствии с возрастными требованиями (размер шрифта 10 типографских пунктов), второй - имел заниженный размер шрифта (7 типографских пунктов). Работа с текстами состояла в отыскании и вычеркивании заданных букв. Аналогичная работа проводилась и с текстом на экране монитора (текст на электронном носителе). В этом случае испытуемым предлагалось выделять с помощью курсора заданную букву. Поскольку тексты представляли собой чисто визуальную нагрузку, восприятие которой вызывает определенные изменения в функциональном состоянии зрительной системы, они были выполнены в виде набора букв и не имели смыслового содержания. Работа с текстами продолжалась 45 минут, что соответствует стандартному уроку или половине учебной пары.

Обработка результатов исследований проводилась с использованием методов описательной статистики и метода анализа альтернативных признаков с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты исследований и их обсуждение

В исследованиях по изучению влияния параметров оформления текста на состояние функциональных показателей зрительной системы приняли участие испытуемые младшего, среднего и старшего школьного возраста. В зависимости от структурно-функциональной зрелости зрительной системы учащихся, весь срок обучения в школе можно разделить на три периода. Первый период, соответствующий по возрасту младшей группе (6–10 лет), характеризуется структурно-функциональной незрелостью зрительной системы, большой подвижностью и лабильностью функций. Второй период является переходным из детского возраст в подростковый (средняя группа – 11-12 лет). Этот период характеризуется меньшей лабильностью функций, но более выраженной реакцией на зрительную нагрузку. Это, возможно, обусловлено значительными структурно-функциональными сдвигами во всем организме, разбалансировкой гормональных и обменных процессов (особенно у девочек). На третий возрастной период (13-15 лет) приходится завершение формирования зрительной системы. Он соответствует старшей возрастной группе, зрительная система в которой характеризуется большей устойчивостью функциональных реакций на зрительную нагрузку, что обусловлено формированием устойчивого структурного следа адаптации к чтению, поскольку данный вид зрительной нагрузки является основным все годы обучения в школе.

В табл. 2 представлены средние значения функциональных показателей системы детей и подростков разных возрастных групп. По приведенным данным, очевидно, что первая возрастная группа (6–10 лет) имеет достоверно более низкие значения функциональных показателей, чем вторая (11-12 лет).

Таблица 2
Значения функциональных показателей зрительной системы детей и подростков

Возраст, годы	Показатели				
	Pa OD (Д)	Pa OS (Д)	Бт OD (см)	Бт OS (см)	Бтк (см)
6-10 (n=33)	3,9±1,8*	4,4±1,9*	5,7 ±1,2	4,5±1,5	5,0 ±1,3
11-12 (n=25)	8,4±1,3	8,1±1,4	5,2±1,7	5,4±1,8	4,2±1,6
13-15 (n=39)	7,3±1,4	7,2±1,6	6,0±1,2	6,0±1,5	4,8±1,5

Примечания: * - различия в значениях резервов аккомодации в группе детей младшего возраста и детей средней группы достоверны ($P < 0,05$);
n – количество детей в группе.

В 6-10 лет зрительная система отличается функциональной незрелостью и лабильностью, поэтому любые неблагоприятные воздействия могут приводить к формированию донозологических и патологических состояний [2,13,14]. У

детей второй возрастной группы функциональные показатели близки по значениям к значениям взрослых, однако в этом возрасте еще сохраняется высокая пластичность зрительной системы, поскольку ее окончательное формиро-

вание завершается к 15-16 годам [1,3].

В старшей возрастной группе значения Ра несколько ниже, чем в средней группе, а вот Бт и Бтк в этой группе наиболее близки к показателям взрослых (у взрослых людей в норме они располагаются на расстоянии 7-8см от глаз [1,12,13]).

Предварительные исследования показали, что значения функциональных показателей зрительной системы лиц мужского и женского пола достоверно не различаются, поэтому исследо-

вание структуры связей в системе приема и первичной обработки информации детей и подростков осуществлялось без учета пола.

В табл. 3 представлены средние значения показателей зрительной системы после зрительного труда с текстовой нагрузкой. Первая нагрузка – текст с параметрами оформления, соответствующими возрастным нормам. Вторая нагрузка – текст с заниженным размером шрифта.

Таблица 3
Значения функциональных показателей зрительной системы детей и подростков после зрительного труда с печатными текстами

Вид нагрузки	Возраст, годы	Показатели				
		Ра OD (Д)	Ра OS (Д)	Бт OD (см)	Бт OS (см)	Бтк (см)
Первая нагрузка	6-10	5,3±1,7*	5,3±1,8*	5,5±1,1	5,3±1,3	3,8±1,1
	11-12	9,5±1,3	9,4±1,6	4,9±1,7	4,6±1,6	3,4±1,1
	13-15	7,7±1,5	7,9±1,5	5,6±1,2	5,4±1,4	4,3±1,7
Вторая нагрузка	6-10	5,7±1,3**	5,6±1,2**	5,2±1,0	5,1±1,0	3,4±1,1
	11-12	8,8±1,2	8,7±1,1	6,2±2,1	6,3±2,5	3,9±1,7
	13-15	8,3±1,3	8,1±1,2	6,3±1,1	6,2±1,2	4,8±1,5

Примечания: * - различия в значениях резервов аккомодации в группе детей младшего возраста и детей средней группы достоверны по критерию Манна-Уитни ($P<0,05$);

** - различия в значениях резервов аккомодации в младшей и старшей возрастных группах достоверны по критерию Манна-Уитни ($P<0,05$).

Анализ представленных в табл. 3 данных и сравнение с исходными значениями (табл. 2) позволяет сделать некоторые заключения. Можно отметить, что во всех возрастных группах наблюдается некоторый рост резервов аккомодации и приближение к глазам ближайших точек ясного зрения и конвергенции. Однако статистически достоверные изменения нами выявлены только для Ра. Это обусловлено раз-

нонаправленным изменением показателей у детей и подростков в исследованных группах. Для выявления закономерностей изменения показателей зрительной системы в процессе зрительного труда было проведено исследование частоты встречаемости каждого из трех возможных изменений показателя (рост, снижение, без изменения) при двух видах зрительной нагрузки (табл. 4).

Таблица 4
Распределение показателей в группы в зависимости от частоты встречаемости характера изменения

Вид нагрузки	Возраст, годы	Показатель	Характер изменения (%)		
			Рост	Снижение	Без изменения
Первая	6-10 (n=33)	Ра	60±8,5	23±7,3 ¹	17±6,5 ²
		Бт	22±7,2 ¹	65±8,3	13±5,9 ³
		Бтк	25±7,5 ¹	55±8,7	20±7,0 ³
	11-12 (n=25)	Ра	60±9,8	20±8,0 ¹	20±8,0 ²
		Бт	19±8,0 ¹	61±9,8	20±8,0 ³
		Бтк	5,0±4,1 ¹	85±7,1	10±6,0 ³
	13-15 (n=39)	Ра	66±7,6	15±5,8 ¹	19±6,3 ²
		Бт	26±7,0 ¹	57±7,9	17±6,0 ³
		Бтк	18±6,0 ¹	60±7,8	22±6,6 ³
Вторая	6-10 (n=33)	Ра	55±8,7	25±7,8 ¹	20±7,0 ²
		Бт	30±8,0	55±8,7	15±6,2 ³
		Бтк	20±7,0 ¹	60±8,5	20±7,0 ³
	11-12 (n=25)	Ра	45±10,6	34±9,5	21±8,1
		Бт	31±9,2	52±10,0	17±7,5 ³
		Бтк	26±8,8 ¹	63±9,7	11±6,3 ³
	13-15 (n=39)	Ра	51±8,0	35±7,6	14±5,6 ²
		Бт	21±8,0 ¹	66±7,6	13±5,5 ³
		Бтк	37±7,7	41±7,9	22±6,6

Примечания: ¹ - различия в частоте встречаемости роста и снижения показателя достоверны ($p<0,001$);

² - различия в частоте встречаемости роста показателя и отсутствия изменения достоверны ($p<0,001$);

³ - различия в частоте встречаемости снижения показателя и отсутствия изменения достоверны ($p<0,001$);
n - объем группы.

Анализируя представленные данные, можно отметить, что после первой нагрузки во всех возрастных группах достоверными изменениями показателей являются рост Ра и уменьшение Бт и Бтк. Такое изменение показателей свидетель-

ствует о формировании состояния сходного с транзиторной миопией [12]. Вторая нагрузка вызвала более разнонаправленные изменения показателей, что можно трактовать как появление не только миопического пути адаптации, но и

зрительного утомления, характеризуемого снижением Ра и ростом Бт и Бтк, в достаточно большом проценте случаев. Таким образом, учет направления изменения показателей позволяет говорить о трех возможных вариантах организации процесса приема и первичной обработки информации. Первый вариант приводит к формированию системы, сходной с миопической; второй – приводит к развитию состояния, сходного со зрительным утомлением; третий – не приводит к изменению показателей и связан с устойчивым функционированием системы. Этот путь характерен для систем со значительными функциональными резервами, в которых зрительная нагрузка за исследованный период времени не вызывает существенных функциональных перестроек. Однако данный путь присутствует, как можно заметить по представленным в табл. 4 данным, только у 20-22% испытуемых. В средней и старшей возрастных груп-

пах испытуемых после второй нагрузки достоверных отличий в частоте встречаемости роста и снижения Ра не выявлено.

В исследованиях по изучению влияния текста, реализованного на электронном носителе, приняли участие 39 подростков старшей возрастной группы. Работа испытуемых состояла в отыскании в тексте и выделении заданной буквы с помощью курсора. Работа продолжалась в течение 45 минут, что соответствует стандартному школьному уроку и допустимому времени непрерывной работы с компьютером для данной возрастной группы.

Результаты исследования показателей зрительной системы подростков при восприятии информации с экрана (табл. 5) указывают, что значения показателей достоверно не изменяются. Это связано с тем, что у испытуемых имеются разнонаправленные изменения показателей, что нивелируется при расчете средних.

Таблица 5

Значения показателей зрительной системы подростков в динамике чтения с экрана монитора

Условия регистрации	Показатель				
	Ра (Д)		Бт (см)		Бтк (см)
	OD	OS	OD	OS	
До работы	7,1±1,5	7,3±1,4	6,2±1,1	6,4±1,2	5,0±1,5
После работы	7,7±1,5	7,9±1,5	5,6±1,2	5,4±1,4	4,3±1,7

Так же, как и в случае текстовой нагрузки на бумажном носителе, нами был проведен анализ частоты встречаемости каждого из направлений изменения показателей Ак системы (табл. 6).

Можно отметить, что, в отличие от нагрузки на бумажном носителе, нагрузка на электронном носителе приводит к достоверно большему росту Ра по сравнению со снижением. В более чем 30% случаев Ра после зрительного труда в

исследуемой группе не изменяется. По двум другим показателям частота встречаемости роста и снижения показателей сходная. Таким образом, у подростков при работе с электронным носителем нет преобладания одного из состояний системы, а имеются разнонаправленные изменения, характерные для трех возможных вариантов функционирования.

Таблица 6

Распределение показателей в группы в зависимости от частоты встречаемости характера изменения

Показатель	Характер изменения (%)		
	Рост	Снижение	Без изменения
Ра	52±8,0	16±5,9 ¹	32±7,5
Бт	48±8,0	33±7,5	19±6,3 ²
Бтк	44±7,9	35±7,4	21±6,3

Примечания: ¹ - различия в частоте встречаемости роста и снижения показателя достоверны ($p < 0,01$);

² - различия в частоте встречаемости роста показателя и отсутствия изменения достоверны ($p < 0,01$).

На основании полученных в разделе результатов можно сделать следующие выводы:

1. Визуальная нагрузка, реализованная на бумажном носителе, соответствующая по параметрам удобочитаемости возрасту испытуемых, во всех возрастных группах детей и подростков вызывает достоверные изменения показателей зрительной системы, сходные с изменениями при транзитной миопии (рост резервов аккомодации для дали и приближение к глазам ближайших точек ясного зрения и конвергенции).

2. После визуальной нагрузки с заниженными параметрами удобочитаемости выявлено три варианта изменения показателей, что указывает на существование трех вариантов организации процесса приема и первичной обработки информации. Первый вариант приводит к форми-

рованию системы, сходной с миопической; второй – приводит к развитию состояния, сходного со зрительным утомлением (снижение резервов аккомодации и удаление от глаз ближайших точек ясного зрения и конвергенции); третий – не приводит к достоверному изменению показателей и связан с устойчивым функционированием системы, что характерно для систем со значительными функциональными резервами, в которых зрительная нагрузка за исследованный период времени не вызывает существенных функциональных перестроек.

3. После восприятия визуальной информации с электронного носителя в состоянии зрительной системы подростков отмечены разнонаправленные изменения, характерные для трех возможных вариантов функционирования.

Перспективою дальніших досліджень являється оцінка особливостей структури зв'язей между показателями зрительної системи в різних вікових групах дітей і підлітків при різних видах візуальної навантаження.

Литература

1. Аветисов Э.С. Близорукость / Э.С. Аветисов - М. : Медицина, 1999. - 239 с.
2. Ананин В.Ф. Аккомодация и близорукость / В.Ф. Ананин - М. : изд-во РУДН и Биомединформ, 1992. - 136 с.
3. Васильева Н.Н. Бинокулярная зрительная система развивающегося организма (монография) / Н.Н. Васильева. - Чебоксары : Чуваш.гос. пед. ун-т, 2011. - 208 с.
4. Васильева Н. Н. Возрастные изменения взаимодействия монокулярных и бинокулярных механизмов пространственного восприятия / Н.Н. Васильева, Г.И. Рожкова // Сенсорные системы. - 2010. - Т. 24, № 1. - С. 18-26.
5. Ковтун М.И. Современные информационные технологии и их роль в формировании зрительной системы детей и подростков / М.И. Ковтун, Н.М. Маслова, А.В. Яворский // Сучасні проблеми науки та освіти. - Матеріали конференції. - Харків, 2001. - С. 103-105.
6. Кочина М.Л. Визуально-агрессивное окружение ребенка и "школьная миопия" / М.Л. Кочина, А.В. Яворский, Н.М. Маслова // Гигиена населенных мест. - Киев. - 2001. - Т.2, Вып.38. - С.355-357.
7. Кочина М.Л. Возрастные особенности функциональной организации системы получения и первичной обработки визуальной информации / М.Л. Кочина, А.В. Яворский, С.Н. Лад, А.С. Евтушенко // Клиническая информатика и телемедицина. - 2013. - № 10 (Т 9). - С. 136-140.
8. Кочина М.Л. Концепция формирования зрительной системы детей и подростков под влиянием визуальной нагрузки / М.Л. Кочина, А.В. Яворский // Вісник проблем біології і медицини. - 2013. - Вип. 3, Т.2. - С. 170-175.

9. Кочина М.Л. Роль качества визуальной нагрузки в процессе формирования зрительной системы детей и подростков / М.Л. Кочина // Гигиена населенных мест. - Киев. - 1999. - Вып. 35. - С. 416-424.
10. Кочина М.Л. Современные факторы визуального воздействия и их влияние на зрительный анализатор школьников / М.Л. Кочина, Л.В. Подригало, А.В. Яворский // Международный медицинский журнал. - 1999. - № 2. - С. 133-135.
11. Кочина М.Л. Офтальмологические аспекты визуального окружения современного человека / М.Л. Кочина, Л.В. Подригало, А.В. Яворский, Н.М. Маслова // Офтальмологический журнал. - 2001. - № 6. - С. 54-57.
12. Сомов Е.Е. Методы офтальмоэргоники / Е.Е. Сомов - Л. : Наука, 1989. - 157 с.
13. Шаповалов С.Л. Аккомодационная функция глаза при некоторых видах зрительной работы / С.Л. Шаповалов // Офтальмоэргоника. - 1976. - С. 43-52.
14. Яворский А.В. Возрастная динамика функциональных показателей зрительной системы детей и подростков, обеспечивающих работу на близком расстоянии / А.В. Яворский // Офтальмологический журнал. - 2006. - № 3(II). - С. 240-242.
15. Cole B.L. Do video display units cause visual problems? - A bedside story about the processes of public health decision-making / B.L. Cole // Clin. Exp. Optom. - 2003. - № 4. - P. 205-220.
16. Czepita D. Myopia — epidemiology, pathogenesis, present and coming possibilities of treatment / D. Czepita // Case Rep. Clin. Pract. Rev. - 2002. Vol. 3(4). - P. 294-300.
17. Drobe B. The premyopic syndrome / B. Drobe, de Saint-Andre // Ophthal. Physiol. Opt. - 1995. - Vol. 15. - P. 375-378.
18. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia // Arch. Ophthalmol. - 2004. - Vol. 122. - P. 495-505.
19. Futyma E. Evaluation of the visual function in employees working with computers / E. Futyma, M.E. Prost // Klin. Oczna. - 2002. - № 3-4. - P. 257-259.
20. Godnig E. C. Children and computer use: The impact on learning and visual Development / E.C. Godnig // J. Behav. Optom. - 2002. - Vol. 13, № 5. - P. 115-118.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ РІЗНИХ ВИДІВ ВІЗУАЛЬНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЗОРОВОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Кочина М.Л., Яворський О.В., Маслова Н.М.

Ключові слова: діти, підлітки, зорова система, функціональні показники, паперовий та електронний носій інформації.

Метою роботи була оцінка впливу текстового навантаження, що реалізовано на паперовому та електронному носії, на функціональний стан зорової системи дітей та підлітків. У дослідженнях взяли участь 97 осіб у віці від 6 до 15 років, які працювали з двома текстами на паперовому носії. Перший текст був оформлений відповідно до вікових вимог (розмір шрифту 10 друкарських пунктів), другий - мав занижений розмір шрифту (7 друкарських пунктів). Робота з текстами полягала у відшукуванні і викреслюванні заданих букв. У роботі з текстом на екрані монітора взяли участь 39 підлітків. Встановлено, що текст з нормальними параметрами оформлення в усіх вікових групах викликав достовірні зміни показників зорової системи, характерні для транзиторної міопії. Після роботи з текстом із заниженими параметрами оформлення на паперовому та електронному носії виявлено три варіанти зміни показників зорової системи: перший варіант характерний для транзиторної міопії; другий - для зорового стомлення; при третьому варіанті не виявлено достовірної зміни показників, що характерно для систем зі значними функціональними резервами.

Summary

PECULIARITIES OF IMPACT PRODUCED BY DIFFERENT VISUAL LOAD ON FUNCTIONING OF VISUAL SYSTEM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Cochina M.L., Yavorskiy E.V., Maslova N.M.

Key words: children, adolescents, visual system, functional performance, paper and electronic media.

The aim of this study was to assess the impact produced by text (in paper and electronic media) load on the functional state of the visual system in children and adolescents. The study involved 97 people aged from 6 to 15 years who worked with the two texts reading from paper. The first text was designed in accordance with the age requirements (font size 10), the second text had scale-down font 7. Operating with text consisted in searching for and crossing out the specified letters. 39 teenagers were asked to work with electronic text. It has been found out the texts designed in terms of normal parameters for all age groups have caused significant changes in the visual system, typical for transient myopia. Following the working with paper and electronic texts characterised by reduced parameters of their design we identified three variants in changing visual system functioning: the first variant was characterized by transient myopia; the second one - by visual fatigue; the third variant revealed no significant changes in visual performance that is typical for systems with large functional reserves.

УДК 616-006.6+616-037

Крижанівська А.Є., Татарин Б.Б.

ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Івано-Франківський національний медичний університет

Міська поліклініка №3, м. Івано-Франківськ

У статті узагальнено наукові дані про фактори прогнозу колоректального раку. Продемонстровано кореляцію показників виживаності в залежності від стадії захворювання на момент встановлення діагнозу, наявності віддалених метастазів, враження лімфатичних вузлів, ступеня диференціювання пухлини. Вказано на пропорційну залежність показників виживаності при раку ободової кишки та рівнем маркерів, таких як: PEA, MSI, DCC, TS. Наведено вплив генетичних мутацій K-RAS, BRAF на прогноз.

Ключові слова: рак ободової кишки, прогноз при РОК, генетичні маркери РОК.

Дана робота виконана в рамках НДР «Значення клінічних, морфологічних та молекулярно-біологічних маркерів в діагностиці, прогнозуванні особливостей перебігу та результатів лікування раку органів репродуктивної системи та шлунково-кишкового тракту», № держ. реєстрації 0114U005548.

У світі налічується 3,5 млн. хворих на рак товстої кишки, яких було виявлено впродовж останніх п'яти років. Щорічно у світі діагностується до 1 мільйона нових випадків раку цієї локалізації [16]. При цьому показник захворюваності як у розвинених країнах, так і в тих, що розвиваються, продовжує підвищуватися. Максимальну захворюваність відзначено в США (штат Коннектикут) – 87,5 на 100 тис. населення, мінімальну – у Сенегалі (м. Дакар) – 13 на 100 тис. [6].

Розвинені країни зазнають великих економічних втрат через високий показник захворюваності на рак товстої кишки: нині в США вартість лікування хворих на колоректальний рак посідає друге місце, що становить 7,5 млрд. доларів на рік [5].

Захворюваність в Україні становить 41 на 100 тис. і в абсолютних числах – майже 19 тис. нових випадків щороку, при цьому щорічний приріст у регіонах – 3-4 %. Усього хворих на колоректальний рак в Україні, що перебувають на різних етапах лікування і спостереження, близько 130 тис. [6,7,14]. За даними Національного канцер-реєстру України, КРР посідає третє місце у структурі смертності від злоякісних новоутворень [7]. В Україні за останні 10 років захворюваність зросла більш ніж на 30 % [14].

Незважаючи на удосконалення методів ранньої діагностики, уже на етапі встановлення діагнозу у 20% пацієнтів з КРР виявляють метастатичний процес, у 25-30% хворих, які пройшли спецікування, метастази виявляють у подальшому при прогресуванні захворювання [4].

Місцево-поширений рак ободової кишки становить 20—30 % [3,17].

Виживаність при колоректальному раку, в першу чергу, залежить від патогістологічної стадії, в якій виявлене злоякісне захворювання [11,13]. П'ятирічна загальна виживаність при колоректальному раку становить приблизно 60% в розвинених країнах, і менше 40% в країнах з обмеженими ресурсами [12,14].

У США показники 5-річного виживання пацієнтів становлять 93,2, 82,5 і 59,5% при відповідно I, II і III стадії раку порівняно з 8,1% в пацієнтів з

раком IV стадії [2]. В Європі показники 5-річного виживання варіюють і становлять 50% у Швейцарії; 40-49% у Нідерландах, Іспанії, Фінляндії, Німеччині, Великій Британії, Італії; менше 30% у Україні, Росії, Польщі [1].

Необхідно звернути увагу, що серед мешканців України, порівняно з країнами Європи, спостерігалася нижча захворюваність на колоректальний рак, при порівнянні показників захворюваності, проте вищі показники смертності від цієї патології [10].

Одним з найважливіших прогностичних факторів раку ободової кишки (РОК), залишається стадійність процесу. З її допомогою ми можемо поставити попередній прогноз ще до початку спецікування. Глибина інвазії раку у стінку кишки і ступінь залучення регіонарних лімфатичних вузлів залишається основою системи встановлення стадії [8].

Генетичні маркери та їх прогностична значущість

– Рівень PEA як прогностичний фактор при РОК: перед операцією рівень PEA прямо пропорційний стадії захворювання, його можна застосовувати як прогностичний фактор неоперабельності: рівень маркера понад 25,0 нг/мл є ознакою поганого прогнозу, оскільки свідчить про високий ризик розвитку раннього рецидиву РОК після хірургічного видалення пухлини [9,23].

– Після оперативного лікування рівень PEA можна застосовувати для оцінки повноти видалення пухлини. Якщо підвищений рівень PEA не зменшується до нормальних меж протягом 4 тижнів (час, що дорівнює двом періодам напіврозпаду PEA у плазмі) після операції, резекції, ймовірно, можна вважати недостатньою або підозрювати приховану наявність метастазів пухлини, – фактор гіршого прогнозу.

– Визначення рівня PEA можна застосовувати для моніторингу розвитку рецидивів раку, а також для моніторингу відповіді на лікування метастатичного раку, оскільки концентрація маркера прямо залежить від регресування або прогресування пухлини. Підвищення рівня PEA не сумісне з регресуванням раку, натомість зменшення концентрації PEA характерне для пацієн-

тів, у яких лікування було ефективним, тобто гарантує кращі показники виживаності [18,25].

– MSI (мікросателітна нестабільність). MSI, тканинний маркер колоректального раку, є сурогатним маркером синдрому Лінча, а також може використовуватися для визначення прогнозу і відповіді РОК на ад'ювантну терапію. MSI є позитивним прогностичним маркером. При наявності даного маркера результати лікування РОК поліпшуються на 15%. З іншого боку КРР з MSI рідше відповідає на лікування 5-ФУ і його похідними [18,25].

– TS (тимідилатсинтетаза). Тканинний маркер РОК, каталізує перетворення дезоксиуридину монофосфату в дезокситимідину монофосфат, який є єдиним джерелом синтезу тимідину. Підвищені рівні TS в дослідженнях були пов'язані з гіршим прогнозом перебігу колоректального раку і з резистентністю до хіміотерапії 5-ФУ і його похідними [25].

– DCC (Deletedin Colorectal Carcinoma). DCC - тканинний маркер колоректального раку, білок, який кодується геном DCC. За даними попередніх досліджень, експресія DCC може бути вагомим позитивним прогностичним фактором [25]. Зустрічається приблизно у половини хворих з РОК.

– K-RAS - тканинний маркер, онкоген, гуанін-зв'язуючий білок, який бере участь у передачі сигналів, що впливають на клітинну проліферацію і індукцію апоптозу. Мутація K-RAS визначається у 40-50 % хворих з РОК і пов'язана з гіршим прогнозом і резистентністю до таргетних препаратів - антитіл до рецептора епідермального фактора росту (EGFR) [18]. Прогностичну роль мутації K-RAS не можна вважати до кінця встановленою, оскільки є дані, що специфічний

її тип тільки у 10% пацієнтів пов'язаний з гіршим прогнозом. Дані, представлені в 2012 році на 20-ому симпозиумі по направленій та антипухлинній терапії (20th Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapies) демонструють, що мутації в гені KRAS відіграють провідну роль в активації сигнального шляху, що приводить до прогресії пухлини та виявляється у 30 – 40% пацієнтів з неефективною відповіддю на терапію препаратами Erbitux (Cetuximab) і Vectibix (Panitumumab). Таким чином, визначення гена BRAF доповнює аналіз на KRAS мутації та має ключове значення для вибору тактики протипухлинної терапії [25,26].

– BRAF являє собою RAS-регулюючу серин/треонінкіназу, яка разом з K-RAS є ще одним учасником сигнального шляху Ras-Raf-MAPK, який контролює клітинну проліферацію, диференціювання та апоптоз. BRAF мутації виявляються у 11-14% хворих з немутованим K-ras. Пацієнти з немутованим K-ras, які є носіями BRAF мутації, не відповідають на терапію цетуксимаб/панітумумаб і мають гіршу виживаність у порівнянні з хворими без мутації BRAF (Di Nicolantonio et al., 2008; Capuzzo et al., 2008).

Прогностична роль лімфатичних вузлів

Під час хірургічного лікування РОК на імунгістохімічне дослідження відправляється не менше ніж 12 вилучених регіонарних лімфатичних вузлів. Імунгістохімічне дослідження дає змогу виявити мікрометастази в гістологічно інтактних лімфатичних вузлах у 14 – 16 % випадків, хоча прогностичне значення мікрометастазів поки вивчається [6,11]. При наявності метастатичного процесу у регіонарних лімфатичних вузлах показник п'ятирічної виживання знижується до 30% [5] (табл.).

Таблиця

Показники п'ятирічної виживаності при РОК в залежності від враження лімфатичних вузлів та розміру пухлинного вогнища

Первинна пухлина	Кількість вражених л/в	П'ятирічна виживаність
T is, T 1-2	N 0	90-100%
T 3	N 0	85%
T 4	N 0	70-75%
T 1-4	N1	50-65%
T 1-4	N 2-3	35-45%
M + T (любє)	N любє	менше 5%

Виживаність при хірургічному лікуванні залежить від макроскопічної форми раку, стадійності процесу, гістологічної структури, ступеня диференціації G.

Виживаність при раку ободової кишки корелює пропорційно величині інвазії в кишкову стінку:

- блюдцеподібний РОК:
 - 5-ти річна виживаність становить 92,5%;
 - 10-річна 84,1%;
- ендофітна форма раку:
 - 5-ти річна виживаність – 66,5%;
 - 1– 0-річна – 52,2%;
- ураження слизової оболонки та підслизового шару:
 - 5-ти річна виживаність досягає 85,3%;

- 10-річна – 77,4%;
- проростання пухлини в усі шари стінки:
 - 5-ти річна виживаність – 62,8%;
 - 10-річна 59,5% [6].

Проте, варто зазначити, що ступінь проростання новоутворенням кишкової стінки має самостійне прогностичне значення тільки при відсутності регіонарних метастазів; якщо ж регіонарні метастази наявні, то глибина інвазії практично не відображається на показниках п'ятирічної виживаності.

Одним з найбільш негативних прогностичних факторів є великі розміри пухлини. На основі вивчення протяжності пухлини, яка переважно займає більше половини окружності кишкової трубки, встановлено, що цей фактор майже зав-

жди корелює з глибиною інвазії кишкової стінки і тому рідко має самостійне прогностичне значення.

Недостатня радикальність хірургічного втручання є однією з причин виникнення метастазів і рецидивів, тому ефективність лікування визначається дотриманням раціональних меж резекції кишки і регіонарного лімфатичного апарату. Відсутність гістологічно чистих країв резекції в операційному препараті є несприятливим прогностичним фактором, оскільки свідчить про недостатній радикалізм оперативного втручання. Заглиблена пухлинна тканина є джерелом раннього прогресування раку і є несприятливим прогностичним фактором.

Можливості сучасної медицини створили передумови для перегляду хірургічної тактики при розповсюджених стадіях раку ободової кишки. Стали можливими й одержали повсюдне поширення так звані циторедуктивні оперативні втручання. Великий досвід лікування подібних хворих показує, що хіміопроменева терапія після циторедуктивних операцій дозволяє підвищити рівень п'ятирічного виживання до 14 – 16% при збереженні прийнятної якості життя хворих [6].

Наявність віддалених метастатичних вогнищ теж розглядається як прогностичний фактор, оскільки він значно скорочує тривалість життя пацієнтів: у разі поодиноких метастазів у печінку (один-два) тривалість життя в середньому становить 30 міс., при множинних метастазах у печінку після паліативних операцій хворі живуть у середньому 7,6 міс., а максимально – до 14 міс. [6,4,11,12].

Після резекції печінки з приводу ізольованих метастазів 5-річна виживаність становить 25%. Після резекції легень з приводу ізольованих метастазів 5-річна виживаність – 20%.

Прогноз погіршується із зменшенням ступеня диференціювання пухлини.

Наявність симптомів раку товстої кишки, а саме: патологічні виділення з калом (кров, слиз, гній), порушення частоти та ритму дефекацій (проноси, закрепи, розвиток кишкової непрохідності), больовий синдром, – при встановленні діагнозу погіршує прогноз. Безсимптомні хворі (з випадковою діагностикою) живуть 5 років в 71% випадків; хворі, що мали симптоми хвороби до первинного діагнозу, переживають п'ять років в 49% випадків [15].

Стан пацієнта по Карнавському (80 та нижче) — це важливий прогностичний фактор. Варто зазначити, що важливим прогностичним фактором є також наявність супутньої патології у хворих: серцево-легеневої, печінково-ниркової недостатності, оскільки це обтяжує тяжкість основного захворювання та може унеможливити проведення спеціального лікування.

Канцероматоз очеревини. Прогноз для пацієнтів з канцероматозом великої площі очеревини несприятливий. Оскільки лікування проводиться тільки симптоматичне, то тривалість життя у та-

ких хворих буде залежати від того, коли настане недостатність тієї чи іншої системи органів.

Наявність пухлинних ускладнень (перфорації або непрохідності) погіршує прогноз. П'ятирічна виживаність в Данії серед пацієнтів, що мали ці ускладнення (219 хворих) склала 23%, а хворих без цих ускладнень (732 пацієнта) – 35% (Bulow S.).

Молодий вік хворого, за даними Regio B., Bussey H.J.R. «The pathology and prognosis of carcinoma of the rectum in the young», є фактором, який погіршує прогноз. Встановлено, що у молодих пацієнтів частота метастатичного враження регіонарних лімфатичних вузлів значно вища, ніж у пацієнтів старших вікових груп, що і є причиною несприятливого прогнозу, а сам вік пацієнта є вторинним прогностичним фактором [24]. За даними літератури, у жінок прогноз кращий, ніж у чоловіків [21].

У дослідженні G. Kornek, W. Scheithauer, R. Anghel et al. на матеріалі 1722 пацієнтів з III стадією РОК жіночої статі, розлучені, похилого віку або які були повторно госпіталізовані в лікарню чи жили в певних географічних регіонах, мали меншу ймовірність закінчити курс хіміотерапії порівняно з іншими пацієнтами. Вважають, що ці ознаки є відображенням фізичної слабкості, ускладнення лікування і відсутності соціальної або психологічної підтримки, і це підкреслює необхідність урахування цих факторів, оскільки вони зменшують показники виживаності, і, як наслідок, погіршують прогноз [19].

Висновки

Негативні фактори прогнозу при раку ободової кишки:

- III-IV стадія захворювання на момент встановлення діагнозу;
- інвазія пухлини у всі шари кишкової стінки;
- наявність віддалених метастазів;
- враження лімфатичних вузлів;
- ступінь диференціювання пухлини G3, G4;
- рівень PEA понад 25,0 нг/мл;
- негативні маркери MSI, DCC;
- позитивний маркер TS;
- мутації K-RAS, BRAF;
- недостатня радикальність хірургічного втручання;
- наявність декомпенсованої супутньої патології у пацієнтів;
- молодий та старечий вік пацієнтів;
- несприятливі соціальні фактори (відсутність соціальної або психологічної підтримки).

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується дослідити корелятивний зв'язок сукупності даних факторів на прогноз при колоректальному раку.

Література

1. Готько Є.С. Сучасні аспекти хіміотерапії раку товстої кишки / Є.С. Готько // Здоров'я України. – 2009. – № 1/5. – С. 3–4.

2. Kornek G. Консенсус щодо медикаментозного лікування раку товстої кишки / G. Kornek, W. Scheithauer, R. Anghel [et al.] // Медицина світу. – 2008. – Т. 1, № 6. – С. 79–90.
3. Мартынюк В.В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) / В.В. Мартынюк / В кн.: Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004. – С. 151–161.
4. Буценко В.Н. Некоторые вопросы неотложных состояний при опухолях ободочной кишки / В.Н. Буценко, В.П. Семенов, В.Д. Тимофеев [и др.] // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2002. – Т. 11, № 2. – С. 195–197.
5. Онкологія / [Б.Т. Білінський, Н.А.Володько, О.О. Галай та ін.] – К.: Здоров'я, 2004. – 528 с.
6. Онкологія / [Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанський, О.Ю. Попович та ін.] – К.: Медицина, 2013. – 544 с.
7. Рак в Україні, 2012-2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / [З.П. Федоренко, Ю.И. Михайлович, Л.О. Гулак та ін.]; гол. ред. І.Б. Щепотін // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – К., 2014. – № 15. – 124 с.
8. Meyerhardt J.A. Системне лікування колоректального раку / J.A. Meyerhardt, R.J. Mayer [et al.] // Медицина світу. – 2008. – Т. 5, № 1. – С. 476–486.
9. Сковорцов С.В. Опухолевые маркеры в оценке степени распространенности опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта / С.В. Сковорцов, І.М. Храменко, Н.С. Кушлинский // Клин. лаб. диагн. – 1999. – № 9. – С. 26.
10. Шульгіна В.В. Статистичні показники епідеміології колоректального раку серед населення Чернівецької області, України та світу / В.В. Шульгіна, О.І. Іващук, С.Ю. Кравчук [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 145–147.
11. Тюляндин С.А. Практическая онкология: избранные лекции / С.А. Тюляндин, В.М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2004. – 784 с.
12. Числова В.И. Онкология / В.И. Числова, С.Л. Дарьялова. – М.: Гэотар-медиа, 2007. – 372 с.
13. Чу Е. Химиотерапия злокачественных новообразований / Е. Чу, В.Т. де Вита. – М.: Практика, 2008. – 477 с.
14. Щепотін І.Б. Порівняльна характеристика стану ураження злоякісними новоутвореннями міського та сільського населення України / І.Б. Щепотін, З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко // Клин. онкол. – 2011. – № 1. – С. 4–8.
15. Beahrs O.H. Factors in the prognosis of colon and rectal cancer / O.H. Beahrs // Canc. – 1971. – Vol. 28. – P. 213–217.
16. Boyle P. Epidemiology of colorectal cancer / P. Boyle, M.E. Leon // Brit. Med. Bull. – 2002. – Vol. 64. – P. 1–25.
17. Cynamon J. Catheter induced vasospasm in the treatment of acute lower gastrointestinal bleeding / J. Cynamon, E. Atar, A. Steiner [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2003. – Vol. 14, № 2. – P. 211–216.
18. Hadlund C. CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA / C. Hadlund // Cancer. – 1994. – Vol. 70. – P. 487–492.
19. Kornek G. Консенсус по медикаментозному лечению рака толстой кишки / G. Kornek, W. Scheithauer, R. Anghel // Медицина світу. – 2008. – Vol. 1. – P. 79–90.
20. Jean G.W. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer / G.W. Jean, S.R. Shah // Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 742–782.
21. Koch M. Effect of sex and reproductive history on the survival of patients with colorectal cancer / M. Koch, T.A. McPherson, R.D. Egedahl // Chronic. Dis. – 1982. – Vol. 35. – P. 69–72.
22. Laser Y. Extraction of swelling cataract in hypermetropes with glaucoma and shallow anterior chamber with axial length 21mm and less / Y. Laser, E. Leksutkina, B. Krylov, S. Sakhnov [et al.] // Materials XXIII Congress of the ESCRS. Lisbon, 2008. – P. 177.
23. Uedo N. Measurement of carcinoembryonic antigen in colonic effluent as a high-risk marker for colorectal carcinoma / N. Uedo, H. Ishikawa, H. Narahara [et al.] // N. Cancer Detect. Prev. – 2000. – Vol. 24, № 3. – P. 290–294.
24. Regio B. The pathology and prognosis of carcinoma of the rectum in the young / B. Regio, H.J.R. Bussey // Proc. R. Soc. Lond. – 1965. – Vol. 58. – P. 789–790.
25. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4 ed. / Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, D.E. Elsevier Bruns. – New Delhi, 2006. – 2412 p.
26. Wagner A.D. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; 3: CD00539220 / A.D. Wagner, D. Arnold, A.A. Grothey // 20th Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapies. – 2009. – Vol. 11, № 12. – P. 855–856.

Реферат

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Крыжанівська А.Е., Татарин Б.Б.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, прогноз при РОК, генетические маркеры РОК.

В статье обобщены научные данные о факторах прогноза при колоректальном раке. Продемонстрировано корреляция показателей выживаемости в зависимости от стадии заболевания на момент установления диагноза, наличия отдаленных метастазов, поражения лимфатических узлов, степени дифференциации опухоли. Указано на пропорциональную зависимость показателей выживаемости при раке ободочной кишки и уровнем маркеров, таких как: PEA, MSI, DCC, TS. Приведено влияние генетических мутаций K-RAS, BRAF на прогноз.

Summary

PREDICTIVE FACTORS OF COLORECTAL CANCER

Kryzhanivska A.Ye., Tataryn B.B.

Key words: colorectal cancer, prognosis of colorectal cancer, genetic markers of colorectal cancer.

The article summarizes the scientific data on predictive factors of colorectal cancer. Our study demonstrate correlation between the survival rates depending on the stage of the disease at the time of its diagnosis, the presence of distant metastases, involvement of lymphatic nodes, the degree of tumour differentiation. We specified the proportional correlation between survival rates for patients with colorectal cancer and the levels of following markers such as PEA, MSI, DSS, TS. We also described the impact produced by genetics mutations of K-RAS, BRAF on colorectal cancer prognosis.

УДК 616.36-00.3-826-092:616-056.52:612.017

Куринная Е.Г.

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 15 В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

Неалкогольная жировая болезнь печени и ожирение являются наиболее широко распространенными коморбидными состояниями, потенцирующими течение каждой из составляющих нозологических единиц. Основную патогенетическую роль в развитии данных состояний играет синдром инсулинорезистентности, формирующийся в условиях хронического системного воспаления низкой градации. Выявлено повышение концентраций интерлейкина 15 у пациентов НАЖБП, которое достигало максимальных значений у пациентов с сопутствующим ожирением. Выявлены зависимости концентрации данного цитокина от ИМТ и окружности талии.

Ключевые слова: интерлейкин 15, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирением, хроническое системное воспаление низкой градации.

Исследование было проведено в ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины» (Отдел заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта) в рамках НИР «Выявление генетического полиморфизма гена ADIPOR2 и особенностей клинического течения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с кардиоваскулярным риском», № гос. регистрации 0113U001139.

В последние десятилетия наблюдается неуклонное возрастание распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – патологического состояния, характеризующегося наличием жировых включений в гепатоцитах по гистологическим данным или результатам инструментальных исследований при отсутствии иных причин развития стеатоза. В свою очередь, урбанистический образ жизни, а также нерациональное питание способствуют росту заболеваемости ожирением [5].

В основе НАЖБП и ожирения лежат общие патологические процессы, одним из важных этапов которых является формирование синдрома резистентности к инсулину (ИР), что в свою очередь обусловлено хроническим системным воспалением низкой градации [7]. Накопление липидов в белой жировой ткани (БЖТ) стимулирует макрофаги синтезировать фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), что в свою очередь инициирует секрецию хемокинов и активизацию иммунных клеток [14]. Длительная циркуляция провоспалительных цитокинов формирует прочную положительную обратную связь, поддерживает хроническое воспаление в БЖТ у тучных индивидуумов и ингибирует трансдукцию сигнала с рецепторов инсулина, способствуя снижению чувствительности тканей к данному гормону [12].

Несмотря на множество исследований, посвященных изучению данной проблемы, молекулярные механизмы взаимосвязи представленных патологических состояний полностью не раскрыты, а более детальное понимание процессов персистенции хронического системного воспаления позволит прогнозировать течение, предотвращать развитие и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени при сопутствующем ожирении.

Интерлейкин 15 (IL-15) – цитокин, секретируемый различными типами клеток, обладаю-

щий широким спектром биологических функций, что было продемонстрировано в исследованиях *in vivo*: повышение чувствительности тканей к инсулину, угнетение липогенеза, потенцирование окисления жирных кислот, предотвращение избыточного развития жировой ткани и развития ожирения, и т.д.

IL-15, синтезируемый макрофагами, участвует в процессах формирования, персистенции и активации клеток натуральных киллеров (NK) и Т-клеток эффекторной памяти CD8⁺ [13]. Кроме того, IL-15 индуцирует липолитическую активность в БЖТ, тем самым уменьшая депонирование липидов [1,2], что, совместно с повышением уровня экспрессии IL-15 скелетной мускулатурой в результате физических упражнений, позволило предположить, что IL-15 может препятствовать развитию ожирения и формированию жировой дистрофии печени [10]. Однако результаты других исследований показали повышение экспрессии IL-15 и его сывороточной концентрации при ожирении и неалкогольной жировой болезни печени [6].

Учитывая наличие противоречивых данных о роли IL-15 в развитии хронического системного воспаления низкой градации, и, в частности, роль IL-15 в развитии НАЖБП и ожирения представляет собой несомненный интерес.

Цель работы

Оценка концентрации IL-15 у пациентов НАЖБП с сопутствующим ожирением.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 81 больной НАЖБП (48 мужчин и 52 женщин): 47 пациентов с сопутствующим ожирением, и 53 - с нормальным весом. Возраст пациентов колебался в пределах от 29 до 54 лет и в среднем 48,62±9,87 лет. Все больные находились на лечении в ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины».

Группу контроля составили 18 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Исследование одобрено местным комитетом по биоэтике и проведено в соответствии с принципами, обозначенными в Хельсинкской декларации. У всех пациентов исключены другие причины формирования жировой дистрофии печени - злоупотребление алкоголем (употребление для мужчин более 50 г этанола в неделю, для женщин - менее 30 г этанола в неделю в течение последнего года); инфицирования HBV-, HCV-, HDV-вирусами наличие аутоиммунного или лекарственного гепатита, болезни Коновалова-Вильсона, идиопатического гемохроматоза и врожденной недостаточности α 1-антитрипсина. В исследование также не включали пациентов с тяжелыми стадиями фиброза печени и циррозом, больных с декомпенсацией сахарного диабета и нуждающихся в инсулинотерапии. Верификацию НАЖХП проводили на основании ультразвукового исследования органов брюшной полости, а также клинико-инструментальных данных. Диагноз ожирения устанавливали согласно классификации Международной группы по ожирению ВОЗ (1997) по расчетному показателю индекса массы тела (ИМТ). Тип анатомического распределения жира оценивали по антропометрическим показателям - окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и их соотношение (ОТ / ОБ). Перед началом исследования все пациенты подписали информированное согласие.

Концентрации общего холестерина (ХС) и его фракций - ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов определяли ферментативным методом на биохимическом анализаторе "Humalyzer" (№2106-1709, Германия) с использованием набора реактивов ("Human", Германия). ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по стандартной формуле (Friedewald WT). Концентрацию ХС в сос-

таве липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по соотношению ТГ / 2,22.

Концентрацию интерлейкина 15 оценивали с помощью набора реагентов RayBioHuman IL-15 ELISAKit.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программного обеспечения SPSS V 11.0. Все количественные данные представлены в виде дескриптивных характеристик: среднего, стандартного отклонения.

Для определения взаимосвязи между зависимыми и независимыми переменными использовали анализ линейной регрессии и коэффициент корреляции Пирсона. Статистическую значимость между средними групп оценивали по t-критерию Стьюдента для нечетных выборок; различия рассматривались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Основные антропометрические характеристики обследованных больных НАЖХП приведены в табл.

При анализе результатов обследования групп пациентов были получены статистически достоверные изменения массы тела и характера распределения жировой ткани. Показатель соотношения ОТ/ОБ, отражающий абдоминальный тип ожирения, превышал значение 1,0 у всех больных НАЖБП, принимал максимальные значения в группе пациентов с сопутствующим ожирением, и достоверно превышал соответствующий показатель у практически здоровых добровольцев. Полученные данные подтверждают результаты других исследований, в которых было показано, что распространенность НАЖБП возрастает по мере повышения ИМТ, а наличие ожирения и абдоминальный тип распределения жировой ткани способствуют формированию НАЖБП.

Таблица
Основные антропометрические характеристики обследованных больных

Показатель	Больные НАЖБП и ожирением (N=47)	Больные НАЖБП (N=53)	Группа контроля (N=18)
ИМТ, кг/м ²	34,18±0,68**	26,08±1,12***	23,81±0,76***
ОТ, см	114,02±3,69**	97,59±5,62***	84,32±3,08***
ОБ, см	109,24±4,18**	97,52±1,39***	97,51±2,69
ОТ/ОБ, усл. ед.	1,03±0,11*	1,02±0,22	0,87±0,13

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,05$ при сравнении с больными НАЖБП и нормальной массой тела;

*** - $p < 0,05$ при сравнении с больными НАЖБП и сопутствующим ожирением.

Анализ основных биохимических показателей обследованных больных показал, что достоверных различий в функциональных пробах печени не наблюдалось. При сравнении показателей углеводного обмена, было установлено, что гликемия у пациентов с НАЖБП возросла по сравнению с группой контроля. У больных НАЖБП с сопутствующим ожирением гликемия натощак составляла (5,78±0,11) ммоль/л и достоверно превышала данный показатель пациентов НАЖБП с нормальной массой тела -

(5,21±0,11) ммоль/л, $p < 0,05$. При этом средняя концентрация глюкозы в сыворотке крови больных НАЖБП и нормальной массой тела была статистически достоверно выше таковой группы контроля ((4,71±0,11) ммоль/л против (5,21±0,11) ммоль/л, $p < 0,05$). На фоне повышения гликемии у пациентов НАЖБП вне зависимости от наличия ожирения наблюдалось повышение концентраций инсулина. Так, у больных НАЖБП были выявлены максимальные уровни инсулина, которые составляли

(13,41±2,11) мкЕд/мл и статистически достоверно превышали данный показатель больных НАЖБП без ожирения – (9,74±1,21) мкЕд/мл, $p < 0,05$.

У больных НАЖБП также наблюдались и изменения липидного спектра, демонстрирующие формирование проатерогенного профиля у больных НАЖБП.

Полученные изменения свидетельствуют о развитии нарушений углеводного и липидного обменов у пациентов с НАЖБП, подтверждая участие ИР в развитии НАЖБП.

Показано, что минимальные концентрации IL-15 наблюдались в контрольной группе, и составляли 1,79[1,65; 1,88] пг/мл (рис. 1).

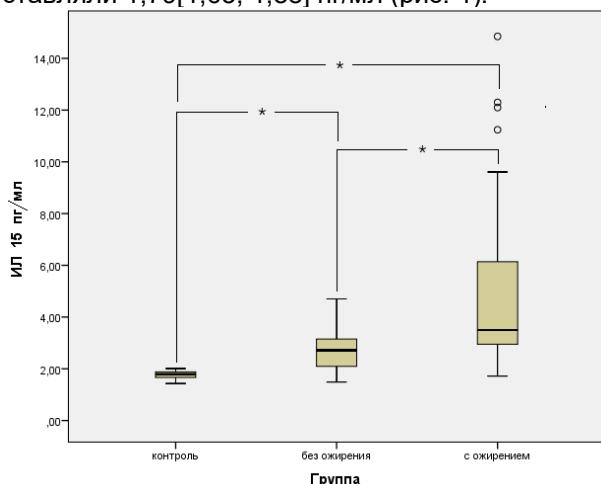


Рис. 1. Концентрации IL-15 у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением, у больных НАЖБП и нормальной массой тела, а также у практически здоровых добровольцев. * - $p < 0,05$, при сравнении между группами различия статистически достоверны.

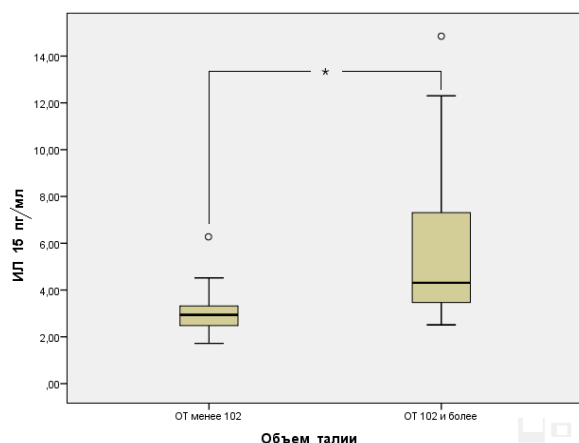


Рис. 2. Концентрации IL-15 у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением в зависимости от ОТ. * - $p < 0,05$, при сравнении между группами различия статистически достоверны.

При сравнении групп было выявлено, что максимальные концентрации данного цитокина наблюдались у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением и составляли 3,50 [2,94;

6,21] пг/мл и достоверно превышали данный показатель группы больных НАЖБП при нормальной массе тела, $p < 0,05$. Содержание в сыворотке крови IL-15 у больных НАЖБП без сопутствующего ожирения составляла 2,71 [2,09; 3,15] пг/мл и также достоверно превышала его среднюю концентрацию в группе здоровых добровольцев, $p < 0,05$.

Интересные результаты были получены при разделении пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением на две группы в зависимости от окружности талии (рис. 2).

В группе больных с НАЖБП и сопутствующим ожирением, у которых ОТ превышал 102 см, концентрация IL-15 составляла 2,94 [2,38; 3,32] пг/мл и достоверно превышала его содержание в сыворотке крови у больных НАЖБП и ожирением, у которых ОТ не достигала 102 см, у которых средний уровень IL-15 составлял 4,31[3,43;7,32] пг/мл. При этом сравнение последней группы с когортой больных НАЖБП и нормальной массой тела не выявило достоверных различий в уровнях IL-15, $p > 0,05$.

При анализе корреляционных связей обнаружена статистически достоверная сильная положительная связь между содержанием IL-15 и ИМТ: коэффициент корреляции составил 0,71, $p < 0,05$. Также уровень IL-15 в сыворотке крови напрямую коррелировал с окружностью талии: коэффициент корреляции составил 0,70, $p < 0,05$.

Таким образом, важное значение в развитии синдрома ИР имеет не только формирование избыточной массы тела или ожирения, а тип распределения жировой ткани. Полученные данные не подтверждают факт наличия эндокринной оси реализации эффектов IL-15, то есть то, что синтез данного цитокина миоцитами инициирует физическая активность, и то, что IL-15 обладает протективными свойствами относительно развития осложнений метаболического синдрома, а говорит скорее об аутокринно-паракринной регуляции IL-15 в жировой ткани. Полученные данные совпадают с результатами исследования, проведенного Lacraz G. [8] о том, что цитокин IL-15 обладает провоспалительными свойствами, что можно объяснить ингибирующим эффектом относительно адаптивного термогенеза в жировой ткани. У животных с генетически детерминированным дефицитом IL-15 при питании с избытком жиров наблюдается повышенный термогенный потенциал адипоцитов бурой жировой ткани, что коррелирует с резистентностью к увеличению веса и потери чувствительности к инсулину при нерациональном питании. Кроме того, у животных с подобными генетическими особенностями наблюдаются менее интенсивные манифестации метаболического синдрома, таких как жировая дистрофия печени [4] и дислипидемия. А животные с генетически детерминированным дефицитом IL-15Rα обладают резистентностью к развитию

ожирения [9].

Это дает основания предположить, что положительный эффект физических упражнений опосредован другими факторами, такими как иризин или метеорино-подобным гормоном, которые также секретируются мышечной тканью и способствуют снижению резистентности к инсулину [3,11].

Выводы

Неалкогольная жировая болезнь печени и ожирение – патологические состояния, в основе которых лежит формирование синдрома инсулинорезистентности. Концентрации IL-15 возрастают у больных НАЖБП и коррелируют с показателями окружности талии и индекса массы тела. Вероятно, можно предположить роль IL-15 в развитии и поддержании хронического системного воспаления низкой градации.

Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением влияния IL-15 на инициацию и прогрессирование стеатоза печени.

Литература

1. Ajuwon K.M. Direct regulation of lipolysis by interleukin-15 in primary pig adipocytes / K.M. Ajuwon, M.E. Spurlock // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2004. - Vol. 287. - P. R608-611.
2. Barra N.G. Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes / N.G. Barra, S. Reid, R. MacKenzie [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. - 2010. - Vol. 18. - P. 1601-1607.
3. Bostrom P. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / P. Bostrom, J.

- Wu, M.P. Jedrychowski [et al.] // *Nature*. - 2012. - Vol. 481. - P. 463-468.
4. Cepero-Donates Y. Interleukin-15-mediated inflammation promotes non-alcoholic fatty liver disease / Y. Cepero-Donates, G. Lacraz, F. Ghobadi [et al.] // *Cytokine*. - 2016. - Vol. 82. - P. 102-111.
5. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants / N.R.F. Collaboration // *Lancet*. - 2016. - Vol. 387. - P. 1377-1396.
6. Dozio E. Interleukin-15 and soluble interleukin-15 receptor alpha in coronary artery disease patients: association with epicardial fat and indices of adipose tissue distribution / E. Dozio, A.E. Malavazos, E. Vianello [et al.] // *PLoS One*. - 2014. - Vol. 9. - P. e90960.
7. Johnson A.R. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity / A.R. Johnson, J.J. Milner, L. Makowski // *Immunol. Rev.* - 2012. - Vol. 249. - P. 218-238.
8. Lacraz G. Deficiency of Interleukin-15 Confers Resistance to Obesity by Diminishing Inflammation and Enhancing the Thermogenic Function of Adipose Tissues / G. Lacraz, V. Rakotoarivelo, S.M. Labbe [et al.] // *PLoS One*. - 2016. - Vol. 11. - P. e0162995.
9. Loro E. IL-15/alpha is a determinant of muscle fuel utilization, and its loss protects against obesity / E. Loro, E.L. Seifert, C. Moffat [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2015. - Vol. 309. - P. 835-844.
10. Nielsen A.R. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15 / A.R. Nielsen, B.K. Pedersen // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* - 2007. - Vol. 32. - P. 833-839.
11. Rao R.R. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis / R.R. Rao, J.Z. Long, J.P. White [et al.] // *Cell*. - 2014. - Vol. 157. - P. 1279-1291.
12. Rui L. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2 / L. Rui, M. Yuan, D. Frantz [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2002. - Vol. 277. - P. 42394-42398.
13. Waldmann T. A. The biology of IL-15: implications for cancer therapy and the treatment of autoimmune disorders / T.A. Waldmann // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* - 2013. - Vol. 16. - P. S28-30.
14. Weisberg S. P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 112. - P. 1796-1808.

Реферат

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ 15 У ПАТОГЕНЕЗІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Курінна О.Г.

Ключові слова: інтерлейкін 15, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, хронічне системне запалення низької градції

Неалкогольна жирова хвороба печінки і ожиріння є найбільш широко розповсюдженими коморбідними станами, що підсилюють перебіг кожної зі складових нозологічних одиниць. Основну патогенетичну роль у розвитку даних захворювань відіграє синдром інсулінорезистентності, що формується в умовах хронічного системного запалення низької градції. Виявлено підвищення концентрацій інтерлейкіна 15 у пацієнтів НАЖБП, яке досягало максимальних значень у пацієнтів з супутнім ожирінням. Вміст даного цитокіну корелював з ІМТ та окружністю талії.

Summary

INTERLEUKIN 15 IN PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH OBESITY

Kurinna A.G.

Key words: interleukin 15, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, low-grade chronic systemic inflammation.

Non-alcoholic fatty liver disease and obesity are the most prevalent co morbid conditions that enhance the course of each other. The major pathogenic role in the development of these diseases belongs to insulin resistance syndrome that occurs in conditions of low-grade chronic systemic inflammation. Increased concentrations of interleukin 15 were observed in patients with non-alcoholic fatty liver disease, which reached maximum values in patients with concomitant obesity. The content of this cytokine correlated with BMI and waist circumference.

УДК 616.3+616.022.7+616-092.18

Кушніренко І.В.

ВИЗНАЧЕННЯ СЕЗОННОГО ФАКТОРУ У ВИЯВЛЕННІ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ ТА У ЗДАТНОСТІ БУКАЛЬНИХ ЕПІТЕЛІОЦИТІВ ДО АДГЕЗІЇ *CANDIDA ALBICANS* У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро

Важливість ролі епітеліоцитів у механізмах взаємодії із *Candida albicans* не підлягає сумніву, а сезонний фактор у перебігу інфекції, пов'язаної із цим патогеном, до сьогодні не визначений. Мета завдання – вивчити сезонну залежність частоти виявлення різних ступенів масивності обсіменіння *Candida albicans* орофарингеальної зони у взаємозв'язку із показниками здатності букальних епітеліоцитів хворих до адгезії *Candida albicans*. Оцінку ступеня обсіменіння проведено у 634 хворих із гастроентерологічною патологією, обстежених з 2009 по 2012 р.р. Здатність букальних епітеліоцитів до адгезії референтного штаму *Candida albicans* вивчено на епітеліальних клітинах 66 хворих із кандидозом верхнього відділу травного тракту. Результатами показано, що восени спостерігався максимальний середній ступінь масивності обсіменіння *Candida albicans* орофарингеальної зони, який був у 1,4, 1,2 та 1,2 разу вищим порівняно із літом, зимою та весною ($p=0,0008$), ($p=0,008$) та ($p=0,036$), відповідно. Шанси виявлення орофарингеального кандидозу восени у 2,3 разу, а I-III ступенів обсіменіння *Candida albicans* – у 1,8 разу вищі, порівняно із хворими без росту грибів [95% ДІ 1,25–4,13] та [95% ДІ 1,05–3,10], відповідно. У хворих із кандидозом верхнього відділу травного тракту визначено превалювання високого рівня здатності клітин епітелію до адгезії *Candida albicans* – у 66,7% ($n=44$) випадків, а також високі шанси виявлення максимального рівня у осінній період року – 4,4 [95% СІ 1,1–17,0]. Таким чином, підтверджено наявність сезонного фактору у перебігу орофарингеального кандидозу з підвищенням частоти його виявлення восени, а підґрунтям для цього явища є уперше виявлена сезонна варіабельність підвищення здатності букальних епітеліоцитів до адгезії *Candida albicans*, самостійність або опосередкованість якого як патогенетичного фактору потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: орофарингеальний кандидоз, букальні епітеліоцити, адгезія, сезонність.

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 0109U008882.

Вступ

Механізм міжклітинної взаємодії *Candida albicans* – епітеліоцит, який є складним і багатофакторним процесом, на сьогодні дуже активно вивчається. Увага дослідників зосереджена як на адгезивних властивостях грибів, які забезпечуються низкою специфічних молекул адгезії – адгезинів, так і на механізмах епітеліальних клітин, що здатні посилювати або здійснювати спротив адгезії. Саме розпізнавання епітеліальними клітинами антигенів *Candida albicans* шляхом експресії патерн-розпізнавальних рецепторів (PRRs) запускає каскад реакцій імунологічної відповіді хазяїна на мікроорганізм, а характер імунної відповіді залежить від можливості епітеліальної клітини розпізнавати патогенність *Candida*. Така здатність «розпізнавання» є ключовим захисним механізмом, здатним попередити розвиток інфекційного захворювання. На сьогодні відомо, що і дріжджові, і гіфальні форми *Candida albicans* активують нуклеарний фактор каппа β (NF κ B) у епітеліальних клітинах, який не призводить до цитокінової відповіді, а лише гіфальні форми гриба, що індукують фосфорилування мітоген-активуючої протеїнкінази (MAPK), здатні ініціювати продукцію цитокінів таких як IL-6, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF) тощо, але у поєднанні з активацією NF κ B-залежного шляху [1, 2]. Одним з питань, яке привертає увагу на сьогодні, є

умови, за яких відбувається надмірний ріст дріжджової форми *Candida albicans*, зокрема на слизовій оболонці верхнього відділу травного тракту. Зрозумілим є те, що проблеми надмірного росту та колонізації полягають не лише у адгезивних властивостях грибів, а і у здатності епітеліоцитів адгезувати на собі мікроорганізми на тлі того, що дріжджові форми грибів нездатні у повній мірі активувати цитокінову відповідь. Іншим явищем, яке привернуло нашу увагу, є сезонність інфекційних процесів, серед яких не тільки ті, що передаються повітряно-крапельним шляхом, а і внутрішньо-лікарняні, ендогенні інфекції [3,4]. Деякі автори розвиток цього явища пов'язують із реалізацією патогенного потенціалу мікроорганізму за наявності сприятливих клімато-географічних умов [5], інші – із коливаннями у системі імунного забезпечення людини, які залежать від рівня активності та продукції гормонів мелатоніну, тіротропіну у різні пори року, що підтверджується численними лабораторними та клінічними дослідженнями [6,7,8,9]. Щодо сезонності кандидної інфекції, то досліджень присвячених їй вкрай мало і результати їх суперечливі [10,11,12,13], але вони змушують нас звернути увагу на можливість сезонності і у частоті виявлення кандидозу верхнього відділу травного тракту, зокрема орофарингеального. Зважаючи на самостійність ролі епітеліоцитів у формуванні імунної відповіді при контакті із грибами, нами також вирішено проаналізувати можливість се-

зонних змін у здатності букальних епітеліоцитів адгезувати на собі *Candida albicans*.

Мета дослідження

Вивчити сезонну залежність частоти виявлення різних ступенів масивності обсіменіння (СМО) *Candida albicans* орофарингеальної зони та показників здатності букальних епітеліоцитів (БЕ) хворих до адгезії *Candida albicans* різні пори року: зима, весна, літо та осінь.

Об'єкт і методи дослідження

Оцінку СМО грибами *Candida albicans* у зішкрібку з язика проведено у 634 хворих гастроентерологічного профілю у період із 2009 по 2012 р.р., які знаходилися на лікуванні у відділі захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Аналіз концентрації грибів проводили за наступною градацією: I СМО – кількість колоній на чашці Петрі доходила до 25 колоній, що відповідає фізіологічній нормі; II СМО – від 25 до 100; III СМО – більше 100 колоній, і IV СМО, тобто орофарингеальний кандидоз (ОФК) – більше 300 (на чашці спостерігається ріст колоній, що зливаються). Для вивчення здатності БЕ до адгезії референтного штаму *Candida albicans* (ATCC 10231=CCM 885–653=IMI 973, родослів'я штаму ГІСК, 1985=ССМ, 1980) епітеліоцити узяті у 66 хворих гастроентерологічного профілю із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. Оцінку адгезії здійснювали за стандартною методикою, використовуючи такі показники: 1) середній показник адгезії мікроорганізмів референтного штаму на букальному епітеліоциті (СПАБЕ) – середня кількість мікробів, що прикріпилася до 1 епітеліоциту при підрахунку не менш як 25 епітеліоцитів; 2) коефіцієнт участі букальних епітеліоцитів у адгезивному процесі (КБЕ) – відсоток епітеліоцитів, що мають на своїй поверхні адгезовані мікроби; 3) індекс адгезивності мікроорганізму референтного штаму до букальних епітеліоцитів (ІАМБЕ) – середня кількість мікробних клітин на одному епітеліоциті,

що бере участь у адгезивному процесі, та обчислювали за формулою:

$$\text{ІАМБЕ} = \text{СПАБЕ} \cdot 100/\text{КБЕ}.$$

Здатність епітеліоцитів до адгезування *Candida albicans* оцінювали як відсутню при ІАМБЕ < 1,74, низький рівень – від 1,76 – 2,5, середній рівень від 2,51 – 4,0, та високий рівень – при ІАМБЕ вище за 4,0 [14]. Статистична обробка даних здійснювалася з використанням програм Microsoft Office Excel 2010 та ліцензійної версії Statistica 12 із застосуванням методів варіаційної статистики. Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стюдента, F-критерію) за нормального розподілу даних ознак. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіто-Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Мана-Уїтні). Оцінка вірогідності відмінностей якісних ознак у групах проводили із використанням критерію χ^2 . Статистична значимість різниці оцінювалася на рівні, не нижчому 95,0 % (ризик помилки $p < 0,05$). Для прогностичної оцінки застосовували ROC-аналіз із оцінкою чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень.

Результати дослідження та їх обговорення

Надання кількісної оцінки ступеню росту *Candida albicans* у зішкрібку з язика обстежених хворих показало, що у більше половини обстежених пацієнтів виявляли незначний та помірний ріст грибів, що відповідало I–II СМО – 51,25% ($n=327$), відсутність росту визначили у чверті випадків – 25,08% ($n=160$), а значний ріст, тобто ОФК, виявили у 23,67% обстежених осіб ($n=151$). У цілому середні значення СМО хворих, обстежених взимку (грудень, січень, лютий), навесні (березень, квітень, травень), влітку (червень, липень, серпень) та восени (вересень, жовтень, листопад) представлені на рис. 1.

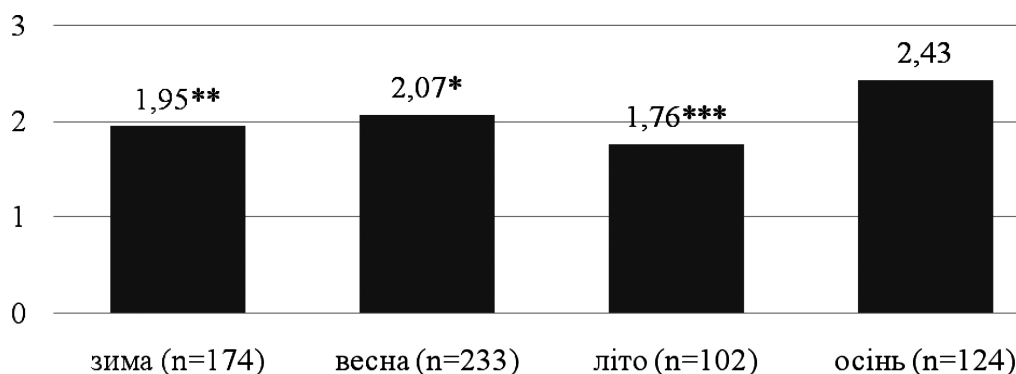


Рис. 1. Середній СМО грибами *Candida albicans* орофарингеальної зони хворих, обстежених у різні пори року ($M \pm m$).

Примітка: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достовірність різниці показників порівняно із осіннім періодом за t-критерієм Стюдента.

Як видно з наведених даних, в осінній період року спостерігався максимальний середній показник СМО грибами *Candida albicans*, який був у 1,4 разу вищим, порівняно із літнім періодом ($p=0,0008$), у 1,2 разу – із зимовим ($p=0,008$), та у 1,2 разу – із весняним ($p=0,036$). Більш детальний аналіз розподілу різних СМО у пори року представлений на рис. 2, з якого видно, що динаміка виявлення ОФК змінювалася залежно від сезону з максимальною частотою восени 29,8% ($n=37$), що на 10,3% вище, порівняно із зимовими місяцями ($p<0,05$). Подібним чином в осінній

період виявляли з максимальною частотою і III СМО – 28,2% ($n=35$). Відсутність росту *Candida albicans* у зішкрібку з язика була характерною для зимового періоду та реєструвалася у близько третини обстежених пацієнтів ($n=53$), а навесні виявлялася у близько п'ятої частини обстежених – 26,6% ($n=62$). Обидва показники достовірно перевищували такі дані осінніх місяців у 1,9 та у 1,6 разу ($p<0,01$) та ($p<0,05$), відповідно.

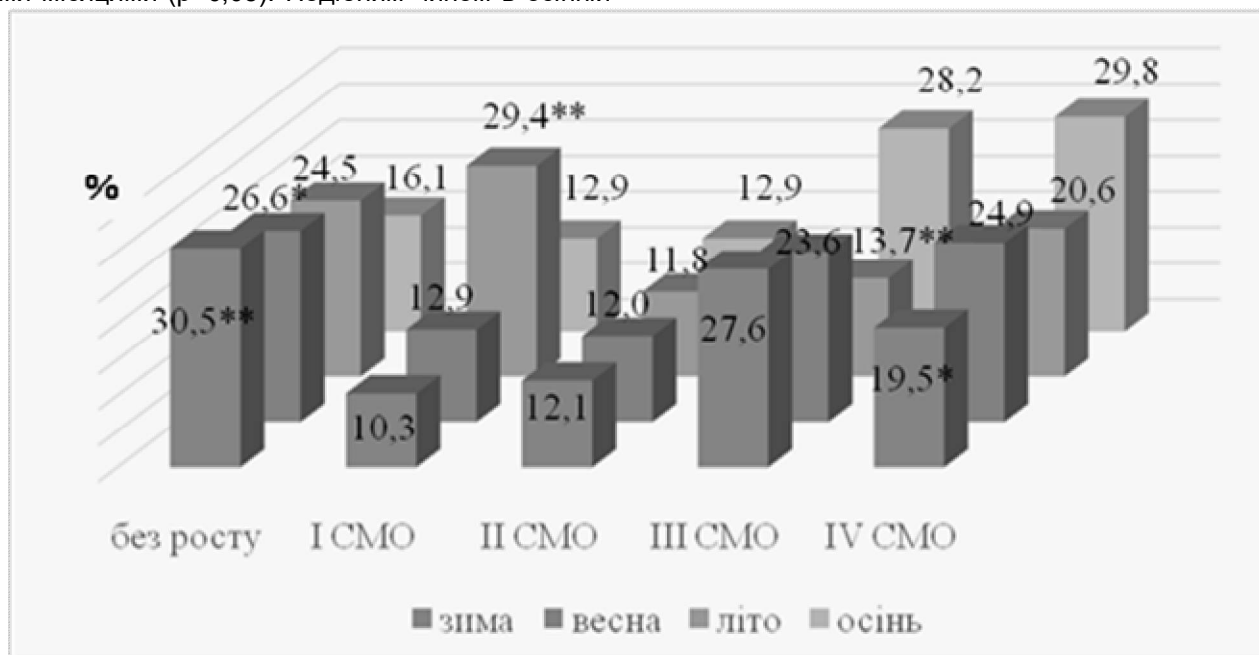


Рис. 2. Частота виявлення різних СМО *Candida albicans* при мікробіологічному дослідженні зішкрібку з язика у різних пори року у хворих гастроентерологічного профілю.

Примітка: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ – достовірність різниці між відповідними показниками, порівняно з осінню за критерієм χ^2 .

Прогностична оцінка вірогідності виявлення ОФК у різних пори року у порівнянні з групою пацієнтів без виявлення грибів на слизовій обо-

лонці за оцінкою відношення шансів наведена на рис. 3.

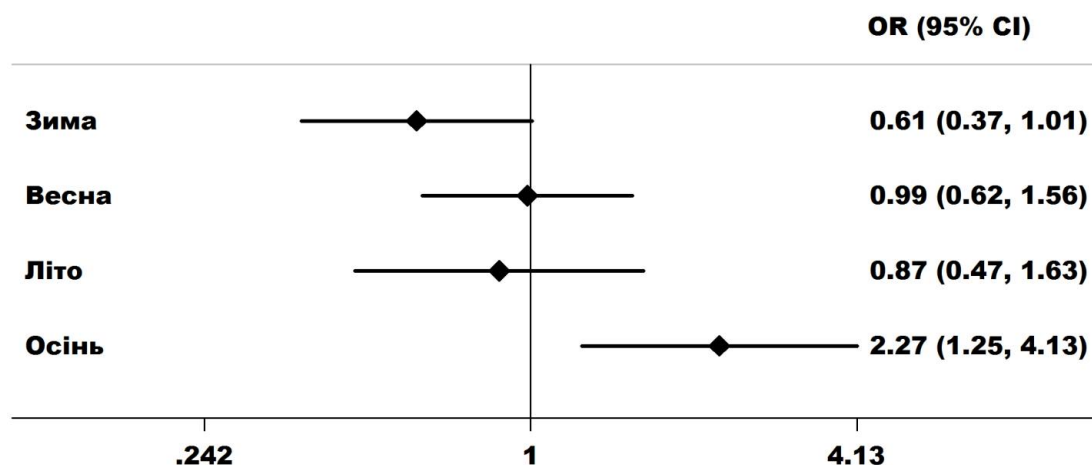


Рис. 3. Прогностична оцінка вірогідності виявлення ОФК у різних пори року у порівнянні з пацієнтами без росту грибів (за оцінкою відношення шансів).

За оцінкою відношення шансів (ВШ) як шанси виявлення ОФК у хворих гастроентерологічного профілю восени у 2,3 разу вищі, ніж відсутність росту *Candida albicans* [95% довірчий інтервал (ДІ) 1,25–4,13], так і шанси виявлення I-III СМО грибами ротової порожнини у цей період року також збільшуються у 1,8 разу [95% ДІ 1,05–3,10], порівняно із групою хворих без росту грибів.

Аналіз здатності БЕ до адгезії *Candida albicans* за показником СПАБЕ, що відображує середню кількість мікроорганізмів на одному епітеліоциті у хворих із кандидозом верхнього від-

ділу травного тракту, виявив у переважної більшості випадків підвищення цього показника: 3 ступінь у 50,0% (n=33) і у 15,2% (n=10) – 4 ступінь СПАБЕ. Вивчення здатності БЕ до адгезії референтного штаму *Candida albicans* залежно від пори року виявило цікаві результати, згідно яких в ізольованих умовах при проведенні дослідження *in vitro* ця властивість епітеліоцитів також має сезонну варіабельність. Так, показник СПАБЕ восени має тенденцію до збільшення із домінуванням 3 і 4 ступенів, що свідчить про здатність БЕ адгезувати на собі більшу кількість грибів *Candida albicans* о цій порі року (рис. 4).

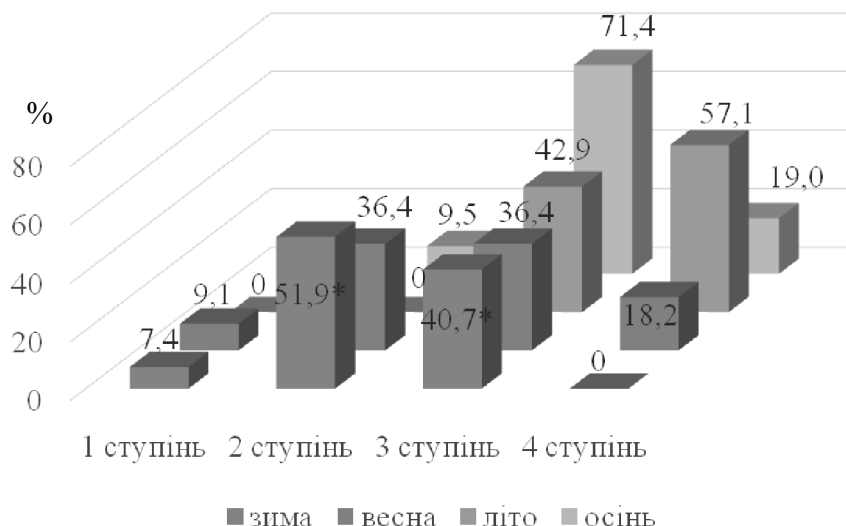


Рис. 4. Частота виявлення різних ступенів СПАБЕ залежно від пори року.

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірність різниці між відповідними показниками, порівняно із осінню за F-ехаст критерієм.

Як видно з наведених даних, якщо взимку виявляли переважно 2 ступінь СПАБЕ – у 51,9% випадків (n=14), що у 5,5 разу вище, порівняно із осінніми місяцями ($F < 0,05$), то восени домінував 3 ступінь, частота якого у 1,7 разу вище, порівняно із зимовим періодом ($F < 0,05$). Статистичний аналіз за розрахунком відносного ризику показав, що ризик виявити 3 та 4 ступінь СПАБЕ восени у 1,7 разу більші, порівняно з іншими се-

зонами [95%, ДІ 1,2–2,3].

Кількість епітеліальних клітин, задіяних у процесі адгезії, за показником КБЕ підвищена у більшості обстежених хворих майже в усі пори року. Особливістю сезонних його варіацій є найнижчі значення у весняний період, але які набули достовірності лише у порівнянні із зимою ($F < 0,05$) (рис. 5).

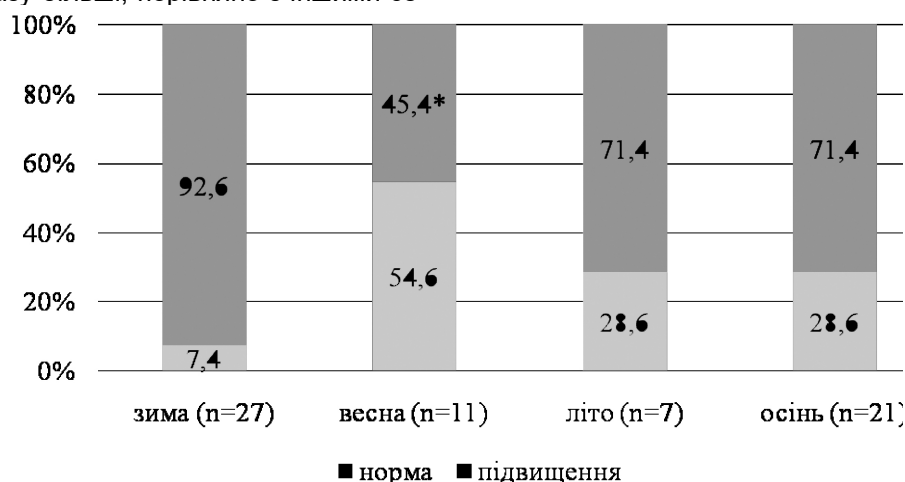


Рис. 5. Характеристика задіяних у процесі адгезії грибів *Candida albicans* БЕ за показником КБЕ залежно від пори року.

Примітка: * – $F < 0,05$ – достовірність різниці порівняно із зимою.

У цілому, розрахунок інтегрального показника здатності БЕ до адгезії *Candida albicans* ІАМБЕ, який визначається за співвідношенням середньої кількості адгезованих мікроорганізмів на одному епітеліоциті до загальної кількості тих, що задіяні у цьому процесі, у хворих із кандидозом верхнього відділу травного тракту показав високий рівень здатності до адгезії у 66,7% пацієнтів (n=44), середній – у близько п'ятої частини хворих 19,7% (n=13). Розподіл значень ІАМБЕ

залежно від пори року також продемонстрував сезонну варіабельність із підвищенням частоти встановлення високих його значень восени (рис. 6). Так, згідно отриманих даних, частота виявлення високого рівня здатності БЕ до адгезії *Candida albicans* восени у 1,4 разу більша, порівняно із зимовим періодом ($F < 0,05$), та у 2,2 і 3,4 разу порівняно із весною та літом ($F > 0,05$) і ($F > 0,05$), відповідно.

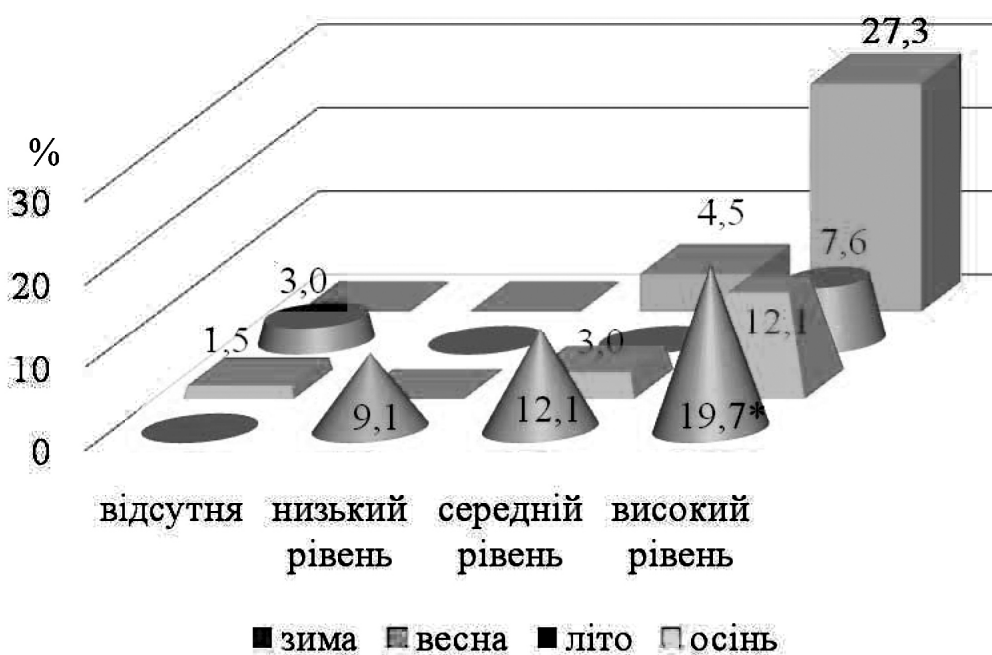


Рис. 6. Характеристика здатності БЕ хворих із ОФК до адгезії *Candida albicans* залежно від пори року за ІАМБЕ.

Примітка: * – $F < 0,05$ – достовірність різниці порівняно із осінню.

У цілому шанси виявлення максимального рівня ІАМБЕ в осінній період року у обстежених хворих дуже високі – ВШ 4,4 [95% ДІ 1,1–17,0], що свідчить про наявність сезонних коливань здатності епітеліоцитів ротової порожнини хворих на кандидоз верхнього відділу травного тракту до адгезії *Candida albicans*.

Отже, результати проведеного дослідження демонструють наявність сезонного фактору у перебігу ОФК з підвищенням частоти його виявлення в осінній період року. Підґрунтям для цього явища є уперше виявлена сезонна варіабельність підвищення здатності букальних епітеліоцитів до адгезії *Candida albicans*, визначена за високим рівнем ІАМБЕ восени.

Висновки

1. Встановлено сезонну варіабельність у виявленні ОФК у хворих гастроентерологічного профілю із максимальним значенням середнього показника масивності обсіменіння орофарингеальної зони грибами *Candida albicans* у осінній період року, який у 1,4 разу, 1,2 та 1,2 разу вищий, порівняно із літнім, зимовим та весняним періодами ($p=0,008$), ($p=0,008$) та ($p=0,036$), відповідно.

2. Восени збільшуються шанси виявлення як росту грибів I-III СМО – ВШ 1,8 [95% ДІ 1,05–3,10], так і ОФК, тобто ІVСМО – ВШ 2,3 [95% ДІ 1,25–4,13], порівняно із особами без росту грибів.

3. Здатність букальних епітеліоцитів до адгезії референтного штаму *Candida albicans* характеризується максимальними значеннями за показником ІАМБЕ у осінній період року та високими шансами виявлення максимального його рівня о цій порі – ВШ 4,4 [95% ДІ 1,1–17,0].

4. Сезонність ОФК зумовлена сезонною варіабельністю здатності клітин букального епітелію до адгезії *Candida albicans*, самостійність або опосередкованість якого як патогенетичного фактору потребує подальшого вивчення.

Перспективи подальших досліджень

Полягатимуть у визначенні або самостійності цього фактору для епітеліоцитів, або опосередкованості його сезонними змінами показників клітинної та гуморальної ланок систем вродженого та адаптивного імунітету.

Література

1. Williams D.W. Interactions of *Candida albicans* with host epithelial surfaces / D.W. Williams, R. P. C. Jordan, X.-Q. Wei [et al.] //

- Journal of oral Microbiology. – 2013. – Vol. 5. – 22434, doi: 10.3402/jom.v5i0.22434.
2. Tang S.X. Epithelial discrimination of commensal and pathogenic *Candida albicans* / S.X. Tang, D.L. Moyes, J.R. Richardson [et al.] // Oral Diseases. – 2016. – Vol. 22, Suppl. 1. – pp. 114–119, doi: 10.1111/odi.12395.
3. Воробьева О.Н. Анализ распространенности, структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей внутрибольничных инфекций / О.Н. Воробьева, Л.И. Денисенко, Н.М. Жилина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 3, вып. 1. – С. 72–76.
4. Афанасенкова Т.Е. Взаимосвязь обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* больных хроническим гастритом с сезонами года / Т.Е. Афанасенкова, П.А. Ильющенков, С.И. Ливинская // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2011. – № 1 – С. 4–7.
5. Яковлев А.А. О возможных механизмах формирования цикличности и сезонности в эпидемическом процессе / А.А. Яковлев // Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. – 2012. – № 4. – С. 58–62.
6. Paynter S. Seasonal immune modulation in humans: Observed patterns and potential environmental drivers / S. Paynter, R. S. Ware, P. D. Sly [et al.] // Journal of Infection. – 2015. – № 70. – P. 1–10.
7. Carrillo-Vico A. Melatonin: Buffering the Immune System / A. Carrillo-Vico, P.J. Lardone, N. Álvarez-Sánchez [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14(4). – P. 8638–8683.
8. Weil Z. M. Neuroendocrine control of photoperiodic changes in immune function / Z. M. Weil, J.C. Borniger, Y. M. Cisse [et al.] // Front. Neuroendocrinol. – 2015. – Vol. 37. – P. 108–118, doi:10.1016/j.yfrne.2014.10.001.
9. Fares A. Factors Influencing the Seasonal Patterns of Infectious Diseases / A. Fares // Int. J. Prev. Med. – 2013. – Vol. 4 (2). – P. 128–132.
10. Haldas H. To determine of the prevalence of Bacterial Vaginosis, *Candida sp*, mixed infections (Bacterial Vaginosis + *Candida sp*), *Trichomonas Vaginalis*, *Actinomyces sp* in Turkish women from Ankara, Turkey / H. Haldas, R. Bayrak, S. Yenidunya // Ginekol. Pol. – 2012. – Vol. 83 (10). – P. 744–748.
11. Chaudhury A. Diarrhoea associated with *Candida spp.*: incidence and seasonal variation / A. Chaudhury, G. Nath, B. Shukla [et al.] // J. Diarrhoeal Dis. Res. – 1996. – Vol. 14 (2). – P. 110–112.
12. Joković B. Seasonal distribution of intestinal fungal infection by the genus *Candida* / B. Joković, S. Radulović, N. Srdić [et al.] // Vojnosanit Pregl. – 1990. – Vol. 47 (4). – P. 297–299.
13. Edi-Osagie N.E. Seasonality of invasive *Candida* infection in neonates / N.E. Edi-Osagie, A.J. Emmerson // Acta Paediatr. – 2005. – Vol. 94 (1). – P. 72–74.
14. Поліщук О.І. Застосування мікрометоду визначення адгезивної активності як фактору патогенності мікроорганізмів / О.І. Поліщук, Ж.Е. В'ялих, В.В. Яновська [та ін.] // Інформаційний лист. – 2008. – № 30. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – 3 с.

Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕЗОННОГО ФАКТОРА В ВЫЯВЛЕНИИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО КАНДИДОЗА И В СВОЙСТВАХ БУККАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ К АДГЕЗИИ *CANDIDA ALBICANS* У ПАЦИЕНТОВ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.

Кушнirenко И.В.

Ключевые слова: орофарингеальный кандидоз, буккальные эпителиоциты, адгезия, сезонность.

Важность роли эпителиоцитов в механизмах взаимодействия с *Candida albicans* не подлежит сомнению, а сезонный фактор в течении инфекции, связанной с этим патогеном, до сегодняшнего дня не определен. Цель исследования – изучить сезонную зависимость частоты выявления разных степеней массивности обсеменения *Candida albicans* орофарингеальной зоны во взаимосвязи с показателями свойств буккальных эпителиоцитов адгезировать *Candida albicans*. Оценку степени обсеменения проведено у 634 пациентов с гастроэнтерологической патологией, обследованных с 2009 по 2012 г.г. Свойства буккальных эпителиоцитов адгезировать референтный штамм *Candida albicans* изучены на эпителиальных клетках 66 пациентов с кандидозом верхнего отдела пищеварительного тракта. Результаты показали, что осенью наблюдалась максимальная средняя степень массивности обсеменения *Candida albicans* орофарингеальной зоны, которая была в 1,4, 1,2 и 1,2 раза выше, по сравнению с летом, зимой и весной ($p=0,0008$), ($p=0,008$) и ($p=0,036$) соответственно. Шансы выявления орофарингеального кандидоза осенью в 2,3 раза, а I-III степеней обсеменения *Candida albicans* – в 1,8 раза выше, по сравнению с пациентами без роста грибов [95% ДІ 1,25–4,13] и [95% ДІ 1,05–3,10], соответственно. У пациентов с кандидозом верхнего отдела пищеварительного тракта определено превалирование высокого уровня свойств клеток эпителия к адгезии *Candida albicans* – в 66,7% ($n=44$) случаев, а также высокие шансы выявления максимального уровня в осенний период года – 4,4 [95% СІ 1,1–17,0]. Таким образом, подтверждено наличие сезонного фактора в течении орофарингеального кандидоза с повышением частоты его выявления осенью, а основанием для этого фактора является впервые выявленная сезонная вариабельность свойств буккальных эпителиоцитов к адгезии *Candida albicans*, самостоятельность или опосредованность которого как патогенетического фактора требует дальнейшего изучения.

Summary

IDENTIFYING SEASONAL FACTOR FOR DETECTING OROPHARYNGEAL CANDIDIDIASIS AND PROPERTIES OF CANDIDA ALBIA'S ADHESION TO BUCKLE EPITHELIAL CELLS IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL DISORDERS

Kushnirenko I.V.

Key words: oropharyngeal candidiasis, epithelial buccal cells, adhesion, seasonal prevalence.

The importance of epithelial cells in the mechanism of interaction with *Candida Albicans* is obvious, but seasonal factor in the course of infection caused by this pathogen, has little been reported. The aim of this study in to detect the seasonal interdependence of the prevalence rate of the infection and the level of *Candida Albicans* loading of oropharyngeal area with indices of the properties of buccal epithelial cells in the patients to the adhere *Candida Albicans*. Oropharyngeal contamination was evaluated in 634 patients who suffered from gastroenterological pathology for 2009 – 2012. The ability of buccal epithelial cells to adhere to the referent strain of *Candida albicans* was studied in 66 patients with candidiasis of the upper part of the digestive tract. Results demonstrated that the maximal average contamination of oropharyngeal area with *Candida albicans* was detected in autumn that was in 1,4, 1,2 and 1,2 times higher in comparison with summer, winter and spring seasons ($p=0,0008$), ($p=0,008$) and ($p=0,036$), correspondingly. Chances to detect oropharyngeal candidiasis was higher in 2,3 times in autumn, and the first and the third stages of contamina-

tion of *Candida Albicans* were in 1,8 times higher in comparison with patients without fungi growth. Patients with candidiasis of upper part of the digestive tract had the high level of epithelial cell adhesiveness to *Candida Albicans* in 66,7% (n=44) of cases, and there are also high chances to detect maximal level of contamination in autumn. Thus, the study has proven the presence of seasonal factor of oropharyngeal candidiasis with high level of its prevalence in autumn. Identification of this factor is based on the detected seasonal variability buccal epithelial cells properties to adhere to *Candida Albicans*.

УДК 564.46-006.81-067:547-087.3

Латогуз С.И., Масло В.И.

КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЭКСТРАСИСТОЛИИ У БОЛЬНЫХ ХИБС РИТМОНОРМОМ И АУФОК

Харьковский национальный медицинский университет

В работе представлены результаты изучения клинических, метаболических и нейрогуморальных эффектов комбинированной противоаритмической терапии (ритмонорм + аутоотрансфузия ультрафиолетом облученной крови) при наджелудочковой экстрасистолии и желудочковой экстрасистолии у больных хронической ишемической болезнью сердца. Было проведено сравнительное изучение ритмонорма с аутоотрансфузией ультрафиолетом облученной крови у 21 больного хронической ишемической болезнью сердца с экстрасистолией. Из 21 больного было 12 мужчин и 9 женщин в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст равнялся 66 годам. Применение ритмонорма с аутоотрансфузией ультрафиолетом облученной крови проводилось у 10 больных хронической ишемической болезнью сердца с наджелудочковой экстрасистолией и у 11 больных с желудочковой экстрасистолией. Таким образом, сочетание ритмонорма с аутоотрансфузией ультрафиолетом облученной крови было более эффективным при желудочковой экстрасистолии. Оно было более действенным по сравнению с ритмонормом в виде монотерапии.

Ключевые слова: ритмонорм, аутоотрансфузия ультрафиолетом облученной крови, хроническая ишемическая болезнь сердца, наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия.

Избранное направление исследования является составной частью научно-исследовательской работы кафедры физической реабилитации, спортивной медицины с курсом физического воспитания и здоровья Харьковского национального медицинского университета «Разработка, апробация и внедрение критериев оценки адаптационных возможностей и их коррекцию соответственно физическим нагрузкам, оценка физической работоспособности», № гос. регистрации 0112U001821.

Вступление

Учитывая, что противоаритмические средства чаще всего эффективны в 40–50% случаев, кроме того, они способны вызывать аритмогенное действие, для преодоления резистентности к антиаритмическим препаратам и профилактики их аритмогенности перспективной в этом плане является квантовая гемотерапия, аутоотрансфузия ультрафиолетом облученной крови (АУФОК), стимулирующие функциональные и восстановительные процессы в организме, влияющие на метаболизм и нейрогуморальные механизмы гомеостаза, гемодинамику, изменяющие физико-химические свойства липидного биослоя клеточных мембран, проявляющие и оптимизирующие антиаритмический эффект [1,2,3,4].

В настоящее время имеется крайне скудная информация о применении АУФОК при аритмиях.

Целью исследования

Изучение клинических, метаболических и нейрогуморальных эффектов комбинированной противоаритмической терапии (ритмонорм + АУФОК) при наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ) и желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у больных хронической ишемической болезнью

сердца (ХИБС).

Материалы и методы исследования

Сравнительное изучение ритмонорма с АУФОК проведено у 21 больного ХИБС с экстрасистолией (табл. 1). Из 21 больного было 12 мужчин и 9 женщин в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст равнялся 66 годам.

В обследуемой группе преобладали мужчины, больные с гипертонической болезнью, со стабильной стенокардией III–IV функционального класса, с нарушением кровообращения II стадии, что аналогичное было отмечено также в сравниваемой группе.

Применение ритмонорма с АУФОК проводилось у 10 больных ХИБС с наджелудочковой экстрасистолией и у 11 больных с желудочковой экстрасистолией.

Все больные находились под постоянным кардиомониторным наблюдением, электрофизиологическим и гемодинамическим контролем.

До и после лечения экстрасистолии этой комбинацией исследовались метаболизм K^+ и Na^+ , ПОЛ и АОС.

Ритмонорм применялся по 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с АУФОК. В терапии использована общепринятая методика экстракорпорального облучения крови с применением при-

бора производства Государственного оптического института им. С.И. Вавилова МД 73 М «Изоляда».

Забор и облучение крови проводилось из расчета 1 мл на 1 кг массы тела больного. Общее время облучения составило 8–10 минут. Курс лечения – 5–7 процедур. Повторные поддерживающие курсы квантовой гемотерапии проводились через 3–6 месяцев в количестве

трех процедур.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из таблицы 1, при наджелудочковой экстрасистолии хороший терапевтический эффект наблюдался у 5, удовлетворительный – у 3, общий положительный – у 8 больных, что составляет 80% положительного эффекта.

Таблица 1
Терапевтическая эффективность комбинированного применения ритмонорма с АУФОК при экстрасистолии у больных ХИБС

Форма экстрасистолии	Число наблюдений	Терапевтический эффект			Положительный эффект (%)
		Хороший	Удовлетворительный	Отсутствие	
НЖЭ	10	5	3	2	80
ЖЭ	11	7	4	–	100,0
Всего	21	12 (57,1%)	7 (33,3%)	2 (9,5%)	90,5%

При желудочковой экстрасистолии хороший терапевтический эффект имел место у 7, удовлетворительный – у 4, общий положительный – у 11 из 11 больных, что составляет 100%.

При НЖЭ и ЖЭ лечение ритмонормом и АУФОК больных ХИБС хороший терапевтический эффект дало у 12 больных (57,1%), удовлетворительный – у 7 больных (33,3%), общий положительный – у 19 больных (90,5%). И только в 2 случаях (9,5%) при НЖЭ эффекта от комбинированной противоаритмической терапии не было.

– Общий положительный терапевтический эффект отмечался также более значимым при комбинированном лечении ритмонормом и АУФОК НЖЭ и ЖЭ (90,5% против 86,1%).

– Положительный эффект отсутствовал у 4 больных (15,4%) при лечении ритмонормом (3 с НЖЭ и 1 с ЖЭ) и у 2 (2 с НЖЭ) (9,5%) при комбинации ритмонорм + АУФОК.

– Полученные положительные данные отмечены на сниженной суточной дозе (по 150 мг 2 раза в сутки) ритмонорма при отсутствии побочных эффектов.

Таблица 2
Сравнительная эффективность ритмонорма и комбинации ритмонорма + АУФОК

Метод лечения	Форма экстрасистолии	Общий положительный эффект	Отсутствие эффекта
Ритмонорм	НЖЭ	77%	23%
	ЖЭ	92%	8%
Ритмонорм + АУФОК	НЖЭ	80%	20%
	ЖЭ	100%	0%

Таблица 3
Метаболические и нейрогуморальные эффекты ритмонорма с АУФОК при НЖЭ и ЖЭ у больных ХИБС до и после лечения

Показатели	Формы экстрасистолии			
	НЖЭ		ЖЭ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СЖК	901,2±17,3	840,6±20,1 [*]	920,9±18,0	819,3±21,6 [*]
АГП	15,3±0,3	14,0±0,5	16,0±0,16	13,8±0,09 [*]
МДА	13,2±0,3	10,6±0,1 [*]	14,7±0,3	10,2±0,2 [*]
ПГЭ	19,1±0,4	16,2±0,2 [*]	23,0±0,3	17,0±0,1 [*]
Л.–Т.	36,2±1,1	35,0±1,8 [*]	46,0±1,1	38,8±0,7 [*]
К ⁺ пл.	4,2±0,2	3,8±0,4	4,6±0,1	3,8±0,1 [*]
К ⁺ эр.	71,6±8,4	95,6±10,2 [*]	64,3±3,1	95,9±3,0 [*]
Na ⁺ эр.	30,3±4,6	20,9±3,1	34,0±1,8	24,1±2,1 [*]
К ⁺ пл./К ⁺ эр.	0,06±0,007	0,03±0,008 [*]	0,08±0,005	0,04±0,001 [*]
Na ⁺ эр./К ⁺ эр.	0,34±0,02	0,17±0,02 [*]	0,46±0,02	0,20±0,03 [*]

Одновременно с изучением клинических эффектов комбинированной терапии мы исследовали до и после лечения ритмонормом с АУФОК, как и при монотерапии ритмонормом (табл. 2), содержание калия и натрия в плазме и эритроцитах, их соотношения, свободные жирные кислоты (СЖК), перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантная система (АОС), ацетилгидроперекись (АГП), малоновый диальдегид (МДА), – перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ), лингвальный тест (ЛТ) (табл. 3).

Под влиянием лечения ритмонормом с

АУФОК больных с НЖЭ и ЖЭ на фоне ХИБС, как это следует из табл. 3, произошли положительные изменения в содержании калия и натрия, СЖК, продуктов ПОЛ и АОС:

– при наджелудочковой экстрасистолии значительные положительные сдвиги коснулись СЖК, МДА, ПГЭ, К⁺эр., К⁺пл./К⁺эр., Na⁺эр./К⁺эр.

– при желудочковой экстрасистолии под влиянием комбинированного лечения положительных достоверных изменений больше, они коснулись всех изучаемых показателей метаболизма К⁺ и Na⁺, ПОЛ, СЖК и АОС, что согласу-

ется с клиническим эффектом.

– более значительные сдвиги в метаболизме произошли под влиянием комбинации ритмонорма и АУФОК при сравнении с монотерапией ритмонормом;

– под влиянием лечения ритмонормом с АУФОК наблюдается нормализация или тенденция к нормализации в обмене СЖК, в ПОЛ и АОС, в содержании K^+ и Na^+ и их соотношениях;

– положительные клинические эффекты под влиянием комбинированного лечения происходят параллельно с достоверными изменениями в метаболизме и нейрогуморальных механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы;

– это свидетельствует об их взаимосвязи, взаимообусловленности и роли в происхождении экстрасистолии;

– это подтверждает мнение о том, что восстановление синусового ритма или уменьшение степени выраженности экстрасистолии связано с положительным воздействием комбинированной терапии (ритмонорм + АУФОК) на патогенетические звенья аритмий, особенно на состояние ПОЛ, АОС, содержание СЖК, обмен K^+ , Na^+ , их соотношения и трансмембранный потенциал.

Выводы

1. Сочетание ритмонорма с АУФОК было более эффективным при желудочковой экстрасистолии.

2. Оно было более действенным по сравнению с ритмонормом в виде монотерапии.

Перспективы дальнейших исследований

Изучение клинических, метаболических и нейрогуморальных эффектов комбинированной противоаритмической терапии (ритмонорм + АУФОК) при НЖЭ и ЖЭ у больных ХИБС будет продолжено и изучено в последующих научных разработках.

Литература

1. Бакиров К.Х. Лазеротерапия и антиаритмическое действие этацизина / К.Х. Бакиров, З.А. Бакирова, Н.А. Поликарпова // Вестник аритмологии. Санкт-Петербург. – 2000. – № 15. – С. 105.
2. Бобров В.А. Влияние лазерного облучения крови на электрическую нестабильность желудочков сердца у больных с прогрессирующей стенокардией / В.А. Бобров, Ю.Н. Сиренко, О.С. Сычев, М.Э. Малиновская // Кардиология. – 1993. – № 2. – С. 19–21.
3. Вологодина А.Ф. Состояние неферментативного перекисного окисления липидов у больных хроническими воспалительными заболеваниями под влиянием терапевтических доз ультрафиолетового излучения / А.Ф. Вологодина, Т.П. Новгородцева // Тез. научн. практ. конф.: Ультрафиолетовое облучение крови в медицине, 1988, отв. ред. Е.М. Иванов. Владивосток. – 1987. – С. 18–20.
4. Малая Л.Т. Ритмы сердца / Л.Т. Малая, И.К. Латогуз, И.Ю. Микляев, А.Д. Визир. – Х.: «Основа». – 1993. – 656 с.

Реферат

КЛІНІЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ КОМБІНОВАНОЇ ПРОТИАРИТМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ РІТМОНОРМОМ І АУТОТРАНСФУЗІЇ УЛЬТРАФІОЛЕТОМ ОПРОМІНЕНОЇ КРОВІ

Латогуз С.І., Масло В.І.

Ключові слова: ритмонорм, аутоотрансфузія ультрафіолетом опроміненої крові, хронічна ішемічна хвороба серця, надшлуночкова екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія.

У роботі представлені результати вивчення клінічних, метаболічних і нейрогуморальних ефектів комбінованої протиаритмічної терапії (рітмонорм + аутоотрансфузія ультрафіолетом опроміненої крові) при надшлуночкової екстрасистолії і шлуночкової екстрасистолії у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця. Було проведено порівняльне вивчення рітмонорма з аутоотрансфузією ультрафіолетом опроміненої крові у 21 хворого на хронічну ішемічну хворобу серця з екстрасистолією. З 21 хворого було 12 чоловіків і 9 жінок у віці від 40 до 70 років, середній вік дорівнював 66 рокам. Застосування рітмонорма з аутоотрансфузією ультрафіолетом опроміненої крові проводилося у 10 хворих хронічною ішемічною хворобою серця з надшлуночковою екстрасистолією і у 11 хворих з шлуночковою екстрасистолією. Таким чином, поєднання рітмонорма з аутоотрансфузією ультрафіолетом опроміненої крові було ефективнішим при шлуночкової екстрасистолії. Воно було більш дієвим у порівнянні з рітмонормом у вигляді монотерапії.

Summary

CLINICAL AND METABOLIC EFFECTS PRODUCED BY COMBINED ANTI-ARRHYTHMIC THERAPY (RYTMONORM AND UV-TREATED BLOOD AUTO TRANSFUSION) OF PREMATURE HEARTBEAT IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Latoguz S.I., Maslo V.I.

Key words: rytmonorm, autotransfusion with UV-treated blood, chronic ischemic heart disease, supraventricular arrhythmias, ventricular arrhythmia.

It is known the most anti-arrhythmic agents are effective in 40-50% of cases; moreover, they can cause arrhythmogenic effect. To overcome the resistance to anti-arrhythmic drugs and to prevent arrhythmogenic effects we studied the effectiveness of quantum chemotherapy, autotransfusion by UV-treated blood to stimulate regenerative processes in the body. The comparative study of effects produced by rytmonorm and autotransfusion with UV-treated blood was carried out on 21 patients with chronic ischemic heart disease and comorbid arrhythmia. There were 12 men and 9 women aged 40 – 70 years, the mean age was 66 years. The use of rytmonorm and autotransfusion with UV-treated blood was performed in 10 patients with chronic ischemic heart disease and concomitant supraventricular arrhythmia, and in 11 patients with ventricular arrhythmia. Thus, the combination of rytmonorm and autotransfusion with UV-treated blood was more effective in cases of ventricular arrhythmia compared to monotherapy rytmonorm.

УДК 616-036.86:614.253.2-055:378.147

Лепський В.В., Науменко Л.Ю., Борисова І.С., Березовський В.М., Макаренко С.В.

РЕАБІЛІТАЦІЯ ЛЮДЕЙ З ІНВАЛІДНІСТЮ: НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ НОВИХ ПІДХОДІВ

КЗ «Черкаський обласний центр медико-соціальної експертизи ЧОР»

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У статті висвітлено актуальні питання реабілітації людей з інвалідністю з використанням нових форм реабілітаційного процесу - «інклюзивного туризму». Мета роботи: через опитування визначити ставлення людей з інвалідністю до проблеми інклюзивного туризму як одного з методів реабілітації. Дослідити кроки суспільства щодо втілення потреб людей з інвалідністю для розвитку можливостей реабілітації незахищених верств держави через «інклюзивний туризм». Дослідження проводилося на базі КЗ «Черкаський обласний центр МСЕ ЧОР» в 2015 р. з ініціативи громадських організацій інвалідів і чорнобильців Черкаської області та Всеукраїнського громадського союзу «Науково-практичне об'єднання інклюзивного туризму інвалідів і чорнобильців України», вищого навчального ДЗ «Відкритий Міжнародний університет розвитку людини» та на виконання рішення Черкаської обласної ради від 26.06.2012 № 16-4 / VI «Програма розвитку туризму в Черкаській області на 2012-2020 роки». У дослідженні взяли участь близько 3 тис. осіб з інвалідністю. Дослідження проводилося відповідно до законодавчої бази країни: Закон України «Про реабілітацію інвалідів в Україні», «Конвенцію ООН про права інвалідів», Державної цільової програми «Національний план дій щодо реалізації Конвенції про права інвалідів». Результатами проведеного дослідження доведено, що особи з інвалідністю активно висловлюють бажання займатися різними видами туризму і, в значній мірі, зацікавлені у впровадженні саме основ «інклюзивного реабілітаційно-соціального туризму», як одного з активних видів реабілітації. Важливо, що більшість з них вважають за необхідне включення такого виду реабілітації ІПР. Сьогодні в країні гостро стоїть питання реабілітації людей з інвалідністю та особливих категорій населення держави - учасників та постраждалих в АТО. В таких умовах, «інклюзивний туризм» як вид медичної, соціальної та психологічної реабілітації сприятиме їх повноцінній соціалізації незахищених верств суспільства. При цьому, важливо, щоб «інклюзивний туризм», як вид реабілітації, був віднесений в нашої державі до категорії «соціального чи медичного туризму» і кваліфікувався як подорожі, субсидовані державою з коштів, що виділяються на соціальні потреби людей з інвалідністю.

Ключові слова: інвалідність, інклюзивний туризм, реабілітація.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка клініко-експертних підходів до оцінки обмеження життєдіяльності хворих та інвалідів з ревматичними ураженнями суглобів, внутрішніх органів та визначення реабілітаційного потенціалу на різних стадіях захворювань». № державної реєстрації 0105U007832, шифр ІН.05.06.

Вступ

Сьогодні в Україні триває процес переходу від медичної до соціальної моделі інвалідності, коли вислів «всі різні, але всі рівні», означає, що в державі змінилось відношення до людей з інвалідністю, які прагнуть інтегруватись в суспільство. В державі на початок 2016 року кількість осіб з інвалідністю становить 2,74 млн. осіб [4,5]. Саме на шляху до «соціальної моделі інвалідності» Україна в 2009 році ратифікувала Конвенцію ООН по правам інвалідів, а Факультативний протокол вступив в силу в 2010 році [1,4]. На етапі реформування галузі охорони здоров'я України, розвиток та становлення реабілітаційної допомоги хворим та людям з інвалідністю набуває особливої актуальності. Чисельність інвалідів серед учасників та постраждалих внаслідок АТО – зазвичай людей молодого, працездатного віку - на жаль, прогресивно збільшується. Вони особливо потребують кваліфікованої реабілітаційної допомоги, як психологічної, так і соціальної - тих видів реабілітації, які в нашої державі не мають чіткої структури і знаходяться на етапі формування. У зв'язку з цим, розробка та впровадження нових дієвих видів реабілітації, які відповідають сучасним тенденціям розвитку суспільства, дадуть змогу забез-

печити розбудову єдиної державної системи медико-соціального захисту за для збереження фізичного і психологічного здоров'я населення в Україні, в тому числі людей з інвалідністю.

За даними світової статистики сьогодні у світі близько 15% осіб з обмеженими можливостями, в країнах Європи інваліди становлять від 22 до 31% населення, в США – 54 млн. осіб (17% населення держави) інвалідів [3,11]. Відомо, що у зв'язку з певними перешкодами інваліди подорожують менш активно. В той же час, мандрівки людей з інвалідністю складають 7-8 % у всьому світі, 11 % усіх туристичних поїздок в Європі; 11% внутрішнього туризму США та Австралії це туризм людей з особливими потребами. При цьому, найбільш активно подорожують інваліди Великобританії (37 %) та Німеччини - 53 % [12,13]. Дослідження на пострадянському просторі (Казахстан, 2016г., Беларусь, 2014г., ЦИИТИН, 2014г.) свідчать, що близько 30% людей з інвалідністю займаються бізнесом, беруть участь у політиці. Ще близько 30% – це люди, які відносяться до категорії середнього класу і вони могли б подорожувати, якщо б їм створили відповідні умови. В Україні за статистичними даними 5,8% населення країни – люди з інвалідністю, а це кожний 18 громадянин держави, з них

близько 170 тисяч – діти [6]. Приблизно половина людей з інвалідністю в державі - це люди з обмеженими можливостями пересування («візочники») – молоді люди віком до 40 років. Часто вони займають активну життєву позицію, освоюють нові професії. Експерти припускають, що попит на ринку туризму, доступного для всіх, буде рости і в нашій державі уже найближчими роками. Нажаль, сьогодні практично немає вітчизняних досліджень із питання щодо вивчення потреб людей з інвалідністю в Україні в інклюзивному туризмі або ємності даного сектора ринку. Інформація про доступне в туризмі для людей з обмеженими можливостями українською мовою практично відсутня.

Через наявність проблем зі здоров'ям особи з інвалідністю потребують вжиття з боку державних та громадських інституцій спеціальних заходів, спрямованих на забезпечення їх повної та повноцінної участі в житті соціуму на рівні з іншими. Одним із заходів реабілітації людей з інвалідністю може бути використаний туризм. Саме тому, сьогодні у системі світового туристичного розвитку особливе і значне місце відводиться «інклюзивному туризму», як частині соціального туризму, який в Україні до сьогодні практично не розвинений.

«Доступний туризм» або, як його часто називають, – туризм для всіх, «інклюзивний туризм», «безбар'єрний туризм», «паратуризм» – різноманіття термінів, що пояснюють концепцію створення єдиного доступного простору для людей з інвалідністю через опанування динамічно сегмента туристського ринку світу. Значення термінів, які визначають, що таке туризм для людей з інвалідністю, більше 20 років є предметом наукових дискусій [9,14]. Саме термін «туризм, доступний для всіх» (tourism for all) сьогодні є терміном, що закріплений у міжнародних нормативно-правових актах. У 1991 році Генеральна асамблея ЮНВТО прийняла резолюцію під назвою «Створення можливостей для туризму людям з обмеженими можливостями в дев'яності роки» (Creating Tourism Opportunities for Handicapped People in the Nineties), текст якої був у подальшому поновлений у 2005 році в Дакарі (Сенегал) і був названий «Туризм, доступний для всіх» [Резолюція A/RES/492(XVI)/10]. У Декларації щодо спрощення туристських подорожей, прийнятої на 18-й сесії Генеральної асамблеї в Астані, ЮНВТО закликає держави-члени зробити свої туристські об'єкти та установи доступними для людей з інвалідністю та публікувати чітку і детальну інформацію про існуючі служби прийому для людей з обмеженими фізичними можливостями та про проблеми, з якими вони можуть зіткнутися під час подорожі [8,12]. У світі «соціальний туризм» — це подорожі, що субсидуються із джерел позабюджетного фінансування та за рахунок коштів, що виділяються з державного бюджету на соціальні потреби [2,13]. Дана концепція реалізована на практиці у бага-

тьох високорозвинених країнах світу, серед яких: Швейцарія, Німеччина, Франція, де активно розвивається соціальний туризм. Перспективу розвитку туризму в Україні для інвалідів відображає визначення: «Інклюзивний туризм» (фр. – містить у собі, лат. Include –включаю) – турпродукт, який передбачає доступність цього виду відпочинку для всіх, включаючи пристосування інфраструктури туристичних центрів і об'єктів туристичної індустрії до різних потреб людей, у тому числі інвалідів; літніх, їхніх опікунів та членів сімей з маленькими дітьми. Важливо, що даний термін містить одночасне транспортне обслуговування, харчування, розміщення та інші туристичні послуги за принципом «all inclusive». Лише за такими умовами туризм може стати доступним для інвалідів у нашій країні. «Інклюзивний туризм» для осіб з інвалідністю - це сучасний вид туризму, який дозволить включити в туристичну діяльність будь-яку людину, незалежно від її фізичних можливостей, з урахуванням особливостей її фізично-психологічного стану і розглядається він, насамперед, як потужний засіб активної реабілітації. У зв'язку з цим, у березні поточного року на розгляд Верховної Ради за ініціативою Народних депутатів Томенко М.В., Артеменко А.В. та Романової А.А. був внесений законопроект № 4271 «Про розвиток в Україні інклюзивного реабілітаційно-соціального туризму».

Мета роботи

Визначити ставлення людей з інвалідністю України через опитування до проблеми інклюзивного туризму як одного з методів реабілітації. Дослідити кроки суспільства по втіленню потреб людей з інвалідністю для розбудови можливостей реабілітації незахищених верств держави.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2015 р. за ініціативою громадських організацій інвалідів і чорнобильців Черкаської області та Всеукраїнської громадської спілки «Науково-практичне об'єднання інклюзивного туризму інвалідів і чорнобильців України», вищого навчального ДЗ «Відкритий Міжнародний університет розвитку людини» та на виконання рішення Черкаської обласної ради від 26.06.2012 № 16-4/VI «Програма розвитку туризму в Черкаській області на 2012–2020 роки» проведено анкетування серед інвалідів та чорнобильців щодо впровадження в Україні інклюзивного туризму як одного із видів реабілітації. Дослідження проводилося на базі КЗ «Черкаський обласний центр МСЕ ЧОР». У дослідженні взяли участь близько 3 тис. осіб з інвалідністю. Дослідження проводилося відповідно до сучасної законодавчої бази: Закон України «Про реабілітацію інвалідів в Україні», «Конвенцією ООН про права інвалідів», Державної цільової програми «Національний план дій з реалізації Конвенції про права інвалідів» [2,3,4,9,10].

Результати дослідження та їх обговорення

Для реалізації мети та завдань дослідження розробили спеціальний опитувальник. На запитання: «Чи вважаєте Ви активні види реабілітації корисними?», позитивно відповіли 88,6% респондентів. На запитання: «Чи є у Вас бажання займатись активними видами реабілітації?» позитивно відповіли 89,6 % респондентів. На запитання «Чи хотіли б Ви займатися різними видами туризму, що мають оздоровчо-соціально-реабілітаційний характер?» позитивно відповіли 96,6% респондентів. На запитання: «Чи вважаєте Ви за необхідне включити в ІПР інклюзивний туризм як один із видів соціально-психологічної та фізичної реабілітації?» позитивно відповідали 75 % респондентів.

Отже, результати опитування переконливо довели, що особи з інвалідністю, в переважній більшості, бажають активно займатися різноманітними видами доступного для них туризму та впровадження інклюзивного туризму, як одного з активних видів реабілітації. Практично одноставно висловлюють люди з інвалідністю бажання щодо включення інклюзивного туризму до індивідуальної програми реабілітації.

По шляху до втілення потреб людей з інвалідністю науковці сьогодні вивчають дане питання з медичної, наукової та з методологічної точок зору. 27-29 жовтня 2016 року відбувся I міжнародний науково-практичний симпозіум «Актуальні проблеми впровадження інклюзивного реабілітаційно-соціального туризму в Україні» в м. Умані на базі Уманського державного педагогічного університету ім. Павла Тичини. Цій події передувало створення Асоціації «Інклюзивного реабілітаційно-соціального туризму», ініціаторами і засновниками якого були КЗ «Черкаський обласний центр медико-соціальної експертизи Черкаської обласної ради», Національний історико-культурний заповідник «Чигирин», Шевченківський Національний заповідник м. Канів, Національний дендрологічний парк «Софіївка», Громадська спілка «Всеукраїнське науково-практичне об'єднання Інклюзивного туризму інвалідів і чорнобильців України», Благодійний фонд «Підтримка програм соціального захисту осіб постраждалих від аварії на ЧАЕС та інвалідів» та Уманський державний педагогічний університет ім. Павла Тичини. Захід офіційно відкрила заступник міського голови м. Умань Плотнікова Л.П., яка наголосила на тому, що соціальний захист незахищених верств населення регіону стоїть на особливому контролі у органів влади міста. Тому питання впровадження нових видів реабілітації для людей з інвалідністю та учасників АТО викликає зацікавленість в суспільстві та обґрунтовує необхідність проведення відкритого обговорення проблеми «інклюзивного туризму» як виду реабілітації. Модератором заходу стала т.в.о. начальника управління Держпродспоживслужби в м. Умані Качанова Л.П.

З точки зору лікарів, соціальних працівників,

педагогів та представників туристичних організацій України, що були присутні на Конгресі, можливості туризму, як виду реабілітації досить великі. Це і: реалізація рухової активності людини з інвалідністю, яка здатна підвищити психічну та психічну стійкість організму; здійснення терапії і профілактики психосоматичних захворювань хворих та людей з інвалідністю; допомога у встановленні соціальних контактів та надання можливості виконувати різні соціальні ролі; навчання виконувати інтегративні функції хворим задля повернення людей з інвалідністю в суспільство; володіючи рисою «екологічності» туризм здатен покращити психоемоційний настрій людей з інвалідністю; здійснення інтелектуальної, виховної та пристосувальної дії на людину з інвалідністю.

Процес соціального «Інклюзивного туризму» для людей з інвалідністю і без вад - процес взаємовигідний. Всі люди потребують спілкування, підтримки. Часто саме людина з інвалідністю своїм прагненням до життя, волею, може надихнути здорову людину до кращого сприйняття і осмисленого прожиття кожної хвилини життя. З іншого боку, спілкування здорових та людей з інвалідністю у процесі реалізації «Інклюзивного туризму» як соціального та психологічного виду реабілітації - надасть особі з інвалідністю змогу змінити соціальну роль в суспільстві, оволодіти технологіями ефективного функціонування в різних умовах перебування, соціально активізуватись в процесі туристичних заходів, трансформувати свій світогляд, розвинути здатність до самообслуговування та організовувати свій побут в умовах навколишнього середовища, оволодіти новими знаннями, уміннями та навичками.

Сьогодні важливо наголосити на потребах особливої категорії людей з інвалідністю - учасників та постраждалих в АТО. «Інклюзивний туризм» може стати для таких людей потужним засобом реабілітації, де реалізується можливість оздоровлення, спілкування з людьми, ліквідації певних психологічних бар'єрів, отримання психологічного задоволення від праці. Туризм – вид реабілітації, який може реально допомогти учасникам та постраждалим в АТО відновитись, покращити психологічне самопочуття, перестати фіксуватися на своїх соматичних відчуттях, вийти з важкої стресової ситуації, відчувати себе активним, потрібним людям та суспільству в нових для них умовах мирного життя.

Висновки

1. Результатами проведеного дослідження доведено, що особи з інвалідністю, в переважній більшості, бажають активно займатися різними видами туризму та значною мірою зацікавлені у впровадженні саме засад «інклюзивного реабілітаційно-соціального туризму», як одного з активних видів реабілітації. Важливо, що більшість з них вважають за необхідне включення такого

виду реабілітації до індивідуальної програми реабілітації (ІПР).

2. В реаліях сьогодення, в Україні гостро постає питання реабілітації людей з інвалідністю та особливих категорій населення держави – учасників та постраждалих в АТО. Основна задача держави по відношенню до людини з інвалідністю – надати можливість повного або часткового відновлення здібностей до побутової, суспільної та професійної діяльності. За таких умов, «інклюзивний туризм» як вид медичної, соціальної та психологічної реабілітації сприятиме їх повноцінній соціалізації.

3. Важливо, щоб «інклюзивний туризм», як вид реабілітації, був віднесений в нашій державі до «соціального або медичного туризму» та кваліфікувався як подорожі, що субсидовані державою з коштів, які виділяються на соціальні потреби людей з інвалідністю.

Перспективи подальших досліджень

Нажаль, сьогодні практично немає вітчизняних досліджень із питання щодо вивчення потреб людей з інвалідністю в Україні в інклюзивному туризмі або ємкості даного сектора ринку. Інформація про доступне в туризмі для людей з обмеженими можливостями українською мовою практично відсутня. Вважаємо, що проведення таких заходів, як міжнародний науково-практичний симпозиум «Актуальні проблеми впровадження інклюзивного реабілітаційно-соціального туризму в Україні» та подальше вивчення проблем інвалідів із залученням до обговорення проблем реабілітації в науковій літературі сприятиме вирішенню в українському суспільстві нагальних проблем людей з інвалідністю.

Література

1. Декларація ООН про права інвалідів (резолюція 3447 Генеральної Асамблеї ООН від 09.12.75).

Реферат

РЕАБИЛИТАЦИЯ ЛЮДЕЙ С ИНВАЛИДНОСТЬЮ: НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ

Лепский В.В., Науменко Л.Ю., Борисова И.С., Березовский В.М., Макаренко С.В.

Ключевые слова: инвалидность, инклюзивный туризм, реабилитация.

В статье освещены актуальные вопросы реабилитации людей с инвалидностью с использованием новых форм реабилитационного процесса – «инклюзивного туризма». Цель работы: определить отношение людей с инвалидностью через опрос к проблеме инклюзивного туризма как одного из методов реабилитации. Исследовать шаги общества по воплощению потребностей людей с инвалидностью для развития возможностей реабилитации незащищенных слоев государства через «инклюзивный туризм». Исследование проводилось на базе КЗ «Черкасский областной центр МСЭ ЧОР» в 2015 г. по инициативе общественных организаций инвалидов и черновыльцев Черкасской области и Всеукраинского общественного союза «Научно-практическое объединение инклюзивного туризма инвалидов и черновыльцев Украины», высшего учебного ДЗ «Открытый Международный университет развития человека» и во исполнение решения Черкасского областного совета от 26.06.2012 № 16-4/VI «Программа развития туризма в Черкасской области на 2012-2020 годы». В исследовании приняли участие около 3 тыс. лиц с инвалидностью. Исследование проводилось в соответствии с законодательной базой страны: Закон Украины «О реабилитации инвалидов в Украине», «Конвенцией ООН о правах инвалидов», Государственной целевой программы «Национальный план действий по реализации Конвенции о правах инвалидов». Результатами проведенного исследования доказано, что лица с инвалидностью активно выражают желание заниматься различными видами туризма и, в значительной степени, заинтересованы во внедрении именно основ «инклюзивного реабилитационно-социального туризма», как одного из активных видов реабилитации. Важно, что большинство из них считают необходимым включение такого вида реабилитации ИПР. Сегодня в стране остро стоит во-

2. Лигидов Р.М. Возможности государственной поддержки развития социального туризма в Кабардино-Балкарской Республике [Электронный ресурс] / Р.М. Лигидов, Н.Е. Кулюшина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1; Режим доступа: www.science-education.ru/121-18486 (Дата обращения: 06.11.2015 г.).
3. Международный день инвалидов [Электронный ресурс] / Сайт ООН. Режим доступа: http://www.un.org/ru/rights/disabilities/background_7.shtml (Дата обращения: 11.11.2015 г.).
4. Национальный доклад о принятых мерах, направленных на осуществление Украиной обязательств в рамках Конвенции о правах инвалидов. – К., 2015.
5. Основы медико-социальной экспертизы и реабилитации больных та инвалидов. Ч. I / [Л.Ю. Науменко, В.В. Чемирисов та ін.]. – Дніпропетровськ, 2013. – 327 с.
6. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних комісій України за 2015 рік: аналітико-інформаційний довідник / [А.В. Іпатов, В.А. Голік та ін.]. // За ред. С.І. Черняка. – Дніпропетровськ : Роял-Принт, 2016. – 162 с.
7. Про реабілітацію інвалідів в Україні: закон України №2961 від 06.10.2005 // Урядовий кур'єр («Орієнтир»). – 2005. – 2 листопада, № 213.
8. Реабілітація та зайнятість інвалідів (аналітичні матеріали) [Електронний ресурс] / Міністерство соціальної політики України. – Режим доступу: www.mlsp.gov.ua.
9. Теория и практика организации инклюзивного туризма в России и за рубежом [Электронный ресурс] / Современные проблемы науки и образования. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/121-17354> (Дата обращения: 11.11.2015 г.).
10. Указ Президента України «Про першочергові заходи щодо створення сприятливих умов життєдіяльності осіб з обмеженими фізичними можливостями (від 1 червня 2005 р. №900/2005, м. Київ).
11. Accessible Tourism: understanding an evolving aspect of Australian tourism [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.accessibletourism.org/resources/crc_accessible_tourism_final_en.pdf. — Дата доступа: 10.03.2016.
12. Analysis of the needs in the field of Tourism for All [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.euforme.net/css/uk/analysis_needs.pdf. — Дата доступа: 12.03.2016.
13. Darcy S. A Whole-of-Life Approach to Tourism: The Case for Accessible Tourism Experiences / S. Darcy, T. Dickson // Journal of Hospitality and Tourism Management, 2009. — Issue 16 (1). - P. 32–44.
14. Inclusive Tourism Marketing Toolkit. Workbook for collecting key information on Accommodation and Resorts [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.keroul.qc.ca/DATA/PRATIQUEDOCUMENT/166_fr.pdf. — Дата доступа: 15.03.2016.

прос реабилитации людей с инвалидностью и особых категорий населения государства – участников и пострадавших в АТО. В таких условиях, «инклюзивный туризм» как вид медицинской, социальной и психологической реабилитации будет способствовать их полноценной социализации незащищенных слоев общества. При этом, важно, чтобы «инклюзивный туризм», как вид реабилитации, был отнесен в нашем государстве к категории «социального или медицинского туризма» и квалифицировался как путешествия, субсидируемые государством из средств, выделяемых на социальные нужды людей с инвалидностью.

Summary

REHABILITATION OF PEOPLE WITH DISABILITIES: SCIENTIFIC GROUNDS OF NEW APPROACHES

Lepsky V.V., Naumenko L.Yu., Borisova I.S., Berezovsky V.M., Makarenko S.V.

Key words: disabilities, inclusive tourism, rehabilitation.

The article deals with topical issues of rehabilitation of people with disabilities by using new forms of rehabilitation process known as "inclusive tourism". Objectives: to determine the attitude of people with disabilities through a survey to the issue of inclusive tourism as one of the methods of rehabilitation; to explore the steps of tourist companies towards the needs of people with disabled persons in order to facilitate the rehabilitation of vulnerable layers of the state through the "inclusive tourism". The study was conducted on the basis of the medical facility "Cherkassy regional centre ITU CHOR" in 2015 on the initiative of public organizations of invalids and Chernobyl disaster fighters of Cherkasy oblast and Ukrainian Public Union "Theoretical and Practical Association of Inclusive Tourism for Disabled Persons and Victims of Chernobyl Disaster of Ukraine", higher education setting "Open International University of Human Development", and in pursuance of the decision of the Cherkasy oblast Council dated 26.06.2012 No. 16-4/VI "Program on Development of Tourism in Cherkasy region for 2012-2020". The study involved 3 thousand persons with disabilities. The study was conducted in accordance with the legal framework of the country: the Law of Ukraine "On rehabilitation of invalids in Ukraine", "United Nations Convention on the rights of persons with disabilities", the State target program "national action plan for the implementation of the Convention on the rights of persons with disabilities". The results of the study have proved that people with disabilities actively demonstrate their desire to be engaged in various types of tourism and, to a large extent, and interested in introducing the grounds of inclusive rehabilitation and social tourism" as one of the active forms of rehabilitation. Today the state faces the challenge related to the rehabilitation of people with disabilities and special categories such as former combatants and victims of the anti-terrorist operation in Ukraine. In such conditions, "inclusive tourism" as a form of medical, social and psychological rehabilitation will contribute to their complete socialization. Thus, it is important to promote "inclusive tourism" as a form of rehabilitation, and to introduce into the category of "social or medical tourism" and to qualify it as travelling subsidized from the state funds allocated for social support of people with disabilities.

УДК 616.62-003.7-089.879.

Лесовой В.Н., Стецишин Р.В.

СТРИКТУРЫ МОЧЕТОЧНИКА – ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Уретероскопия с контактной лазерной или ультразвуковой литотрипсией была выполнена у 1268 больных уретеролитиазом. При анализе интраоперационных осложнений у 12 (60%) из 20 больных с перфорацией мочеточника выявлены его стриктуры. Наибольший риск развития стриктур имеет место у пациентов с интраоперационными повреждениями стенки мочеточника, а также у больных с камнями размерами более 1,5 см при их локализации в проксимальных отделах. Результаты исследования позволили заключить, что рутинное послеоперационное обследование с использованием ультразвукового и/или рентгенологического обследования показано всем пациентам после осложненной уретероскопии, а также у всех больных после эндоскопического лечения камней мочеточника более 1,5 см. Наблюдение за такими больными следует осуществлять на протяжении 18 месяцев после операции.

Ключевые слова: уретеролитиаз, контактная литотрипсия, осложнения, стриктуры мочеточника.

Работа выполнялась согласно НИР кафедры общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования «Диагностика и лечение урологических заболеваний», № гос. регистрации 0110U002438

Прогресс в создании новых эндоскопов и устройств для дезинтеграции камня позволил расширить показания и повысить эффективность эндоскопических методов лечения камней

мочеточника, одновременно со снижением частоты осложнений эндоскопических операций [7]. Исторически, частота стриктур мочеточника после рутинной уретероскопии была относительно

высокой, превышая 4%, что сопровождалось риском последующего повреждения почечной функции. Более того, рентгенологические исследования в позднем послеоперационном периоде считались, по мнению многих урологов, рутинным методом наблюдения за больным [2].

Однако в последние годы количество послеоперационных стриктур мочеточника снизилось до 0-0,2%. Одновременно с этим исчезла необходимость выполнения рутинного обследования пациентов с использованием лучевых методов, повышающих расходы на такое наблюдение и увеличивающих радиационную нагрузку [5]. В то же время, данные о наблюдении за больными из группы риска, о методах выявления стриктур и их лечении довольно противоречивы, причем это относится и к бессимптомно протекающим случаям осложнений [4].

Предрасполагающими факторами для развития стриктур мочеточника считают прямое повреждение его стенки вследствие ишемии слизистой при длительной манипуляции, что в свою очередь приводит к отложению фибрина на травмированной стенке, преиуретеральному фиброзу вследствие экставазации мочи (особенно при перфорации), особенно на фоне инфекционного процесса [6].

В связи с этим, использование уретероскопов малого диаметра наряду с менее травматичными условиями дезинтеграции камня, позволяет не только извлечь пациента от камня, но и предохранить его от возможного повреждения мочеточника, что позволяет минимизировать количество поздних стриктур мочеточника [3].

Целью исследования

Анализ собственных данных о стриктурах мочеточника после уретероскопии, выбор оптимальной тактики выявления, наблюдения за больными, выбор метода лечения.

Материалы и методы исследования

В период 2008-2015 гг. в отделении урологии №4 КУОЗ «ОКЦУН им. В.И. Шаповала» по поводу конкрементов различных отделов мочеточников нами выполнены малоинвазивные оперативные вмешательства, а именно, уретероскопия с контактной ультразвуковой литотрипсией и литоэкстракцией 1268 пациентам. Сроки наблюдения за пациентами составили от 4 месяцев до 5 лет.

Возраст больных колебался от 19 до 87 лет, в среднем $61,34 \pm 4,09$ лет, то есть наибольшее количество больных составили лица в возрасте около 50-70 лет.

При выполнении уретероскопии мы использовали полужесткий уретероскоп 8F/9.8F компании RICHARD WOLF GmbH (Германия) и видеосистемы с эндокамерами производства фирм R. Wolf (Германия) и Olympus (Япония). Для дезинтеграции конкрементов у 1025 (80,8%) пациентов использовали ультразвуковой литотриптор

R. Wolf (Германия), а у 243 (19,2%) пациентов выполняли лазерную литотрипсию с помощью лазерного литотриптора Richard Wolf Tower 30+. В качестве раствора для ирригации использовали 0,9% раствор натрия хлорида.

Рутинное предоперационное обследование включало изучение жалоб, анамнеза. Проводилось биохимическое и общеклиническое обследование. Интегральной частью дооперационного обследования явилось рентгенологическое обследование, при этом предпочтение отдавалось компьютерной томографии в связи со значительно более высокой информативностью исследования, возможностью определить размеры, локализацию и плотность камня. Успешной считали операцию при полном удалении камня или оставлении резидуальных фрагментов <2 мм.

Для подтверждения эффективности операции на следующий день выполняли УЗИ-исследование, при наличии сомнений последнее дополняли обзорной рентгенографией.

Последующее обследование включало изучение клинико-лабораторных данных, прежде всего наличие изменений в анализах мочи, наличие лихорадки и болевого синдрома. При наличии показаний выполняли ультразвуковое исследование, при выявлении пиелoureteroэктазии выполняли экскреторную урографию или КТ с контрастным усилением.

Стриктуру идентифицировали как рентгенологическую находку в виде сужения мочеточника и (или) гидронефроза при отсутствии резидуальных или рецидивных камней. При отсутствии патологической симптоматики – более или лихорадки, считали, что у пациента имеет место «немая» обструкция. Средние сроки наблюдения до выявления стриктуры составили $24,23 \pm 2,16$ мес (от 7 до 42 месяцев). Результаты наблюдения анализировали статистически и использованием теста Фишера и критерия Стьюдента, считая значение $P < 0,05$ статистически значимым.

Результаты исследования и их обсуждение

Уретероскопия с контактной лазерной или ультразвуковой литотрипсией была выполнена у 1268 больных. Из них у 1115 (87,9%) больных имели место камни нижних отделов мочеточника, располагавшиеся ниже его перекреста с подвздошными сосудами, а у 162 (12,8%) больных камни располагались в проксимальных отделах мочеточника, включая 78 (6,2%) больных с конкрементами верхней трети мочеточника и 84 (6,6%) пациентов с камнями средней трети.

При послеоперационном обследовании статус «stone-free» был подтвержден у 1046 (82,5%) пациентов. Повторная операция выполнена у 43 (3,4%) больных через 2 недели в связи с наличием резидуальных конкрементов. У 82 пациентов отмечены следующие интраоперационные осложнения (табл. 1).

Таблиця 1
Интраоперационные осложнения у больных с камнями мочеточника в зависимости от размеров конкремента

Вид осложнения	Размеры камня, см			Всего
	< 1,0	1,0-1,5	>1,5	
Повреждение слизистой	10 (12,2%)	10 (12,2%)	18 (20,7%)	38 (46,3%)
Ложный ход	7 (8,5%)	8 (9,8%)	3 (3,7%)	17 (20,7%)
Перфорация	8 (9,8%)	7 (8,5%)	5 (6,1%)	20 (24,4%)
Геморрагия, требовавшая прекращения операции	0	1 (1,2%)	5 (6,2%)	6 (7,3%)
Авульсия мочеточника	0	0	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Итого	25 (30,5%)	26 (31,7%)	31 (37,8%)	82 (100%)

При перфорации мочеточника было выполнено немедленное его стентирование, повторная процедура выполнена через 4–6 недель и была успешной в плане полного удаления конкремента. У 31 (37,8%) из 82 больных размеры камня превышали 1,5 см, располагались они у 8 (66,67%) больных в проксимальных, а у 4 (33,3%) больных в дистальных отделах мочеточника. Необходимо отметить, что у 12 (60%) из 20 больных с перфорацией мочеточника выявлены его стриктуры.

Для достижения цели нашего исследования были выяснены причины поздних послеоперационных осложнений, для чего проведен моновариантный анализ основных факторов, которые при выполнении уретеролитотрипсии могли бы повлиять на развитие осложнений данной группы.

Послеоперационные осложнения распределяли по степени тяжести в соответствии с классификацией MCCS (P.A. Clavien, J.R. Sanabria, S.M. Strasberg, 1992).

Grade 1: Любое отклонение от нормального течения операции или послеоперационного периода без необходимости фармакологического, хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства. Допустимо использо-

вание противорвотных, жаропонижающих, анальгетиков, диуретиков, коррекции электролитов и физиотерапии.

Grade 2: Осложнения, требующие фармакологического лечения с использованием препаратов, отличных от тех, которые используются при лечении осложнений Grade 1. Сюда также включены переливания крови и полное парентеральное питание.

Grade 3: Осложнения, требующие хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства.

Grade 3a: Вмешательства, не требующие общей анестезии.

Grade 3b: Вмешательства под общей анестезией.

Grade 4: Осложнения, угрожающие жизни, требующие помещения пациента в отделение интенсивной терапии.

Grade 4a: Моноорганная дисфункция (включая диализ).

Grade 4b: Полиорганная дисфункция.

Grade 5: Смерть пациента.

Данные о распределении поздних послеоперационных осложнений в зависимости от размеров камня приведены в табл. 2.

Таблиця 2
Распределение поздних послеоперационных осложнений в зависимости от размеров камня

Вид осложнения	Степень тяжести	Размеры камня, см			Всего
		< 1,0	1-1,5	> 1,5	
Преходящий рефлюкс	G1	28 (31,1%)	23 (25,6%)	27 (30,0%)	78 (86,7%)
Стриктура мочеточника	G3b	2 (2,2%)	5 (5,6%)	5 (5,6%)	12 (13,3%)
Итого		30 (33,3%)	28 (31,1%)	32 (35,6%)	90 (100%)

Согласно данным, представленным в таблице 2, при размерах камня до 1 см поздние послеоперационные осложнения отмечены у 30 (33,3%) из 90 пациентов. Из них преходящий пузырно-мочеточниковый рефлюкс имел место у 28 (31,1%) больных, а у 2 (2,2%) больных выявлено более тяжелое осложнение – стриктура мочеточника.

При размерах камня от 1 до 1,4 см преходящий рефлюкс выявлен у 23 (25,6%) больных, а стриктура мочеточника у 5 (5,6%) пациентов.

Примерно такое же количество осложнений – всего 32 (35,6%) случаев отмечено у пациентов с конкрементами мочеточника размерами более 1,5 см, при этом у 27 (30,0%) был преходящий рефлюкс, а у 5 (5,6%) пришлось выполнять лечебные мероприятия по поводу стриктуры мочеточника.

При анализе данных о зависимости поздних осложнений от локализации камня в различных отделах мочеточника отмечены особенности, приведенные в табл. 3.

Таблиця 3
Распределение поздних послеоперационных осложнений в зависимости от локализации камня

Вид осложнения	Степень тяжести	Локализация камня			Всего
		в/3	с/3	н/3	
Преходящий рефлюкс	G1	25 (27,8%)	14 (15,6%)	39 (43,3%)	78 (86,7%)
Стриктура мочеточника	G 3b	4 (4,4%)	3 (3,3%)	5 (5,6%)	12 (13,3%)
Итого		29 (32,2%)	17 (18,9%)	44 (48,9%)	90 (100%)

Из данных таблицы 3 следует, что при локализации камня в в/3 мочеточника поздние послеоперационные осложнения отмечены у 29 (32,2%) пациентов, из них у 25 (27,8%) был переходящий рефлюкс, а у 4 (4,4%) пациентов – стриктуры мочеточника. У пациентов с камнями, располагавшимися в с/3 мочеточника осложнения отмечены в 17 (18,9%) случаев. При этом у 14 (15,6%) это был пузырно-мочеточниковый рефлюкс, а у 3 (3,3%) отмечены стриктуры мо-

четочника. При локализации камня в нижних отделах мочеточника, поздние послеоперационные осложнения отмечены примерно у половины всех больных данной группы – у 44 (48,9%) из 90. При этом у 39 (43,3%) выявлен переходящий рефлюкс, а у 5 (5,6%) – стриктуры мочеточника.

Также нами проанализирована взаимосвязь между поздними послеоперационными осложнениями и плотностью камня (табл. 4).

Таблица 4

Распределение поздних послеоперационных осложнений в зависимости от плотности камня

Вид осложнения	Степень тяжести	Плотность камня, НУ			Всего
		< 1000	1000-1500	> 1500	
Преходящий рефлюкс	G1	23 (25,6%)	29 (32,2%)	26 (28,9%)	78 (86,7%)
Стриктура мочеточника	G 3b	3 (3,3%)	5 (5,6%)	4 (4,4%)	12 (13,3%)
Итого		26(28,9%)	34(37,8%)	30 (33,3%)	90 (100%)

При этом, нами было отмечено, что при плотности конкремента до 1000 НУ поздние осложнения возникли у 26 (28,9%) пациентов из 90. У 23 (25,6%) из них выявлен переходящий пузырно-мочеточниковый рефлюкс, а у 3 (3,3%) была выявлена стриктура мочеточника.

У пациентов с плотностью камня от 1000 до 1500 НУ поздние осложнения операции выявлены у 34 (37,8%) больных, а именно переходящий пузырно-мочеточниковый рефлюкс был у 29 (32,2%) пациентов, а у 5 отмечены стриктуры мочеточника. При плотности камня более 1500 НУ осложнения отмечены у трети больных – в 30 (33,3%) случаях. При этом, у 26 (28,9%) выявлен переходящий рефлюкс, а у 4 (4,4%) были стриктуры мочеточника.

У 9 больных имели место стриктуры мочеточника, располагавшиеся в дистальных отделах мочеточника, а у 3 из них они располагались в

проксимальных отделах. Связь между перфорацией мочеточника в зоне стояния камня и стриктурой была статистически значимой ($P=0,005$). В 9 из 12 случаев имела место перфорация стенки мочеточника при дезинтеграции камня большого размера 1,5 см и более. В дистальных отделах мочеточника у 2 из 9 пациентов камень был большим, но при этом его дезинтеграция не сопровождалась перфорацией стенки мочеточника, составив 0,02 % от общего числа больных (табл. 5).

Стриктура мочеточника возникла у 9 (4,4%) из 204 пациентов с камнями 1,5 см и больше и у 3 (0,3%) из 1064 пациентов с камнями меньше 1,5 см. Таким образом, имеет место статистически достоверная корреляция между размером камня и наличием стриктуры ($P < 0.001$ – табл. 6).

Таблица 5

Связь между размерами камня, его локализацией, наличием перфорации мочеточника и наличием стриктуры

Показатель	Отдел мочеточника		Итого
	Проксимальный	Дистальный	
Всего	472	796	1268
Перфорация	4 (0,8%)	4 (0,5%)	8 (0,6%)
Размер камня (см)			
<1,5	1 (0,2%)	2 (0,3%)	3 (0,2%)
>1,5	7 (1,5%)	2 (0,3%)	9 (0,7%)
Количество случаев стриктур	3 (0,6%)	9 (1,1%)	12 (0,9%)
Лечение			
Дилатация		1 (0,1%)	1 (0,1%)
Рассечение	8 (1,7%)	3 (0,4%)	11 (0,9%)

Таблица 6

Взаимосвязь между размером камня и послеоперационными стриктурами мочеточника.

Размеры камня, см	Стриктуры мочеточника	
	Всего больных	Стриктуры мочеточника, абс/%
<1	640	0
1–1,5	424	3 (0,3%)
>1,5	204	9 (4,4%)
Итого	1268	12 (0,9%)

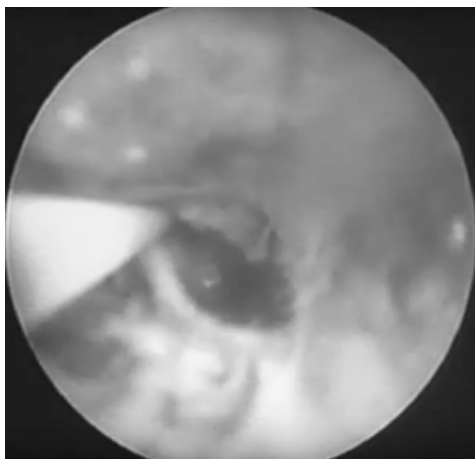


Рис. 1. Послеоперационная стриктура мочеточника.

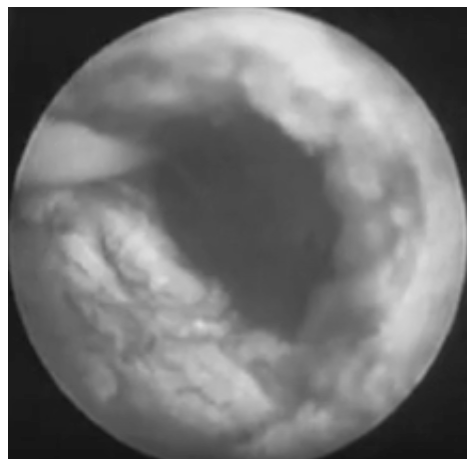


Рис. 2. Эндоскопическая картина после эндоуретеротомии.

У 8 пациентов стриктура была выявлена через 3-6 месяцев после уретероскопии, в то время как у 3 больных стриктура развилась через 13 месяцев, а у 1 больного через 18 месяцев после операции. Во всех этих случаях стриктуры были выявлены благодаря клинической презентации, прежде всего тупой боли в пояснице и (или) субфебрильной лихорадке. Диагноз стриктуры и сопровождавшей ее обструкции подтверждали рентгенологически.

Лечение стриктур заключалось в их дилата-

ции с помощью уретеральных бужей – выполнена у 1 больного или эндоуретеротомии (у 11 больных) с помощью холодного ножа, проведенного через рабочий канал уретроскопа. Операцию завершали установкой мочеточникового стента сроком на 6 недель (рис. 1, 2).

Хирургическое лечение стриктур у всех пациентов оказалось успешным. Рецидива стриктуры не отмечено ни в одном из случаев (рис. 3).



а



б

Рис. 3. Стриктура мочеточника после уретероскопии у пациента 47 лет.

а) При контактной уретеролитотрипсии камня рамерами 1,8 см имела место перфорация мочеточника;
б) Результат лечения через 2 месяца.

Выводы

Таким образом, рутинное послеоперационное обследование с использованием ультразвукового и/или рентгенологического обследования показано всем пациентам после осложненной уретероскопии, а также у всех больных после эндоскопического лечения камней мочеточника более 1,5 см. Наблюдение за такими больными следует осуществлять на протяжении 18 меся-

цев после операции.

Стриктуры могут быть выявлены в поздние сроки даже при отсутствии изменений в раннем послеоперационном периоде.

Наибольший риск развития стриктур имеет место у пациентов с интраоперационными повреждениями стенки мочеточника, а также у больных с камнями размерами более 1,5 см при их локализации в проксимальных отделах.

Перспективы дальнейших исследований

Изучение особенностей послеоперационных осложнений, в частности стриктур мочеточника, у пациентов уретеролитиазом после контактной уретеролитотрипсии позволит уменьшить количество осложнений, снизить риск развития инфекционно-воспалительных заболеваний верхних мочевых путей. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее исследование влияния стентирования мочеточника на развитие интра-, ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Литература

1. Боржієвський А.Ц. Ефективність ендоскопічної літотрипсії каменів сечоводів залежно від тривалості захворювання на уретеролітіаз, розмірів і локалізації конкременту / А.Ц. Боржієвський // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. - 2005. - № 2. - С. 56-59.

2. Мартов А.Г. Опыт клинического применения полужестких миниуретероскопов в диагностике и лечении мочекаменной болезни / А.Г. Мартов, Б.Л. Гушин, Ш.И. Аль-Мусави [и др.] // Урология. - 2003. - № 6. - С. 48-52.
3. Рошин Ю.В. Обґрунтування вибору лікувальної тактики у хворих на уретеролітіаз на основі прогнозування ефективності сучасних методів елімінації конкрементів : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.06 «Урологія» / Ю.В. Рошин. - Донецьк, 2009. - 40 с.
4. Delvecchio F.C. Assessment of stricture formation with the ureteral access sheath / F.C. Delvecchio, B.K. Auge, R.M. Brizuela [et al.] // J. Urology. - 2013. - Vol. 61. - P. 518-522.
5. Geavlete P. Particularities of flexible ureteroscopic approach in treatment of upper urinary tract lithiasis / P. Geavlete, R. Multescu, V. Cauni [et al.] // J. Urol. - 2007. - Vol.70, Suppl. 3A. - P. 179.
6. Cheung M.C. Outpatient ureteroscopic lithotripsy, selective internal stenting and factors enhancing success / M.C. Cheung, S.K. Yip, F.W. Lee [et al.] // J. Endourol. - 2010. - Vol. 14. - P. 559-564.

Реферат

СТРИКТУРИ СЕЧОВОДУ - ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ УСКОПЛЕННЯ КОНТАКТНОЇ УРЕТЕРОЛІТОТРИПСІЇ

Лісовий В.М., Стецишин Р.В.

Ключові слова: уретеролітіаз, контактна літотрипсія, ускладнення, стриктури сечоводу.

Уретероскопія з контактної лазерної або ультразвукової літотрипсією була виконана у 1268 хворих. При аналізі інтраопераційних ускладнень у 12 (60%) з 20 хворих з перфорацією сечоводу виявлено його стриктури. Найбільший ризик розвитку стриктур має місце у пацієнтів з інтраопераційними ушкодженнями стінки сечоводу, а також у хворих з каменями розмірами більше 1,5 см при їх локалізації в проксимальних відділах. Результати дослідження дозволили зробити висновок, що рутинне післяопераційне обстеження з використанням ультразвукового та / або рентгенологічного обстеження показано всім пацієнтам після ускладненої уретероскопії, а також усім хворим після ендоскопічного лікування каменів сечоводу більше 1,5 см. Спостереження за такими хворими слід здійснювати протягом 18 місяців після операції.

Summary

URETERAL STRICTURES: POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF URETERAL LITHOTRIPSY

Lisovyi V. N., Stetsyshyn R. V.

Key words: ureterolithiasis, contact lithotripsy, complications, ureteral stricture.

Ureteroscopy with laser or ultrasonic lithotripsy was performed in 1268 patients. The analysis of intraoperative complications found out ureteral strictures in 12 (60%) of 20 patients with ureteral perforation. The greatest risk of stricture was observed in the patients with intraoperative injuries of the ureter wall and in patients with calculi larger than 1.5 cm localized in the proximal sites. The results of the study enable us to conclude that routine postoperative ultrasound and / or X-ray examination should be recommended to all patients after complicated ureteroscopy as well as to all patients after endoscopic treatment of ureteral calculi larger than 1.5 cm. Follow-up for such patients should be carried out within 18 months after operations.

УДК 616.379-008.64+575.22

Марченко І.В.

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ K121Q ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *ENPP1* ІЗ РОЗВИТКОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Сумський державний університет

Наведено результати дослідження асоціації цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2-го типу) та артеріальної гіпертензії (АГ) за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* у 163 хворих із ЦД 2-го типу і 110 здорових осіб за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Встановлено, що не існує асоціації між досліджуваним поліморфізмом гена *ENPP1* і розвитком АГ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Доведений зв'язок між артеріальною гіпертензією та розвитком ЦД 2-го типу незалежно від генотипу (K/KчиK/Q+Q/Q) за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1*.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ген *ENPP1*, поліморфізм генів.

Представлену роботу виконано в рамках теми наукових досліджень «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб», № держ. реєстрації 0110U005038.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу характеризується інсулінорезистентністю та відносною недостатністю інсуліну. У всьому світі на його частку припадає 80–90% всіх випадків цукрового діабету. Інсулінорезистентність характерна для всіх хворих незалежно від їх ваги та виникає за рахунок різноманітних факторів, включаючи генетичний, значення якого зростає в таких провокуючих умовах, як похилий вік, малорухомий спосіб життя та вісцеральне ожиріння. Все частіше у загальній популяції трапляється коморбідність артеріальної гіпертензії (АГ) та ЦД 2-го типу [1]. Дане поєднання патогенетично обґрунтоване наявністю інсулінорезистентності та гіперінсулінемії [2]. Поєднання АГ та ЦД 2 типу часто асоціюється з наявністю інших компонентів кластера метаболічних порушень – дисліпідемії та центрального ожиріння, що зумовлює зростання випадків ускладненого перебігу даної патології [3,4,5]. У зв'язку з широким поширенням АГ у хворих на ЦД 2-го типу, виникає інтерес досліджувати нові генетичні маркери, відповідальні за інсулінорезистентність та зростання рівня артеріального тиску в її умовах. Одним із таких генів-кандидатів є ген ектонуклеотид пірофосфатази/фосфодіестерази 1 (*ENPP1*), який пригнічує передачу інсулінового сигналу після взаємодії гормону з рецептором. Мутація гену *ENPP1* призводить до порушення аутофосфорилування інсулінового рецептора, внаслідок чого, припиняється подальший каскад реакцій, необхідних для передачі сигналу інсуліну [6]. Досліджуваний поліморфізм K121Q (rs1044498) гена *ENPP1* знаходиться у 4 екзоні. Його суть полягає в тому, що у 43213-й позиції гена азотиста основа аденін заміщена на цитозин. Це призводить до заміни лізину (K) на глутамін (Q) у 121-му положенні молекули *ENPP1* [7]. Відомо, що у носіїв Q-алеля відбувається посилення інгібуючої активності білка *ENPP1* на інсуліновий рецептор, у порівнянні з гомозиготами по K-алелю [8]. Є дані про зв'язок K121Q поліморфізму гена *ENPP1* з

розвитком ЦД в китайській, корейській, індійській, південноафриканській популяціях [9,10,11]. Щодо української популяції такі дані відсутні.

Мета дослідження

Визначення розподілу алельних варіантів K121Q поліморфізму гена *ENPP1* у хворих із цукровим діабетом 2-го типу з нормальним і підвищеним артеріальним тиском (АТ) в українській популяції.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні використано кров 163 хворих із ЦД 2-го типу (53,4% жінок і 46,6% чоловіків). Контрольна група складалася зі 110 пацієнтів, у яких відсутність ЦД 2 типу підтверджували шляхом збору анамнестичних даних та дослідження ряду біохімічних показників крові. Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти підписали інформовану угоду на участь у дослідженнях з наступним забором венозної крові на генетичний аналіз. Для генотипування використовували венозну кров. ДНК з неї виділяли, використовуючи набори "Ізоген" (Росія). Ампліфікацію проводили у суміші специфічних праймерів: прямого (sense) 5' CTGTGTTCACTTTGGACATGTTG 3' і зворотного (antisense) 5' GACGCTGGAAGATACCAGGCTG 3', 50-100 нг ДНК, 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 пМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Тақ-полімерази ("ThermoScientific", США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація 33 циклів: денатурація – 94°C (50 с), гібридизація праймерів – 64,5°C (45 с) і елонгація – 72°C (1 хв). Потім 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18

годин з 5 ОД рестриктази Eco47I (Avall) ("ThermoScientific", США). Наявність у 43213-й позиції гена *ENPP1* аденіну перешкоджає рестрикції, а при заміні аденіну на цитозинрестриктазу Eco47I розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина – 238 п.о) на два фрагменти: 148 і 90 пар основ. Ампліфікати вивченого фрагмента гена *ENPP1* після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13A; 200V) проводили протягом 25 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора ("Біоком", Росія). Одержані результати опрацьовували статистично з використанням пакету програм SPSS 17.0. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 -критерієм Пірсона та t-критерієм Стюдента. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Результати дослідження та їх обговорення

В таблиці 1 представлені результати геноти-

пування за досліджуванним поліморфізмом пацієнтів обох груп порівняння в залежності від наявності чи відсутності супутньої артеріальної гіпертензії. Серед практично здорових індивідів співвідношення генотипів (K/K і K/Q + Q/Q) в осіб з нормальною величиною АТ дорівнювало 78,4 і 21,6 %, а у тих, які мали супутню АГ – 69,4 і 30,6 %. Отже, у групі контролю розподіл генотипів в залежності від наявності чи відсутності супутньої АГ не виходив за межі статистичної значущості ($P = 0,307$).

Серед хворих із цукровим діабетом 2-го типу спостерігались схожі результати. Так, в осіб з нормальною величиною АТ з K/K генотипом 71,9 %, а з K/Q + Q/Q генотипом – 28,1 %. Співвідношення алельних варіантів досліджуваного поліморфізму у хворих із ЦД 2-го типу, що страждали на АГ, становило 63,4 і 36,6 %. Отже, у хворих із ЦД 2-го типу не існує зв'язку між K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* та розвитком АГ ($P = 0,365$).

Таблиця 1
Зв'язок K121Q поліморфізму гена *ENPP1* з артеріальною гіпертензією у групах порівняння

Немає ЦД	Генотип	АГ(-), n (%)	АГ(+), n (%)
	K/K	58 (78,4)	25 (59,4)
	K/Q + Q/Q	16 (21,6)	11 (30,6)
	Разом	74 (100)	36 (100)
$\chi^2 = 1,044$; $P = 0,307$			
ЦД 2 типу	Генотип	АГ(-), n (%)	АГ(+), n (%)
	K/K	23 (71,9)	83 (63,4)
	K/Q + Q/Q	9 (28,1)	48 (36,6)
	Разом	32 (100)	131 (100)
$\chi^2 = 0,820$; $P = 0,365$			

Примітка: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

Таблиця 2
Частота осіб з нормальною та підвищеною величиною артеріального тиску у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1*

Генотип	Контроль, n (%)		ЦД 2-го типу, n (%)
K/K	АГ(-)	58 (69,9)	23 (21,7)
	АГ(+)	25 (30,1)	83 (78,3)
	Разом	83 (100)	106 (100)
$\chi^2 = 44,126$; $P < 0,001$			
K/Q + Q/Q	АГ(-)	16 (59,3)	9 (15,8)
	АГ(+)	11 (40,7)	48 (84,2)
	Разом	27 (100)	57 (100)
$\chi^2 = 16,562$; $P < 0,001$			

Примітка: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

У таблиці 2 наведено частоту осіб з наявністю чи відсутністю супутньої АГ у групах порівняння залежно від K121Q алельних варіантів гена *ENPP1*. Пацієнтів з K/K генотипом без супутньої АГ та з АГ у контролі було 69,9 і 30,1 %, а хворих із ЦД 2 типу – 21,7 і 78,3 % відповідно ($P < 0,001$). Серед носіїв мінорного алеля K/Q + Q/Q осіб із нормальними значеннями АТ та супутньою АГ у контрольній групі було 59,3 і

40,7 %, а в групі хворих на ЦД 2-го типу – 15,8 і 84,2 % відповідно ($P < 0,001$).

Таким чином, було встановлено достовірну асоціацію між супутньою артеріальною гіпертензією та розвитком ЦД 2-го типу незалежно від генотипу за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1*.

Поділ дослідної і контрольної груп на дві підгрупи залежно від наявності чи відсутності АГ, представлено в табл. 3.

Таблиця 3
Зв'язок K121Q поліморфізму гена *ENPP1* з розвитком ЦД 2-го типу в осіб з нормальною та підвищеною величиною артеріального тиску

	Генотип	Контроль, n(%)	ЦД 2-го типу, n(%)
АГ(-)	К/К	58(78,4)	23(71,9)
	К/Q+Q/Q	16(21,6)	9(28,1)
	Разом	74(100)	32(100)
$\chi^2 = 0,542; P = 0,469$			
АГ(+)	К/К	25(69,4)	83(63,4)
	К/Q+Q/Q	11(30,6)	48(36,6)
	Разом	36(100)	131(100)
$\chi^2 = 0,458; P = 0,499$			

Примітка: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

Проаналізувавши отримані дані, не виявлено асоціації досліджуваного K121Q поліморфізму гена *ENPP1* з розвитком ЦД 2-го типу як в осіб із нормальними величинами АТ ($P = 0,469$), так і у пацієнтів з АГ ($P = 0,499$).

У таблиці 4 подано величини АТ сист., АТ діаст. та АТ пул. у практично здорових осіб і у пацієнтів із ЦД 2-го типу залежно від K121Q поліморфних варіантів гена *ENPP1*. В осіб контрольної групи з різними генотипами (К/К і К/Q + Q/Q) значення АТ сист. ($P = 0,184$) та

АТ діаст. ($P = 0,630$) достовірно не відрізнялись. Серед вивчених видів тисків лише АТ пул. в групі контролю у носіїв мінорного алеля К/Q + Q/Q був достовірно вищим, ніж у гомозигот за основним алелем К/К, і становив ($47,2 \pm 1,6$) мм рт.ст. проти ($43,4 \pm 0,8$) мм рт.ст. ($P = 0,024$). Щодо хворих на ЦД 2 типу, то величини АТ сист. ($P = 0,115$), АТ діаст. ($P = 0,351$) та АТ пул. ($P = 0,153$) у носіїв різних генотипів не відрізнялись.

Таблиця 4
Показники артеріального тиску (АТ) у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* ($M \pm m$)

Показники		К/К	К/Q+Q/Q	F	P ₁
АТ сист.	Контроль (n)	123,9 \pm 1,1(83)	126,9 \pm 2,0(27)	0,261	0,184
	ЦД 2-го типу (n)	148,9 \pm 2,0(106)	154,4 \pm 2,9 (57)	0,168	0,115
	P ₂	< 0,001	< 0,001		
АТ діаст.	Контроль	80,4 \pm 0,8	79,6 \pm 1,4	0,590	0,630
	ЦД 2-го типу	89,2 \pm 1,1	90,9 \pm 1,4	0,184	0,351
	P ₂	< 0,001	< 0,001		
АТ пул.	Контроль	43,4 \pm 0,8	47,2 \pm 1,6	0,497	0,024
	ЦД 2-го типу	59,7 \pm 1,5	63,5 \pm 2,3	2,091	0,153
	P ₂	< 0,001	< 0,001		

Примітка: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

Аналіз між групами порівняння показав, що хворі на ЦД 2 типу – гомозиготи за основним алелем (К/К) – мали достовірно вищі показники всіх видів тисків, ніж практично здорові особи.

Так, у хворих на ЦД 2 типу з К/К генотипом показник АТ сист. дорівнював ($148,9 \pm 2,0$) мм рт.ст. проти ($123,9 \pm 1,1$) мм рт.ст. у контролі ($P < 0,001$); АТ діаст. ($89,2 \pm 1,1$) мм рт.ст. проти ($80,4 \pm 0,8$) мм.рт.ст. ($P < 0,001$); АТ пул. ($59,7 \pm 1,5$) мм рт.ст. проти ($43,4 \pm 0,8$) мм.рт.ст. ($P < 0,001$).

У пацієнтів з генотипом К/Q + Q/Q за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* спостерігалися подібні результати. У носіїв мінорного алеля хворих із ЦД 2 типу показник АТ сист. дорівнював ($154,4 \pm 2,9$) мм рт.ст. проти ($126,9 \pm 2,0$) мм рт.ст. у контролі ($P < 0,001$). Величина АТ діаст. у групах порівняння становила ($90,9 \pm 1,4$) мм рт.ст. та ($79,6 \pm 1,4$) мм рт.ст. ($P < 0,001$). У здорових індивідуумів і хворих на ЦД 2-го типу, які були носіями мінорного алеля, показники АТ пул. також достовірно відрізнялись і дорівнювали ($47,2 \pm 1,6$) мм рт.ст. та ($63,5 \pm 2,3$) мм рт.ст. відповідно ($P < 0,001$). Таким чином, виявлено, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу носіїв мінорного алеля величини АТ сист., АТ діаст. та АТ пул. Достовірно вищі, ніж в осіб контрольної групи.

Вивчення механізмів розвитку ЦД у поєднанні

з АГ залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, тому що коморбідність цих патологій має спільний патогенетичний зв'язок і потенціює кардіоваскулярний ризик [4,12]. J.R. Sowers et al. у своїх роботах показали, що у хворих на цукровий діабет підвищення артеріального тиску зустрічається значно частіше, ніж у загальній популяції [13]. Як було показано раніше у дослідженні MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), при однаковій вираженості різних факторів ризику на тлі ЦД їх «шкідливість» зростає в 3-4 рази [12,14]. D. Zhou et al. у своїх роботах зазначили про вплив на розвиток ЦД 2-го типу та АГ таких генів-кандидатів: *ESR*, *KCNJ11*, *PPARG*, *TCF7L2*, *ACE*, *CAPN 10* та *ENPP1* [15].

У проведених нами дослідженнях серед мешканців України не було виявлено асоціації між K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* та АГ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Подібні дані отримали R. Vasudevan et al. у своїх дослідженнях малайзійської популяції [17]. У роботі S. Vassci et al., при дослідженні пацієнтів Сицилії з інсулінорезистентністю, які не мали ожиріння, встановили, що значення АТ в осіб з різними генотипами за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* достовірно не відрізнялися [16].

Висновки

Не існує асоціації між K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* і розвитком АГ у пацієнтів із ЦД 2 типу. Незалежно від генотипу (K/K чи K/Q + Q/Q) встановлений зв'язок між артеріальною гіпертензією та розвитком ЦД 2-го типу. Як в осіб з K/K генотипом, так і в носіїв мінорного алеля, хворих із ЦД 2-го типу величини АТ сист., АТ діаст. та АТ пул. достовірно вищі, ніж в осіб контрольної групи.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується продовжити вивчення асоціації K121Q поліморфізму гена *ENPP1* з різними факторами ризику та з виникненням ускладнень ЦД 2 типу у пацієнтів різних за статтю, за генетичною схильністю і за наявністю супутньої серцево-судинної патології.

Література

1. Soriguer F. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus / F. Soriguer, L. Garrido Sanchez, S. Garcia-Serrano [et al.] // *Obes. Surg.* – 2009. – Vol. 19 (11). – P. 1574-1580.
2. Tian-Peng Z. The relationship between plasma apelin-12 level and hypertension, insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients / Z. Tian-Peng, G. Chang-Hui, Z. Ting-Ting [et al.] // *Chinese Journal of Gerontology.* – 2010. – Iss. 4. – P. 435-437.
3. St-Pierre D.H. Circulating obestatin levels in normal and type 2 diabetic subjects / D.H. St-Pierre, F. Settanni, I. Olivetti [et al.] // *J. Of Endocrinological Investigation.* – 2010. – № 33 (4). – P. 211-214.
4. Erdem G. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / G. Erdem, T. Dogru, I. Tasci [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2008. – Vol. 116 (5). – P. 289-292.
5. Shiming X. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver / X. Shiming, P.S. Tsao, Y. Patrick // *J. Diabetes.* – 2011. – Vol. 3 (3). – P. 225-231.
6. Goldfine I.D. The role of membrane glycoprotein plasma cell antigen 1 ecto nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 in

- the pathogenesis of insulin resistance and related abnormalities / I.D. Goldfine, B.A. Maddux, J.F. Youngren [et al.] // *Endocrine Rev.* – 2008. – № 29. – P. 62-75.
7. Gijssbers R. Functional characterization of the non-catalytic domains of the nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase NPP1 / R. Gijssbers, H. Ceulemans, M. Bollen // *The Biochemical Journal.* – 2003. – Vol. 371, № 2. – P. 321-330.
8. Pizzuti A. A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance / A. Pizzuti, L. Frittitta, A. Argiolas [et al.] // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. – P. 1881-1884.
9. Prakash J. K121Q *ENPP1/PC-1* gene polymorphism is associated with insulin resistance in a North Indian population / J. Prakash, B. Mittal, S. Awasthi [et al.] // *Journal of Genetics.* – 2013. – Vol. 92 (3). – P. 571-576.
10. Li Y.Y. *ENPP1* K121Q polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Chinese population: a meta-analysis including 11,855 subjects / Y.Y. Li // *Metabolism.* – 2012. – Vol. 61 (5). – P. 625-633.
11. El Achhab Y. Association of the *ENPP1* K121Q polymorphism with type 2 diabetes and obesity in the Moroccan population / Y. El Achhab, D. Meyre, N. Bouatia-Naji [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2009. – Vol. 35 (1). – P. 37-42.
12. Stamler J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data / J. Stamler, R. Stamler, J.D. Neaton // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 153. – P. 598-615.
13. Sowers J.R. Treatment of hypertension in patients with diabetes / J.R. Sowers // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1850-1857.
14. Whitworth J.A. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension / J.A. Whitworth // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1983-1992.
15. Zhou D. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism is not associated with type 2 diabetes in a Chinese population / D. Zhou, R. Ruiter, J. Zhang [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2012. – Vol. 13 (3). – P. 372-378.
16. Bacci S. The K121Q polymorphism of the *ENPP1/PC-1* gene is associated with insulin resistance/atherogenic phenotypes, including earlier onset of type 2 diabetes and myocardial infarction / S. Bacci, O. Ludovico, S. Prudente [et al.] // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, № 10. – P. 3021-3025.
17. Vasudevan R. No association of TCF7L2 and *ENPP1* gene polymorphisms in Malaysian type 2 diabetes mellitus with or without hypertension / R. Vasudevan, Ismail Patimah, Ali Aisyah, Mansor Mimi Soraya // *Research Journal of Biological Sciences.* – 2009. – Vol. 4, № 6. – P. 703-709.

Реферат

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ K121Q ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *ENPP1* С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Марченко И.В.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ген *ENPP1*, полиморфизм генов.

Приведены результаты исследования ассоциации сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и артериальной гипертензии (АГ) по K121Q полиморфизму гена *ENPP1* у 163 больных с СД 2-го типа и 110 здоровых лиц с помощью полимеразной цепной реакции. Установлено, что не существует ассоциации между исследуемым полиморфизмом гена *ENPP1* и развитием АГ у пациентов с СД 2-го типа. Доказана связь между артериальной гипертензией и развитием СД 2-го типа независимо от генотипа (K/Кили K/Q + Q/Q) по K121Q полиморфизму гена *ENPP1*.

Summary

ANALYSIS OF ASSOCIATION BETWEEN THE *ENPP1* K121Q GENE POLYMORPHISM AND DEVELOPMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2

Marchenko I.V.

Key words: diabetes type 2, the gene *ENPP1*, gene polymorphism.

This article describes the results obtained by studying association of diabetes mellitus type 2 (DM type 2) and arterial hypertension (AH) in K121Q *ENPP1* polymorphism gene. The study involved 163 patients with type 2 diabetes and 110 healthy individuals who made control group by polymerase chain reaction. It has been established that there is no association between the *ENPP1* gene polymorphism and the development of hypertension in patients with type 2 diabetes. There is the correlation between hypertension and the development of diabetes type 2, regardless of genotype (K / Keeley K / Q + Q / Q) on K121Q *ENPP1* polymorphism gene.

УДК 616.714+616.831]-001-089.168

Масалитин И.Н.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Харьковский национальный медицинский университет

Цель работы – оценка гендерных особенностей тяжелой черепно-мозговой травмы. Проведен анализ историй болезни 106 выживших пациентов с тяжелой изолированной черепно-мозговой травмой, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении Харьковской областной клинической больницы в период с 2010 по 2013 год. Среди пациентов было 85 (80,2±3,9)% мужчин и 21 (19,8±3,9)% женщина в возрасте от 19 до 83 лет. Для оценки состояния пациентов использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также показатели шкал: ком Глазго (ШКГ), оценки трудоспособности Disability Rating Scale (DRS) и модифицированной шкалы оценки степени тяжести травмы RTS (Revised Trauma Score). На основании проведенных исследований показано, что в группе женщин преобладали пациенты в тяжелом состоянии (62%), тогда как в группе мужчин – в состоянии средней степени тяжести (56%). Крайне тяжелое состояние наблюдалось у 9-12% всех больных. Максимальный балл (15) по ШКГ при поступлении в стационар встречался у 27(32±5,1)% мужчин и 5(24±9,3)% женщин, что достоверно не различается. В отдаленном сроке (94±2,6)% мужчин и (90±6,5)% женщин имели максимальные баллы, что указывает на эффективность проведенного лечения. По структуре повреждения головного мозга достоверных отличий между мужчинами и женщинами не выявлено. Наиболее распространенными повреждениями были субдуральные гематомы (29% мужчин и 38% женщин) и контузионные очаги (28% мужчин и 33% женщин).

Ключевые слова: гендерные особенности, черепно-мозговая травма, шкалы оценки состояния пациентов.

Робота виконана в рамках НІР «Обґрунтування комплексного лікування хворих на нейродегенеративні захворювання, наслідки черепно-мозкової і спинномозкової травм, церебральних та спинальних інсультів шляхом застосування аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин і традиційних методів» (2012-2016), виконаної на кафедрі нейрохірургії Харківського національного медичного університету, № гос. Реєстрації 0112U001820.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает первое место в структуре нейрохирургической патологии, и является одним из наиболее часто встречающихся видов травм (30-50% всех травматических повреждений) [10]. По данным ВОЗ количество ЧМТ ежегодно возрастает не менее чем на 2%. Кроме того, в последние годы отмечено более тяжелое течение самих травм, что во многих случаях приводит к гибели пациентов или их глубокой инвалидизации [1,2]. ЧМТ является основной причиной смерти и инвалидности людей в возрасте до 45 лет, опережая опухолевые и сосудистые заболевания.

В США ЧМТ ежегодно получают около 1,4 млн человек, из них почти 50 тыс. человек погибают, и около 80 000 выживших становятся инвалидами [7]. В Европе более 700 тыс. человек страдают от последствий ЧМТ [8], на содержание которых тратится ежегодно более 3 млрд евро [9].

В Украине ЧМТ ежегодно получают 100—200 тыс. человек, из них 11,5-13,5 тыс. детей до 15 лет. В структуре общего травматизма внутричерепные травмы составляют около 4% [3,4,6].

Частота острой ЧМТ в разных регионах Украины колеблется от 2,3 до 6,0 % от всех травм, составляя в среднем 4 - 4,2%, то есть около 200 тыс. человек в год.

Анализ статистических данных о причинах получения ЧМТ в Украине показал, что первое место занимают травмы, полученные в быту (73,2%), второе - на улице (12,8%), третье - дорожно-транспортные (8,6%), четвертое - производственные (1,37%), пятое - спортивные травмы (0,37%) [4].

Значительная распространенность ЧМТ, особенно у лиц трудоспособного возраста, вы-

сокая смертность и инвалидизация, длительная нетрудоспособность людей, перенесших ЧМТ, определяют актуальность исследования ее течения и прогнозирования исхода, что позволит повысить эффективность лечения и профилактики возможных осложнений.

Цель работы

Оценка гендерных особенностей тяжелой черепно-мозговой травмы.

Объект и методы исследования

Под нашим наблюдением находилась группа из 106 выживших пациентов с тяжелой изолированной ЧМТ, проходивших лечение в нейрохирургическом отделении Харьковской областной клинической больницы в период с 2010 по 2013 год. Среди пациентов было 85 (80,2±3,9)% мужчин и 21 (19,8±3,9)% женщина в возрасте от 19 до 83 лет (табл. 1).

На основании представленного распределения можно отметить, что только в первой и последней возрастных группах количество мужчин и женщин достоверно различается. Известно, что в молодом возрасте мужчины намного чаще получают ЧМТ, что соответствует полученным нами результатам.

Всем пациентам при поступлении в стационар, через 72 часа после поступления и в день выписки были выполнены развернутые клинические и биохимические исследования крови. Определялись показатели сердечно-сосудистой (ЧСС, АД) и дыхательной (ЧДД) систем, проводилась КТ головного мозга с определением объема патологического субстрата и его локализации, а также наличия смещения срединных структур мозга.

Таблица 1
Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возрастная группа, годы					
	до 30	31-40	41-50	51-60	61-70	Старше 70
Мужской (n=85)	30 (35±5,2)	14 (16±4,0)	20 (24±4,6)	10 (12±3,5)	8 (9±3,1)	4 (4±2,1)
Женский (n=21)	2 (10±6,5)* $\chi^2 = 5.31$	5 (24±8,6)	4 (19±8,6)	3 (14±7,6)	3 (14±7,6)	4 (19±8,6)* $\chi^2 = 4.96$

Примечание: * - различия в частоте встречаемости пациентов возрастной группы между мужчинами и женщинами достоверны по критерию χ^2 ($p < 0,05$).

Оценка состояния пациентов при поступлении в стационар, при выписке, а также при повторном поступлении в стационар осуществлялась также при помощи шкал: шкалы ком Глазго (ШКГ), шкалы оценки трудоспособности Disability Rating Scale (DRS) [11,14,15] и модифицированной шкалы оценки степени тяжести травмы RTS (Revised Trauma Score) [5]. Шкала DRS дает развернутую информацию о степени и качестве трудовой и социальной реабилитации пациентов. При оценке состояния пациента по шкале DRS принимаются во внимание как элементарные функции, такие как открывание глаз, двигательная и речевая реакции, так и навыки самообслуживания. Кроме того, по шкале DRS оценивается способность пациента к сложной социальной активности, такой как трудовая деятельность и обучение.

Тяжесть состояния далеко не всегда коррелирует с тяжестью анатомических повреждений, а функциональным компонентом травмы. Эта характеристика определяется состоянием органно-функциональных систем организма пострадавшего в конкретный промежуток времени, степени реализации и эффективности биологического ответа на травму. Тяжесть состояния пострадавшего является динамическим параметром травмы, постоянно меняется в процессе

лечения, и требует постоянного объективного количественного выражения.

Шкала RTS является модификацией и упрощением шкалы оценки степени тяжести травмы TS, которая разрабатывалась для задач сортировки раненых в военно-полевых условиях. Упрощенная шкала RTS позволяет быстро оценить тяжесть состояния потерпевшего и имеет прогностическую точность 85%. Эта шкала была использована нами для оценки состояния пациентов с ЧМТ при поступлении в стационар.

Результаты исследований и их обсуждение

При расчете показателя шкалы RTS используются значения показателей ШКГ, систолического артериального давления и частоты дыхания. Интервалам значений каждого из этих показателей соответствуют баллы, которые суммируются. Если сумма баллов равна 12, то состояние пациента оценивают как средней тяжести, 11- тяжелое, 10 и менее – крайне тяжелое. На основании данных, представленных в табл. 2, можно отметить, что в группе женщин преобладали пациенты в тяжелом состоянии (62%), тогда как в группе мужчин – в состоянии средней степени тяжести (56%). Крайне тяжелое состояние наблюдалось у 9-12% всех больных.

Таблица 2
Распределение пациентов по степени тяжести состояния, (%)

Пол	Состояние при поступлении	Баллы
Мужской	Крайне тяжелое	9(12,0±3,5)
	Тяжелое	27(32±5,1)
	Средней степени тяжести	48 (56±5,4)
Женский	Крайне тяжелое	2(9,0±6,2)
	Тяжелое	13(62±10,6)**
	Средней степени тяжести	7(29±9,9)*

Примечания: * - различия в частоте встречаемости состояния средней степени тяжести между группами мужчин и женщин достоверны по критерию χ^2 ($p < 0,05$); ** - различия в частоте встречаемости тяжелого состояния между группами мужчин и женщин достоверны по угловому критерию Фишера ($p < 0,05$).

Поскольку группа женщин небольшая по объему, для сравнения результатов в разные сроки наблюдения был использован непараметрический критерий Вилкоксона. Группа мужчин имела достаточный объем для применения параметрического t-критерия Стьюдента.

В табл. 3 представлены средние значения показателей шкал пациентов мужского и женского

го пола. Можно отметить сходную динамику показателей мужчин и женщин в разные сроки наблюдения. Показатель ШКГ в процессе лечения и в отдаленном сроке наблюдения увеличивается, а показатель шкалы DRS снижается, что указывает на улучшение состояния сознания и быстрой адаптации.

Таблиця 3
Средние значения показателей шкал пациентов с ЧМТ

Пол	Шкалы	Срок наблюдения		
		При поступлении	При выписке	При повторной госпитализации
Мужской (n=85)	ШКГ	12,5±2,7	13,7±1,7	14,8±1,4*
	DRS	9,5±7,6	4,5±4,0	1,5±1,2*
Женский (n=21)	ШКГ	12,3±1,9	13,5±1,0	14,8±0,6**
	DRS	11,2±5,9	5,3±3,8	1,9±1,5**

Примечания: * - различия в средних значениях показателя при поступлении в стационар и в отдаленном периоде достоверны по критерию Стьюдента ($p < 0,05$); ** - различия в средних значениях показателя при поступлении в стационар и в отдаленном периоде достоверны по критерию Вилкоксона ($p < 0,01$).

Таблиця 4
Распределение больных мужского и женского пола в зависимости от значений показателя шкалы ком Глазго

Пол	Баллы	Состояние сознания	Сроки наблюдения		
			При поступлении в стационар (1-й срок)	В динамике лечения (2-й срок)	При выписке (3-й срок)
Мужской (n=85)	15	Ясное	27(32±5,1)	33(39±5,3)	80 (94±2,6)** $\chi^2 = 58,3$
	13-14	Умеренное оглушение	22(26±4,8)	38(45±5,4)* $\chi^2 = 6,6$	2(2±1,5)** $\chi^2 = 42,4$
	11-12	Глубокое оглушение	20 (24±4,6)	9(11±3,4)* $\chi^2 = 5,0$	2(2±1,5)** $\chi^2 = 4,8$
	8-10	Сопор	6 (7±2,8)	3(4±2,1)	1 (1±0,7)
	6-7	Умеренная кома	6(7±2,8)	0	0
	4-5	Глубокая кома	3(4±2,1)	1(1±0,7)	0
Женский (n=21)	15	Ясное	5(24±9,3)	5 (24±9,3)	19(90±6,5)** $\chi^2 = 19,1$
	13-14	Умеренное оглушение	2(10±6,5)	13(62±10,6)* $\chi^2 = 12,6$	2(10±6,5)** $\chi^2 = 12,6$
	11-12	Глубокое оглушение	11(52±10,9) ¹ $\chi^2 = 6,8$	3(14±7,6)* $\chi^2 = 6,9$	0
	8-10	Сопор	3(14±7,6)	0	0
	6-7	Умеренная кома	0	0	0
	4-5	Глубокая кома	0	0	0

Примечания: * - различия в частоте встречаемости соответствующего состояния сознания в первый и второй сроки наблюдения достоверны по критерию χ^2 ($p < 0,05$);

** - различия в частоте встречаемости соответствующего состояния сознания во второй и третий сроки наблюдения достоверны по критерию χ^2 ($p < 0,05$);

¹ - различия в частоте встречаемости соответствующего состояния сознания между мужчинами и женщинами достоверны по критерию χ^2 ($p < 0,05$).

Средние значения показателей шкал не дают полного представления о результатах лечения больных ЧМТ, поэтому была рассчитана частота встречаемости разных значений показателей при поступлении, выписке и повторной госпитализации больных (табл. 4).

Максимальный балл (15) по ШКГ при поступлении в стационар встречался у 27(32±5,1)% мужчин и 5(24±9,3)% женщин, что достоверно не различается. В этот период достоверно различается только частота встречаемости пациентов в глубоком оглушении. В группе женщин таких пациентов достоверно больше. Во второй и третий сроки наблюдения достоверных отличий в частоте встречаемости конкретного состояния сознания между мужчинами и женщинами не выявлено. Можно отметить, что в группах мужчин и женщин в процессе лечения и в отдаленный период наблюдается достоверное увеличение числа лиц с максимальными баллами по ШКГ. В группе мужчин их (94±2,6)%, в группе женщин - (90±6,5)%, что указывает на эффективность проведенного лечения.

На основании анализа результатов, пред-

ставленных в табл. 5 можно отметить, что на момент поступления более 75% мужчин и 80% женщин имели средний и выраженный дефицит сложной социальной активности, на момент выписки процент таких пациентов достоверно снизился до 30% у мужчин и 48% - у женщин. Динамика изменения показателя в группе мужчин и женщин сходная и выражается в уменьшении частоты встречаемости среднего и выраженного дефицита и росте числа пациентов с легким дефицитом, что является критерием успешности лечения и реабилитации. Можно отметить, что достоверных отличий в частоте встречаемости разных степеней дефицита сложной социальной активности между мужчинами и женщинами не выявлено.

При ЧМТ существенную роль при прогнозе исхода заболевания играет структура повреждений головного мозга (табл. 6). Можно отметить, что достоверных отличий в частоте встречаемости каждого из повреждений между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Таблица 5
Результаты оценки трудовой и социальной реабилитации пациентов по шкале DRS

Пол	Степень дефицита по шкале DRS, баллы	На момент поступления	На момент выписки	При повторной госпитализации
Мужской	Отсутствует	3 (3,5±2,1)	3 (3,5±2,1)	5 (6±2,6)
	Легкая (1-3)	19 (22±4,5)	55(65±5,2)* $\chi^2 = 31,0$	74 (88±3,5)** $\chi^2 = 11,6$
	Средняя (4-11)	38 (45±5,4)	18(21±4,4)* $\chi^2 = 10,65$	5 (6±2,6)** $\chi^2 = 8,5$
	Выраженная (12-29)	25 (30±5,0)	8(9,5±3,3)* $\chi^2 = 10,9$	0
Женский	Отсутствует	0	0	2 (10±6,5)
	Легкая (1-3)	3 (14±7,6)	11(52±10,9)* $\chi^2 = 6,9$	19 (90±6,5)** $\chi^2 = 7,5$
	Средняя (4-11)	10 (42±10,8)	9(43±10,7)	0
	Выраженная (12-29)	8 (38±10,6)	1(5±4,8)* $\chi^2 = 6,9$	0

Примечания: * - различия в частоте встречаемости соответствующей степени дефицита по шкале DRS на момент поступления в стационар и на момент выписки достоверны по критерию χ^2 ($p < 0,05$); ** - различия в частоте встречаемости соответствующей степени дефицита по шкале DRS на момент выписки и при повторной госпитализации достоверны по критерию χ^2 ($p < 0,05$).

Таблица 6
Распределение пациентов в зависимости от структуры повреждений головного мозга, (%)

Тип повреждения	Пол	
	Мужской(n=85)	Женский(n=21)
Эпидуральная гематома	11(13±3,6)	2 (10±6,5)
Субдуральная гематома	25 (29±4,9)	8 (38±10,6)
Контузионные очаги	24 (28±4,9)	7 (33±10,3)
Внутримозговая гематома	3 (5±2,4)	2 (2±1,5)
Вдавленный перелом костей черепа	10 (12±3,5)	2 (2±1,5)
Линейный перелом костей черепа	2 (2±1,5)	0
Субарахноидальное кровоизлияние	27(32±4,8)	3 (14±7,8)

Выводы

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. При поступлении в стационар в группе женщин преобладали пациенты в тяжелом состоянии (62%), тогда как в группе мужчин – в состоянии средней степени тяжести (56%). Крайне тяжелое состояние наблюдалось у 9-12% всех больных.

2. Как у мужчин, так и у женщин показатель ШКТ в процессе лечения и в отдаленном сроке наблюдения достоверно увеличивается, а показатель шкалы DRS снижается, что указывает на улучшение состояния сознания и бытовой адаптации больных. Достоверных отличий в показателях шкал между мужчинами и женщинами в разные сроки наблюдения не выявлено.

3. Анализ структуры повреждений головного мозга в исследуемой группе пациентов не выявил достоверных отличий между мужчинами и женщинами по частоте встречаемости различных типов повреждений.

Перспективой дальнейших исследований является сравнительная оценка особенностей ЧМТ

в группах больных с благоприятным и фатальным исходом заболевания.

Литература

1. Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы: [рук-во для врачей]; под ред. А. Ю. Макарова. - СПб., 1998. - 602 с.
2. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / [А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов и др.]. - М.: Антдор, 2002. - Т. 1. - 550 с.
3. Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы / Е. Г. Педаченко, С. Я. Семисалов, В. Н. Ельский, А.М. Кардаш. - Донецк: Алекс, 2002. - 156 с.
4. Лехан В. М. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні / В. М. Лехан, А. П. Гук // Україна. Здоров'я нації. - 2010. - № 2 (14). - С. 7-14.
5. Оценка тяжести травмы. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://ilive.com.ua/health/ocenka-tyazhesti-travmy_105702i15989.html.
6. Эпидемиология инвалидности вследствие черепно-мозговой травмы в Украине / [Н.К. Хобзей, Е.Г. Педаченко, В.А.Голик, А.П. Гук и др.] // Україна. Здоров'я нації. - 2011. - Вип. 3 (19). - С. 30-34.
7. Черепно-мозговая травма [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://ilive.com.ua/health/cherepno-mozgovaya-travma_108127i15958.html
8. Olesen J. Consensus document on European brain research / J. Olesen, M. Baker, T. Freud [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2006. - Vol. 77 (suppl. 1). - P. 11-149.
9. Andlin-Sobocki P. Costs of disorders of the brain in Europe / P. Andlin-Sobocki, B. Jonsson, H-U. Wittchen [et al.] // Europ. J. Neurol. - 2005. - Vol. 12 (suppl. 1). - P. 1-24.
10. Lippert-Grüner M. Health-related quality of life during the first year after severe brain trauma with and without polytrauma / M. Lippert-Grüner, M. Maegele, H. Haverkamp [et al.] // Brain Inj. - 2007. - Vol. 21 (5). - P. 451-455.

Реферат

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Масалітін І.М.

Ключові слова: гендерні особливості, черепно-мозкова травма, шкали оцінки стану пацієнтів.

Мета роботи - оцінка гендерних особливостей важкої черепно-мозкової травми.

Проведено аналіз історій хвороби 106 пацієнтів з важкою ізольованою черепно-мозковою травмою, які вижили та знаходилися на лікуванні в нейрохірургічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні в період з 2010 по 2013 рік. Серед пацієнтів було 85 (80,2±3,9) % чоловіків і 21 (19,8±3,9) % жінок у віці від 19 до 83 років. Для оцінки стану пацієнтів було використано клінічні, лабораторні та інструментальні методи, а також показники шкал: ком Глазго (ШКГ), оцінки працездатності Disability Rating Scale (DRS) та модифікованої шкали оцінки ступеня тяжкості травми RTS (Revised Trauma Score). На підставі проведених досліджень показано, що в групі жінок переважали пацієнти у важкому стані (62%), тоді як в групі чоловіків - в стані середнього ступеня тяжкості (56%). Україй важкий стан спостерігався у 9-12% усіх хворих. Максимальний бал (15) по ШКГ при госпіталізації зустрічався у 27 (32±5,1) % чоловіків і 5 (24±9,3) % жінок, що достовірно не розрізняється. У віддаленому терміні (94±2,6) % чоловіків і (90±6,5) % жінок мали максимальні бали, що вказує на ефективність проведеного лікування. По структурі ушкодження головного мозку достовірних відмінностей між чоловіками і жінками не виявлено. Найбільш поширеними ушкодженнями були субдуральні гематоми (29% чоловіків і 38% жінок) та контузійні вогнища (28% чоловіків і 33% жінок).

Summary

SEX-RELATED PECULIARITIES OF CRANIOCEREBRAL TRAUMA

Masalitin I.N.

Key words: sex-related peculiarities, craniocerebral trauma, scales to evaluate of patients' condition.

The aim of the paper is to evaluate sex-related peculiarities of severe forms of craniocerebral trauma. 106 case histories of survived patients with severe forms of craniocerebral trauma were analyzed. These patients took the course of treatment at the neurosurgical department of Kharkov District Clinical Hospital from 2010 to 2013. There were 85 men (80,2±3,9)% and 21 women (19,8±3,9) %, their age ranged from 19 to 83. Clinical, laboratory, instrumental methods were used to evaluate patients' condition. The patients were also evaluated according to Glasgow Coma Scale, Disability Rating Scale (DRS) and RTS (Revised Trauma Score). Based on the findings obtained it has been found out the women (62%) had more severe forms of trauma, while men (56 %) had moderate traumas. Extremely severe condition was observed in 9-12% of all patients. Maximal score according to Glasgow Coma Scale (15) was detected in 27(32±5,1)% of men and in 5(24±9,3)% of women. In follow-up period (94±2,6)% of men and (90±6,5)% of women demonstrated maximal grades that indicates the efficacy of their treatment. No significant differences between men and women were detected according to the structure of brain damages. The most widespread injuries were subdural haemorrhages (29% of men and 38% women) and contusive foci (28% of men and 33% of women).

УДК 616.12-008.46-036.12-071:616.379-008.64

Меденцева О.О.

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ M235T ГЕНА АНГІОТЕНЗИНОГЕНА З РІВНЯМИ ST2, NTproBNP ТА ФНО-А В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

Метою роботи було дослідити зв'язок поліморфізму M235T гена ATG з рівнями ST2, NTproBNP та ФНО- α в сироватці крові у хворих з ХСН зберФВ ЛШ та ЦД 2 типу. В дослідженні взяли участь 83 стабільних пацієнти з ХСН зберФВ ЛШ II-III ФК за класифікацією NYHA з ФВ \geq 45%. Середній вік хворих склав 62,9 \pm 8,1 років; середня тривалість ХСН склала 3,7 років. Серед досліджуваних було 32 (38,5%) чоловіки і 51 (61,5%) жінка. Визначали рівень ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ колориметричним ензиматичним методом. Для визначення алелів та генотипів поліморфного гена ATG M235T проводили виділення геномної ДНК з венозної крові. Молекулярно-генетичне тестування ДНК виконували з використанням набору реагентів для виявлення поліморфізмів в геномі людини методом ПЛР з електрофоретичною схемою детекції результату "СНП-ЕКСПРЕС". Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідністю до рівноваги Харді-Вайнберга. Рівень NTproBNP, ФНП- α , ST2 в сироватці крові визначали методом ІФА. Допплерокардіографічне дослідження проводили ультразвуковим методом на апараті Vivid3 (Японія) з механічним датчиком 3,5 МГц. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS v.19.0. Усі хворі з ХСН зберФВ ЛЖ були розподілені на групи: в 1-у групу входили пацієнти з ХСН зберФВ ЛШ та ЦД 2 типу (n=45), в 2-у групу - з ХСН зберФВ ЛШ без ЦД 2 типу (n=38), 3-я група контролю включала практично здорових осіб (n=29). У подальшому хворі були розподілені за генотипом на підгрупи. Пацієнти із супутнім ЦД 2 типу відрізнялись за показниками вуглеводного, ліпідного обміну, ІМТ та мали більш виражену діастолічну дисфункцію (p<0,5). Досліджувані групи не відрізнялися за розподілом поліморфних варіантів M235T гена ATG. У хворих 1-ї групи ММ генотип зустрічався у 20% випадків, МТ – у 47% та ТТ – у 33%. У пацієнтів 2-ї групи ММ – зустрічався у 24% випадків, МТ – у 50% і ТТ – у 26%. В групі контролю ММ генотип зустрічався у 14,8% випадків, МТ – у 55,6% та ТТ – у 29,6%. Виявлено, 1-а і 2-а групи хворих не відрізнялися за рівнем NTproBNP, ФНП- α та ST2. В групах за генотипом не було різниці в концентрації NTproBNP та ФНО- α між носіями Т та М алелів як в 1-й, так і в 2-й групі хворих. У хворих з ХСН зберФВ та ЦД 2 типу, які були носіями Т алеля, рівень ST2 достовірно перевищував цей показник у ММ гомозигот (p<0,5). Серед усіх пацієнтів з ХСН зберФВ ЛШ та генотипом ТТ+МТ переважає II стадія ГХ у порівнянні з хворими з генотипом ММ (p<0,05). У пацієнтів з ХСН зберФВ ЛШ і супутнім ЦД 2 типу, які були носіями МТ+ТТ генотипу, більш високі рівні ЗХС, ТГ та ХС ЛПДНЩ, ніж у хворих без ЦД (p<0,05). Пацієнти з ХСН зберФВ ЛШ і ЦД 2 типу та без нього мають однаковий розподіл генотипів поліморфізму ангіотензиногена M235T. Поліморфізм ATG M235T асоційований з рівнем маркера фіброзу ST2 у хворих з ХСН зберФВ ЛШ. Носійство алеля Т у пацієнтів з ХСН і ЦД 2 типу асоціюється з більш вираженими порушеннями ліпідного обміну, ніж у пацієнтів без ЦД 2 типу.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність із збереженою фракцією викиду, цукровий діабет 2 типу, ST2, генетичний поліморфізм ATG M235T.

Робота виконувалась в рамках науково-дослідної роботи відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології», № держ. реєстрації 0116U003038.

Вступ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) на сьогодні є важливою проблемою охорони здоров'я, інтерес до якої обумовлений високими показниками інвалідизації, летальності та значними витратами на лікування. За оцінками American Heart Association Statistics Committee та Stroke Statistics Subcommittee кількість хворих з ХСН складає 62 мільйонів пацієнтів у всьому світі, і ця цифра за прогнозами буде зростати [11]. Це найбільш поширений діагноз у пацієнтів віком від 65 років і більше, госпіталізованих в країнах з високим рівнем доходу. Незважаючи на певний прогрес у лікуванні, прогноз серцевої недостатності гірший, ніж у деяких видів раку [2].

В даний час йде пошук маркерів, здатних виявити ХСН на більш ранніх стадіях, оцінити про-

гноз для пацієнта, визначити тяжкість захворювання, ймовірні наслідки і відповідь на лікування. Одним з найбільш перспективних нових біомаркерів є маркер фіброзу ST2. Розчинний ST2 виділяється з кардіоміоцитів, фібробластів та ендотеліальних клітин після біомеханічного стресу та блокує кардіопротективний ефект інтерлейкіну-33, сприяючи розвитку ремоделювання і фіброзу міокарда. Доведено, що ST2 прогнозує смерть на протязі року у хворих із ХСН. Згідно з останніми даними, у пацієнтів із ХСН зі збереженою фракцією викиду (зберФВ) лівого шлуночка (ЛШ) ST2 корелює з наявністю та тяжкістю захворювання, що відбуваються при ХСН і може визначати відповідь на лікування цього синдрому [10,6].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) є головним регулятором судинного тону-

су, гомеостазу натрію і води. Ренін юктагломерулярного апарату нирок запускає перетворення ангіотензиногена в неактивний ангіотензин I (AT I), далі ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ) перетворює AT I в активний судинозвужувальний ангіотензин II (AT II). AT II зв'язується з AT 1 рецепторами, що призводить до вазоконстрикторних, проліферативних, прозапальних ефектів і надалі - до розвитку склеротичних змін тканин і судин, що в подальшому завершується розвитком ХСН [3]. Доведено, що AT II стимулює збільшення синтезу білків міокарда, сприяючи збільшенню міоцитів, активації кардіального фіброзу і специфічних внутрішньоклітинних каскадів, які призводять до гіпертрофії міокарда. Крім того, AT II активує судинний апоптоз клітин, сприяє ремоделюванню судин і ішемії кардіоміоцитів. Надлишок AT II призводить до проліферації фібробластів, а потім і до дисбалансу в процесі синтезу і деградації колагену екстрацелюлярного матриксу з надмірним його накопиченням. В результаті всіх вищеописаних процесів підвищується жорсткість міокарда, що обумовлює розвиток фіброзу, який може визначати подальший перебіг захворювання.

Ангіотензиноген (ATG) є компонентом РААС, який вивільняється з печінки і розщеплюється реніном. M235T поліморфізм гена AGT (амінокислотна заміна метіоніну на треонін в 235 кодоні) пов'язаний з підвищеними від 10% до 20% рівнями ATG у 235TT гомозигот порівняно з гомозиготами 235MM. На сьогоднішній день відомо, що поліморфізм M235T пов'язаний зі схильністю до артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця і фібриляції передсердь. В деяких дослідженнях виявлений зв'язок між поліморфізмом M235T і СН, в той час як інші автори такої асоціації не встановили, припускаючи, що вказаний поліморфізм може служити тільки в якості можливо-го фактора ризику розвитку СН [8].

Нещодавно був опублікований перший метааналіз баз даних Google Scholar, PubMed, Cochrane Library і Китайської національної інфраструктури знань щодо зв'язку між поліморфізмом M235T і ризиком розвитку СН в період з січня 1990 р по квітень 2012р. Згідно з отриманими даними в цілому M235T поліморфізм не був пов'язаний з ризиком СН серед населення. Коли ж всіх пацієнтів стратифікували за національністю, значно підвищений ризик СН спостерігався у представників білої європеоїдної раси. І навпаки, ніяких асоціацій не було виявлено серед азіатів, що частково пояснюється можливою роллю етнічних відмінностей, генетичного фону і середовища, у якому вони жили, а частково - різним рівнем у них ATG плазми. Попередні метааналізи показали, що плазмові рівні ATG були достовірно вищими при порівнянні гомозигот (TT проти MM) і гетерозигот (MT проти MM) у європеоїдів, тоді як у азіатів рівні ATG у носіїв T алеля не відрізнялися в порівнянні з MM генотипом [13].

Незважаючи на те, що деякі наукові дослідження виявили зв'язок між M235T поліморфізмом гена ATG і СН, це питання залишається відкритим. Sanderson та ін. були першими, хто вивчив асоціацію поліморфізму M235T з СН в когорті китайських пацієнтів, проте результати дослідження показали, що M235T поліморфізм не пов'язаний з виживанням або тяжкістю синдрому СН. У той же час в дослідженні, проведеному Pilbrow і співавт. серед пацієнтів Нової Зеландії, показали, що M235T поліморфізм може нести прогностичну інформацію для оцінки довготривалого виживання у пацієнтів із СН [13]. Механізми впливу M235T поліморфізму на ризик розвитку та перебіг ХСН потребують подальшого вивчення.

Мета роботи

Дослідити зв'язок поліморфізму M235T гена ATG з рівнями ST2, NTproBNP та ФНО-α в сироватці крові у хворих з ХСН з берфВ ЛШ та ЦД 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди в дослідженні взяли участь 83 стабільних пацієнти з ХСН з берфВ ЛШ II-III ФК за класифікацією NYHA з ФВ≥45%. Хворі пройшли комплексне обстеження на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Середній вік хворих склав 62,9±8,1 років; середня тривалість ХСН склала 3,7 років. Серед досліджуваних було 32 (38,5%) чоловіки і 51 (61,5%) жінка. У досліджувану групу увійшли переважно хворі з АГ - 59 пацієнтів (71%), в тому числі в поєднанні з ІХС - 73 пацієнти (88%) і 15 пацієнтів (18%) з ІМ в анамнезі.

Всім хворим проводилося стандартне клініко-лабораторне обстеження відповідно до діючих рекомендацій. Антропометричні обстеження проводилися за стандартними методами з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

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

Додатково проводився тест шестихвилинної ходьби для оцінки фізичної толерантності та об'єктивізації функціонального статусу хворих з ХСН. Якість життя пацієнтів з ХСН визначали за допомогою Міннесотського опитувальника якості життя хворих з ХСН.

Для оцінки ліпідного обміну досліджували рівень загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) з використанням реактивів CORMAY (Польща) колориметричним ензиматичним методом на біохімічному аналізаторі Humalyser-2000. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Фрідевальд: $\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,22)$.

З метою дослідження вуглеводного обміну визначали глюкозу крові глюкозооксидантним методом за допомогою реактивів «СпайнЛаб», НВА1 - імуноферментним методом з викорис-

танням реактивів Human (Німеччина), в сироватці крові методом ІФА визначали вміст інсуліну Інсулін ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Для визначення інсулінорезистентності розраховували індекс HOMA (Гомеостаз Модель Assesment Інсулін Resistanse) за формулою:

$HOMA = \text{глюкоза крові натще (ммоль / л)} \times \text{інсулін крові натще (мкЕД / л)} / 22,5$

Для визначення алелей та генотипів поліморфного гена АТГ М235Т проводили виділення геномної ДНК з венозної крові. Молекулярно-генетичне тестування ДНК виконували з використанням набору реагентів для виявлення поліморфізмів в геномі людини методом ПЛР з електрофоретичною схемою детекції результату "СНП-ЕКСПРЕС" з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів на ампліфікаторі «Терцик». Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідністю до рівноваги Харді-Вайнберга.

Рівень NTproBNP у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою реактивів «NTproBNP-БЕСТ-ІФА» (Росія). ФНП-α в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою реактивів «альфа-ФНП-ІФА-БЕСТ» (Росія). ST2 в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою реактивів PresageST2 Critical Diagnostics (США). Дослідження проводилися у лабораторії біохімічних і імуноферментних методів дослідження з клінічною морфологією ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Допплерокардіографічне дослідження проводили ультразвуковим методом на апараті Vivid3 (Японія) з механічним датчиком 3,5 МГц. Реєстрація зображення здійснювалася в М- і В-режимах. Визначали лінійні розміри порожнини серця - передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП) і правого шлуночка (ПШ), кінцево-систолический і кінцево-діастолічний розміри лівого шлуночка (КСР, КДР ЛШ). Для оцінки систолічної функції ЛШ визначали ФВ. Діастолічну функцію (ДФ) ЛШ оцінювали шляхом визначення співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ до швидкості потоку в систолу (Е/А), часу ізовольмічного розслаблення (IRVT) і часу уповільнення трансмітрального кровотоку раннього діастолічного наповнення (ДсТ).

Пацієнти отримували стандартну терапію згідно з національними рекомендаціями.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS v.19.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі хворі з ХСНзберФВ ЛЖ були розподілені на групи: в 1-у групу входили пацієнти з ХСНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу (n=45), в 2-у групу - з ХСНзберФВ ЛШ без ЦД 2 типу (n=38), 3-я група контролю включала практично здорових осіб (n=29). У подальшому хворі були розподі-

лені за генотипом на підгрупи.

Згідно з отриманими даними пацієнти із супутнім ЦД 2 типу відрізнялись за показниками вуглеводного, ліпідного обміну, ІМТ та мали більш виражену діастолічну дисфункцію (p<0,5) (табл.)

Відомо, що поліморфізм 235Т гена АТГ зустрічається в європейській популяції з частотою 15-20% [0]. Досліджувані нами групи достовірно не відрізнялися за розподілом поліморфних варіантів М235Т гена АТГ. У хворих 1-ї групи ММ генотип зустрічався у 20% випадків, МТ генотип – у 47% та ТТ генотип – у 33%. У пацієнтів 2-ї групи ММ генотип – зустрічався у 24% випадків, МТ генотип – у 50% і ТТ генотип – у 26%. В групі контролю ММ генотип зустрічався у 14,8% випадків, МТ генотип – у 55,6% та ТТ генотип – у 29,6% (рис. 1).

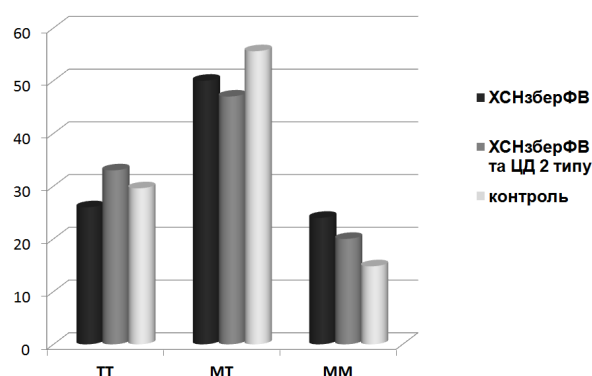


Рис. 1. Діаграма розподілу генотипів у хворих з ХСНзберФВ на тлі ЦД 2 типу та без нього.

Аналіз вмісту біомаркерів в крові виявив, що 1-а і 2-а групи хворих не відрізнялися за рівнем NTproBNP – 144,3 пг/мл [141,3;162,0] та 144,8 [141,3;155,1] відповідно; вміст ФНО-α у 1-й та 2-й групах склав 5,4 пг/мл [3,9;6,7] та 6,4 пг/мл [4,5;7,3], відповідно, що також не досягало критерію достовірності. При порівнянні 1-ї та 2-ї груп за показником рівня ST2 відмінностей не було виявлено: у пацієнтів з ХСНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу рівень ST2 склав 20,5 нг/мл [18,3;24,6], в групі ХСНзберФВ ЛШ без ЦД 2 типу – 19,6 пг/мл [18,5; 29,3]. Отримані нами результати не підтверджуються даними інших досліджень, які свідчать про більш високі рівні ST2 в крові у хворих на ЦД 2 типу в порівнянні з пацієнтами з предіабетом та без ЦД 2 типу [7]. Також відомо про кореляції рівня ST2 з маркерами ЦД - індексом інсулінорезистентності, глюкозою натще, інсуліном [9]. Асоціація рівня ST2 з ЦД 2 типу у пацієнтів з ХСН були виявлені в дослідженні Framingham Heart Study [14].

З урахуванням відомостей про те, що носійство алелю Т гену АТГ передбачає більш високий рівень ангіотензиногену в крові як у гомозигот, так і у гетерозигот, та асоційовано з артеріальною гіпертензією, ІХС та фібриляцією передсердь [13], ми розділили хворих на 2 групи за генотипом – ТТ+МТ та ММ.

Таблиця
Характеристика досліджуваних груп

Показник	ХСНзберФВ (n=38)			ХСНзберФВ і ЦД 2 тип (n=45)		
	Me	25%	75%	Me	25%	75%
Вік, роки	65,0	54,0	72,0	60,5	53,0	67,0
САТ, мм рт ст	160,0	140,0	170,0	165,0	150,0	180,0
ДАТ, мм рт ст	100,0	90,0	100,0	100,0	90,0	100,0
ЧСС, уд/хв	68	64	80	74	66	84
ІМТ, кг/м ²	29,1♦	27,2	31,2	32,7♦	30,1	35,5
6-хвилинний тест, м	309,0	226,7	381,3	325,0	236,0	387,5
Мінесотський опитувальник, бали	57,5	48,0	67,3	68,0	57,5	76,0
НьА1, %	6,01	5,5	6,9	6,42	5,8	7,3
Інсулін, мкЕд/мл	18,1♦	11,9	25,7	34,8♦	18,2	49,3
Глюкоза, ммоль/л	4,9♦	4,6	5,6	6,8♦	5,8	8,4
НОМА ІR	4,0♦	2,7	5,2	9,5♦	5,1	19,2
ЗХС, ммоль/л	5,3♦	4,4	6,2	6,2♦	5,3	6,9
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,61	2,4	4,3	3,52	3,2	4,3
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4	1,2	1,5	1,3	1,1	1,5
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,8	0,5	0,9	0,9	0,6	1,3
ТГ, ммоль/л	1,7♦	1,3	2	2,1♦	1,4	2,8
NTproBNP, пг/мл	144,81	141,4	155,2	144,82	141,4	162,1
ST2 нг/мл	20,5	18,3	24,6	19,6	18,5	29,3
ФНО-α, пг/мл	6,4	4,5	7,3	5,5	4	6,8
КДР, см	4,9	4,8	5,2	4,9	4,9	5,2
КСР, см	3,3	3,2	3,6	3,4	3,2	3,6
ФВ, %	58,0	56,0	62,0	60,0	57,0	63,0
ЛП, см	3,6	3,5	4,0	3,7	3,5	4,1
ПЖ, см	2,4	2,2	2,6	2,5	2,4	2,6
ПП, см	3,4	3,3	3,6	3,5	3,3	3,6
Е/А, ед.	1,0♦	0,8	1,3	0,8♦	0,7	0,9
IVRT, с	70,0	68,0	74,5	71,0	64,0	80,0
ДсТ, м/с	218,0	191,8	253,0	220,0	209,0	259,0

Примітка: Me - медіана; ♦ - Достовірні відмінності між групами пацієнтів з ХСНзберФВ і ЦД 2 типу та ХСНзберФВ без ЦД 2 типу.

При аналізі концентрації біомаркерів в групах пацієнтів за генотипом ми не спостерігали різниці в рівнях NTproBNP та ФНО-α між носіями Т та М алелів як в 1-й, так і в 2-й групі хворих. У той

же час, у хворих з ХСНзберФВ та ЦД 2 типу, які були носіями Т алеля, рівень ST2 достовірно перевищував цей показник у ММ гомозигот ($p<0,5$) (рис. 2).

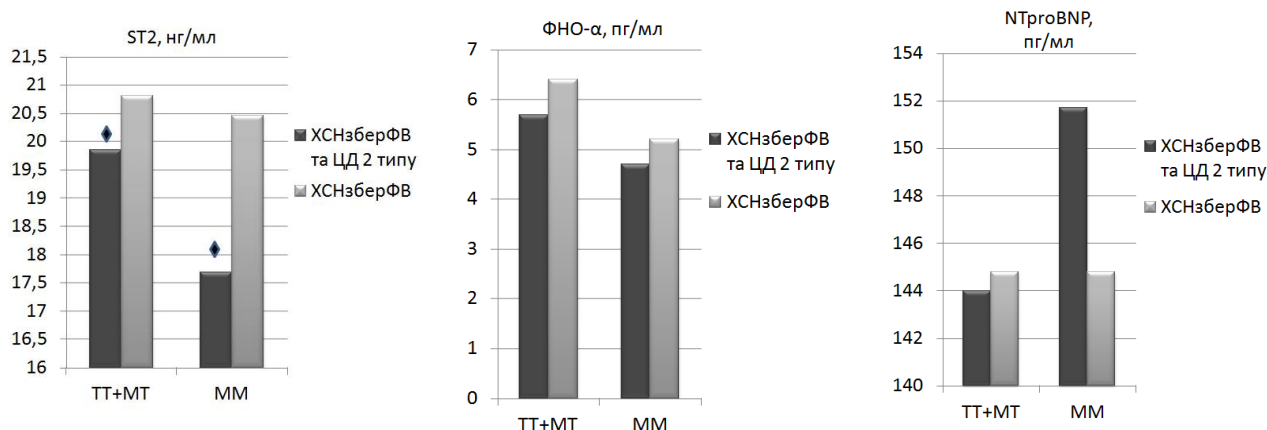


Рис. 2. Рівень ST2, NTproBNP та ФНО-α в залежності від поліморфізму гена ATG. ♦ - достовірна різниця ($p<0,5$).

У літературі зустрічаються відомості про асоціацію поліморфізму 235Т з більш тяжким перебігом ГХ. Нами виявлено, що серед усіх пацієнтів з ХСНзберФВ ЛШ та генотипом ТТ+МТ переважає ІІ стадія ГХ з ураженням органів-мішеней у порівнянні з хворими з генотипом ММ ($p<0,05$).

Відомо, що у пацієнтів з ЦД 2 типу інсуліно-резистентність та гіперінсулінемія сприяють

розвитку дисліпідемії, стимулюють синтез ендогенного холестерину, а також колагену в клітинах судинної стінки [5]. Згідно з нашими даними, хворі з ХСНзберФВ ЛШ на тлі ЦД 2 типу з генотипом МТ+ТТ мають більш виражену дисліпідемію, ніж пацієнти без діабету. Проведений нами аналіз показників ліпідного обміну показав, що у пацієнтів з ХСНзберФВ ЛШ і супутнім ЦД 2 типу,

які були носіями МТ+ТТ генотипу, спостерігались більш високі рівні ЗХС, ТГ та ХС ЛПДНЩ, ніж у хворих без ЦД ($p < 0,05$).

Результати нашого дослідження показали, що хворі з ХСНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу з генотипом МТ+ТТ мають вищу концентрацію біомаркера фіброзу ST2, ніж носії ММ поліморфізму. Ці дані можуть свідчити про вираженість фібротичних процесів в міокарді даної категорії хворих. Наявність діабету впливає на механізми розвитку фіброзу, оскільки багато прозапальних та профібротичних процесів активуються при порушеннях вуглеводного обміну, що може погіршувати діастолічну функцію у хворих із ХСН.

Висновки

Пацієнти з ХСНзберФВ ЛШ і ЦД 2 типу та без нього мають однаковий розподіл генотипів поліморфізму ангіотензиногена M235T.

Поліморфізм АТГ M235T асоційований з рівнем маркера фіброзу ST2 у хворих з ХСНзберФВ ЛШ.

Носійство алеля Т у пацієнтів з ХСН і ЦД 2 типу асоціюється з більш вираженими порушеннями ліпідного обміну, ніж у пацієнтів без ЦД 2 типу.

Перспективи подальших досліджень

Актуальним і перспективним є подальше дослідження ефективності терапії ХСН на тлі ЦД 2 типу в залежності від генетичних особливостей пацієнта.

Література

1. ESC Clinical Practice Guidelines [Електронний ресурс] // European Heart Journal. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>.
2. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture / E. Braunwald // Lancet. – 2015. – Vol. 385 (9970). – P. 812-824.

3. Wu Cho-Kai Impact of the renineangiotensin system and inflammatory gene polymorphisms on diastolic heart failure / Cho-Kai Wu, Jen-Kuang Lee, Fu-Tien Chiang // Journal of the Formosan Medical Association. – 2014. – Vol. 113, Issue 2. – P. 69–71.
4. Драпкина О.М. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, Е.В. Черкунова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (2). – С. 231-237.
5. Guanghong Jia. Sowers. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy / Jia Guanghong, De Marco Vincent G., R. James // Nat. Rev. Endocrinol. – 2016. – Vol. 12(3). – P. 144–153.
6. Villacorta Humberto Maisel. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure / Humberto Villacorta, S. Alan // Arq. Bras. Cardiol. – 2016. – Vol.106 (2). – P. 145-152.
7. Lin Y.H. Diabetes. Distribution and clinical association of plasma soluble ST2 during the development of type 2 diabetes / Lin Y.H., Zhang R.C., Hou L.B. [et al.] // Res. Clin. Pract. – 2016. – Vol.118. – P. 140-145.
8. Ljungberg Liza U. Associations of genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system with central aortic and ambulatory blood pressure in type 2 diabetic patients / Liza U. Ljungberg, Carl Johan Ostgren, Fredrik H. Nyström [et al.] // Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System. – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 61–68.
9. MacDonald M.R. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. / M.R. MacDonald, D.T. Eurich, S.R. Majumdar [et al.] // General Practice Research database. Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 1213–1218.
10. Zile Michael R. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study / Michael R. Zile, Pardeep S. Jhund [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2016. – Vol. 9 (1). – P. e002551.
11. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol.131 (4). – P. e29-322.
12. Шевченко О.В. Молекулярно-генетические исследования больных эссенциальной артериальной гипертензией / О.В. Шевченко, А.А. Свистунов, Е.Н. Бычков, В.Б. Бородин // Медицинский альманах. – 2011. – № 3 (16). – С. 88-91.
13. Chen Song The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis / Song Chen, Lan Zhang, Hong-Wei Wang [et al.] // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2014. – Vol. 15(2). – P. 190–195.
14. Wang T.J. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study / T.J. Wang, K.C. Wollert, M.G. Larson [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126 (13). – P. 1596-1604.

Реферат

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА M235T ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА С УРОВНЯМИ ST2, NTproBNP И ФНО-А В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Меденцева Е. А.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сахарный диабет 2 типа, ST2, генетический полиморфизм АТГ M235T.

Целью работы было исследовать связь полиморфизма M235T гена АТГ с уровнями ST2, NTproBNP и ФНО-α в сыворотке крови у больных с ХСНсохрФВ ЛЖ и СД 2 типа.

В исследовании приняли участие 83 стабильных пациента с ХСНсохрФВ ЛЖ II-III ФК по классификации NYHA с ФВ \geq 45%. Средний возраст больных составил 62,9 \pm 8,1 лет; средняя продолжительность ХСН составила 3,7 лет. Среди исследуемых было 32 (38,5%) мужчины и 51 (61,5%) женщины. Определяли уровень ОХС, ХС ЛПВП, ТГ колориметрическим энзиматическим методом. Для определения аллелей и генотипов полиморфного гена АТГ M235T проводили выделение геномной ДНК из венозной крови. Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполняли с использованием набора реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР с электрофоретической схеме детекции результата "СНП-ЭКСПРЕСС". Правильность распределения частот генотипов определяли соответствием равновесия Харди-Вайнберга. Уровень NTproBNP, ФНО-α, ST2 в сыворотке крови определяли методом ИФА. Допплерокардиографическое исследование проводили ультразвуковым методом на аппарате Vivid3 (Япония) с механическим датчиком 3,5 МГц. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS v.19.0.

Все больные с ХСНсохрФВ ЛЖ были распределены на группы: в первую группу входили пациенты с ХСНсохрФВ ЛЖ и СД 2 типа (n = 45), в вторую группу - с ХСНсохрФВ ЛЖ без СД 2 типа (n = 38), третья группа контроля включала практически здоровых лиц (n = 29). В дальнейшем больные были распределены по генотипу на подгруппы. Пациенты с сопутствующим СД 2 типа отличались по показате-

лям углеводного, липидного обмена, ИМТ и имели более выраженную диастолическую дисфункцию ($p < 0,5$). Исследуемые группы не отличались по распределению полиморфных вариантов M235T гена ATG. У больных 1-й группы MM генотип встречался в 20% случаев, MT - у 47% и TT - в 33%. У пациентов 2-й группы MM встречался в 24% случаев, MT в 50% и TT - в 26%. В группе контроля MM генотип встречался в 14,8% случаев, MT - в 55,6% и TT - в 29,6%. Выявлено что, первый и второй группы больных не отличались по уровню NTproBNP, ФНО- α и ST2. В группах по генотипу не было разницы в концентрации NTproBNP и ФНО- α между носителями T и M аллелей как в 1-й, так и во 2-й группе больных. У больных с ХСНзберФВ и СД 2 типа, которые были носителями T аллеля, уровень ST2 достоверно превышал этот показатель в MM гомозигот ($p < 0,5$). Среди всех пациентов с ХСНзберФВ ЛЖ и генотипом TT+MT преобладает II стадия ГБ по сравнению с больными с генотипом MM ($p < 0,05$). У пациентов с ХСНзберФВ ЛЖ и сопутствующим СД 2 типа, которые были носителями MT + TT генотипа, более высокие уровни ОХС, ТГ и ХС ЛПОНП, чем у больных без СД ($p < 0,05$). Пациенты с ХСНзберФВ ЛЖ и СД 2 типа и без него имеют одинаковое распределение генотипов полиморфизма ангиотензиногена M235T. Полиморфизм ATG M235T ассоциированный с уровнем маркера фиброза ST2 у больных с ХСНзберФВ ЛЖ. Носительство аллеля T у пациентов с ХСН и СД 2 типа ассоциируется с более выраженными нарушениями липидного обмена, чем у пациентов без СД 2 типа.

Summary

ASSOCIATION BETWEEN ANGIOTENSINOGEN GENE M235T POLYMORPHISM AND ST2, NTPROBNP AND TNF- α LEVELS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Medentseva O.O.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction, type 2 diabetes mellitus, ST2, genetic polymorphism M235T ATG.

Purpose: To investigate the correlation between ATG gene M235T polymorphism and levels of ST2, NTproBNP and TNF- α in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and diabetes mellitus type 2 (T2DM). 83 patients with HFpEF II-III class NYHA were examined (32 males and 51 females; mean age $62,9 \pm 8,1$ years), including 45 patients with HFpEF and (T2DM), 38 non-diabetic patients, and 29 healthy individuals. To determine the genotypes and alleles of ATG gene M235T polymorphic we removed genomic DNA from venous blood. Molecular genetic testing of DNA was performed by using a set of reagents for the detection of SNPs in the human genome by PCR with electrophoretic pattern detection result "SNP-Express". Correct distribution of frequencies of genotypes was assessed by compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium. The levels of ST2, NT-pro-BNP, and TNF- α in serum were determined by ELISA. To assess lipid metabolism we investigated content of total cholesterol (total cholesterol), HDL cholesterol, triglycerides (TG). Cardiac parameters were investigated by Doppler echocardiography. Statistical analysis was performed by using the statistical software package SPSS v.19.0.

All patients with HFpEF and T2DM terms of carbohydrate and lipid metabolism were distributed into groups. Study groups did not differ in the distribution of polymorphic variants of the gene M235T ATG. Among the patients of group 1 MM genotype was detected in 20% of cases, MT – in 47% and TT – in 33%. Among the patients of the group 2 MM was found in 24% of cases, MT – in 50% and TT - in 26%. In the control group MM genotype was found in 14.8% of cases, MT - in 55.6% and TT - in 29.6%. Patients with HFpEF and T2DM and non-diabetic did not differ in NTproBNP, TNF- α and ST2 levels. Genotype groups demonstrated no difference in the concentration between NTproBNP and TNF- α and carriers of T and M allele in both groups of patients. HFpEF and T2DM who were carriers of the T allele, the level of ST2 was significantly higher than the figure in MM homozygotes ($p < 0,5$). Among all HFpEF patients genotype TT + MT dominated by Stage II essential hypertension compared with patients with genotype MM ($p < 0,05$). In HFpEF and T2DM patients-carriers MT + TT genotype, higher levels of total cholesterol, TG and VLDL cholesterol than patients without diabetes ($p < 0,05$). Patients with HFpEF and T2DM and non-diabetic have the same genotypes distribution of angiotensinogen M235T polymorphism. Polymorphism M235T ATG associated with the level of ST2 in HFpEF and T2DM patients. The HFpEF and T2DM patients, carrier T allele had more severe disorders of lipid metabolism than patients without type 2 diabetes.

УДК: 616.231-089.819.3-089.5

Могильник А.І.

ТАКТИКА АНЕСТЕЗІОЛОГА ПРИ ВАЖКІЙ ІНТУБАЦІЇ ТРАХЕЇ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Вступ. Майже третина всіх випадків анестезіологічної смертності пов'язана з труднощами при вентиляції пацієнтів після індукції в наркоз. Мета дослідження: підвищення ефективності та зменшення частоти ускладнень забезпечення прохідності дихальних шляхів при важкій ларингоскопії в плановій анестезіології. Матеріали та методи дослідження. Нами проаналізовані результати 66 випадків важкої ларингоскопії при планових оперативних втручаннях на базі Полтавської обласної клінічної лікарні за 2013 – 2015 роки. Пацієнтам I-ї групи застосовувався клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із важкою інтубацією трахеї, пацієнтам II-ї групи після невдалої спроби інтубації відразу встановлювалася ларингеальна маска відповідного розміру. Результати дослідження. У пацієнтів I-ї групи друга спроба інтубації трахеї була вдалою в 43,8% випадках. З наступними спробами інтубації трахеї ефективність маніпуляції прогресивно зменшувалася. Ефективність подальшого використання ларингеальної маски становила всього 45,4%. У пацієнтів II-ї групи в 91,2% випадків постановка ларингеальної маски забезпечила герметичність дихального контуру і адекватну вентиляцію під час оперативного втручання. Висновки. Використання клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з важкою інтубацією трахеї в плановій анестезіології менш ефективно і має високу частоту ускладнень, пов'язаних з прямою ларингоскопією в порівнянні з єдиною спробою інтубації трахеї та подальшим використанням ларингеальної маски.

Ключові слова: важка ларингоскопія, інтубація трахеї, ларингеальна маска, ускладнення.

НДР ВДНЗУ «УМСА» «Оптимізація якості анестезіологічного забезпечення і інтенсивної терапії хворих з урахуванням вікового та гендерного диморфізму клініко-функціональних, імунних і метаболічних змін», № державної реєстрації 0114U006326

Вступ

Проблема забезпечення прохідності дихальних шляхів (ДШ) і досягнення адекватного газообміну завжди була актуальною: від правильного попередження критичної гіпоксії безпосередньо залежить якість і кінцевий результат надання медичної допомоги пацієнтам.

У базі даних закритих позовів Американської асоціації анестезіологів (ASA), позови з приводу пошкодження гортані складають третину з пошкоджень ДШ. 80% позовів з приводу пошкодження гортані були подані після повторних спроб інтубації трахеї при плановій анестезії [8].

Аналіз, проведений К. В. Domino та співавт. показав, що майже третина всіх випадків анестезіологічної смертності пов'язана з труднощами при вентиляції пацієнтів після індукції в наркоз. Причому 17% з них зумовлені безпосередньо важкою інтубацією трахеї (ІТ), труднощами вентиляції після невдалої ІТ – 38%, нерозпізнаної інтубацією стравоходу з послідуною тяжкою гіпоксією – 18%, травмою дихальних шляхів – 4,7%, аспірацією шлункового вмісту, слини чи крові – 2,7%. За різними даними, частота важкої інтубації трахеї та пов'язаних з нею проблем становить від 1 до 20% [12].

Дихальні ускладнення становлять найбільшу загрозу для життя хворого під час проведення загальної анестезії. За даними Desmonts J. M. і співавт., анестезіологічна летальність складає від 1:5000 до 1:25000, тобто 0,02 – 0,004% [11]. За даними французьких дослідників, які проаналізували хід більш ніж 198100 загальних анестезій, зафіксовано 268 (0,135%) випадків тяжких інцидентів, із них 163 (0,082%) були віднесені до ускладнень анестезії. Серед цих 163 випадків у 55% мали місце респіраторні ускладнення: в 5 випадках – несправність дихальної апаратури, в

16 – ускладнення ІТ, в 27 – кислотно-аспіраційний синдром, в 9 – бронхіолоспазм, в 2 – пневмоторакс, в 28 – післянаркозна депресія дихання, що супроводжувалась тяжкою гіпоксією, в 3 – ларингоспазм і в 73 випадках – інші проблеми [9].

За даними британських авторів, які проаналізували судові позови до анестезіологів за 1997 – 2007 рр. у Великій Британії, респіраторні проблеми мали місце в 12% судових справ. Але, за даними цього дослідження, серед смертельних випадків на частку дихальних ускладнень припадало 53% [10].

За матеріалами судових справ у США за 1970 – 2000 рр. серед ускладнень загальної анестезії, які призвели до смерті пацієнтів і важких пошкоджень головного мозку, 28 – 35% випадків становили ускладнення в щелепно-лицевій та ЛОР хірургії, 23% з них – це респіраторні ускладнення [3].

Проблеми забезпечення прохідності ДШ при виконанні ІТ виникають в 1 – 3 % випадків і часто залежать від методики і досвіду анестезіолога [25,14]. Rose і Cohen показали, що навіть досвідчений лікар виконує ІТ з третьої і більше спроби в 2% випадків [24]. Невдала ІТ спостерігається у 0,05 – 0,02% пацієнтів загальнохірургічного профілю, та у 4 рази частіше – в акушерстві.

За даними ж Paix A. D. та співавт., частота складних інтубацій трахеї коливається в межах 3 – 18% [18]. При операціях на щитоподібній залозі частота ускладнень при ІТ склала 9,5% [2]. За даними Yildiz T. S. і співавт., інцидентність складної інтубації трахеї склала 4,8% серед пацієнтів турецької національності [22].

У 0,01% випадків ситуація виглядає як «неможливо вентилувати – неможливо інтубувати» («НВ – НІ»). Найбільш важливе завдання в цю-

му випадку – запобігання гіпоксії [4]. ASA використовує алгоритм, в якому ситуація «НВ – НІ» вирішується із застосуванням інвазивного та неінвазивного способів забезпечення прохідності ДШ [5].

Kheterpal S. зі співавт. проаналізували 50000 анестезій і виявили частоту неможливої вентиляції через лицеву маску, яка склала 0,15%. У 25% випадків неможливої маскової вентиляції ІТ була складною [21].

Невирішеними проблемами в плані гіпоксичних уражень головного мозку залишаються передбачення і розробка алгоритмів дії анестезіолога при складній інтубації трахеї, а також доступність оснащення для забезпечення прохідності дихальних шляхів. Незважаючи на доступність сучасного фіброоптичного устаткування [19], спеціальних ларингоскопів [17] і методик [23], складності при ІТ продовжують загрожувати життю пацієнтів під час проведення загальної анестезії [18].

Будучи надгортаним пристроєм, класична ларингеальна маска (ЛМ) вкрай проста в застосуванні і при дотриманні ряду прийомів дозволяє уникнути можливої регургітації, що підтверджується результатами багатьох досліджень [15,25]. Позитивним і те, що ЛМ захищає верхні дихальні шляхи від затікання вмісту з глотки та ротової порожнини. Це насамперед важливо у пацієнтів з травмами, особливо черепно-мозковими та щелепно-лицевими, при яких ризик аспірації вмістом верхніх дихальних шляхів вище, ніж ризик аспірації шлункового вмісту [6,12]. ЛМ забезпечує ефективну респіраторну підтримку при проведенні вентиляції під час базового комплексу серцево-легеневої та мозкової реанімації, в разі якщо спроба ІТ виявилась невдалою, це добре продемонстровано у пацієнтів на догоспітальному та госпітальному етапах [12]. ЛМ може бути успішно встановлена, коли доступ до пацієнта утруднений, наприклад в затиснутих умовах, коли установка може бути виконана з положення обличчям до обличчя пацієнта [16].

ЛМ в тій чи іншій модифікації ефективно вирішують проблему в ситуації важкої ІТ або «НВ – НІ» як у дорослих, так і у дітей, тому вона внесена в алгоритм забезпечення прохідності ДШ у важких випадках товариствами ASA (з 1993 р.; з 1996 р. вразі важкої інтубації трахеї роль ЛМ розширена), Difficult Airway Society (DAS, Великобританія), Канади та багатьох європейських співтовариств [20]. ЛМ використовується при «НВ – НІ» при планових анестезіях і, при необхідності, в екстрених ситуаціях при забезпеченні прохідності ДШ. Цікаво, що при цьому не відзначено кореляції між ускладненням при застосуванні ЛМ і прогнозуванням важкою ІТ за шкалами Mallampati та Cormack & Lehane. Gataure P.S. і співавт. в 1995 р. повідомили, що 72% анестезіологів з 209 пологових будинків рекомендували використання ЛМ в ситуації «НВ – НІ» [13].

ЛМ успішно застосовується у пацієнтів з ак-

ромегалією, анкілозуючим спондилітом, ревматоїдним артритом, при невдалій бронхоскопії ригідним бронхоскопом, невдалою ІТ у породіль, у пацієнтів з синдромами Treacher - Collins, Pierre Robins та ін. [7].

Крім наявності великої кількості альтернативних методик відновлення прохідності ДШ у випадку неможливості ІТ, існує декілька алгоритмів дій в залежності від ургентності втручання, сфери втручання (алгоритми в дитячій та акушерській анестезіології здебільшого відрізняються від загальнохірургічних), адекватності маскової вентиляції легенів, наявності ситуації «НВ – НІ». Так рекомендації ASA 2003 року рекомендують 3 – 4 спроби ІТ, World Federation Of Societies of Anaesthesiologists (WFSA) – не більше 3-х спроб. [26].

Важливість проблеми складної інтубації трахеї очевидна і в нашій країні, що знайшло відображення в наказі МОЗ України № 430 від 03.07.06 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Анестезіологія та інтенсивна терапія» п. 1.6. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим зі складною інтубацією трахеї.

Згідно протоколу алгоритм дій за умови вибору рішення про ІТ під загальною анестезією із застосуванням міорелаксантів полягає в тому, що у випадку невдалої спроби ІТ та можливості ефективної вентиляції через лицеву маску продовжувати неодноразові повторні спроби ІТ різними фахівцями.

В разі невдачі або застосування альтернативного методу забезпечення прохідності ДШ включаючи використання ЛМ, або пробудження пацієнта, при відсутності життєвих показань до оперативного втручання [1].

Мета дослідження

Покращення ефективності та зменшення частоти ускладнень забезпечення прохідності дихальних шляхів в разі важкої інтубації трахеї в плановій анестезіології.

Матеріали та методи дослідження

Нами проаналізовано результати 66 випадків застосування клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим зі складною інтубацією трахеї при планових оперативних втручаннях на базі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського за 2013 – 2015 роки.

Усім пацієнтам планувались оперативні втручання під загальною анестезією (інгаляційною, внутрішньовенною чи комбінованою) з тотальною міоплегією та штучною вентиляцією легенів. Жінки становили 56,1% (37), а чоловіки – 43,9 % (29). Перед оперативним втручанням оцінювали ризик загальної анестезії за шкалою Американської Асоціації Анестезіологів. Прогнозування тяжкої інтубації трахеї проводили за допомогою тесту Маллампаті.

Після планової премедикації в палаті за 40

хвилин до втручання з використанням стандартних доз антигістамінних препаратів, холінолітиків та наркотичних анальгетиків, атарактиків та нестероїдних протизапальних препаратів. Індукція в наркоз здійснювалась шляхом внутрішньовенного введення тіопенталу натрію, фентанілу з обов'язковою прекураризацією за стандартною методикою. Інтраопераційний моніторинг проводився згідно з Гарвардським протоколом.

В усіх пацієнтів під час прямої ларингоскопії на фоні міоплегії суksamетонія йодидом в дозі 2 мг/кг голосова щілина не візуалізувалась (по класифікації за Кормаком — Ліхеном III – IV ступені тяжкості інтубації трахеї) та не вдалося з першої спроби встановити ендотрахеальну трубку (ЕТ).

Пацієнти були розділені на дві групи, що не відрізнялись за віком, статтю та нозологією, яка стала причиною оперативного втручання. Пацієнтам I-ої групи (32 хворих) після діагностики важких дихальних шляхів за Кормаком — Ліхеном під час прямої ларингоскопії та невдалої спроби встановлення ендотрахеальної трубки застосовувався клінічний протокол надання медичної допомоги хворим зі складною інтубацією трахеї згідно наказу МОЗ України № 430 від 03.07.06 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Анестезіологія та інтенсивна терапія» п. 1.6.

Пацієнтам II-ої групи (34 хворих) після діагностики важких дихальних шляхів за Кормаком — Ліхеном і невдалої спроби інтубації трахеї відразу встановлювалась ЛМ відповідного розміру.

Досліджувалась частота вдалих випадків відновлення прохідності ДШ шляхом інтубації трахеї та за допомогою ЛМ, частоту і причини неадекватної вентиляції легенів, що призвели до відстрочення планового оперативного втручання.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів I-ої групи друга спроба інтубації трахеї була вдалою у 14 (43,8%) випадках. Із наступними спробами ІТ продуктивність маніпуляції прогресивно зменшувалась: з третьої спроби вдалося встановити ендотрахеальну трубку 5-ти пацієнтам (15,6%), більш ніж з четвертої лише двом пацієнтам, що склало всього 6,2 % ефективності спроб.

ЛМ встановлювали 11 пацієнтам, і тільки у 5-ти випадках (45,4%) вентиляція через неї виявилась адекватною. Неспроможність в цій ситуації даного методу забезпечення прохідності дихальних шляхів була виявлена у 6 пацієнтів, що становило 54,6%. Вона була пов'язана з гіперсалівацією, яка спостерігалась у 72,7% пацієнтів після трьох спроб прямої ларингоскопії, бронхореєю у 2 пацієнтів (18,2%), ларингоспазмом у 2 пацієнтів (18,2%), бронхоспазмом у 1 хворого (9%).

Таким чином даний алгоритм виявився ефективним у 26 пацієнтів з 32, що склало 81,2 %, 6

(18,8%) пацієнтів потребували виведення з анестезії та відстрочення оперативного втручання.

Травматизація слизової гортані спостерігалась у більш ніж у 71% пацієнтів, яким проводилось більше трьох спроб ІТ.

Усім пацієнтам II-ої групи (34 хворих) після хвилинної вентиляції через лицеву маску встановлювали ЛМ відповідного розміру. У 31 пацієнта (91,2%) встановлення ЛМ забезпечило герметичність дихального контуру та адекватну вентиляцію під час оперативного втручання.

Тільки в 3-х випадках (8,8%) вентиляція через ЛМ виявилась неадекватною. У двох випадках причиною цьому була негерметичність дихального контуру, навіть після заміни ЛМ на більший розмір. В одного пацієнта виник ларингоспазм, що потребував додаткового введення деполяризуючих міорелаксантів та послідовного виведення пацієнта з анестезії. Інших ускладнень (гіперсалівація, бронхорея, бронхоспазм чи травматизація слизової ротоглотки та гортані) не спостерігалось.

Висновки

Згідно з отриманими даними використання клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим зі складною інтубацією трахеї ефективний у 81,2% випадків та має високу частоту ускладнень пов'язаних з численними спробами прямої ларингоскопії з метою встановлення ендотрахеальної трубки. Альтернативний алгоритм з єдиною спробою ІТ виявився ефективнішим (у 91,2% випадках забезпечив адекватну вентиляцію легенів під час оперативного втручання), та майже не мав ускладнень викликаних прямою ларингоскопією.

Література

1. Анестезіологія і реаніматологія, токсикологія: Нормативне виробничо-практичне видання. — К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ «Медінформ», 2013. — С. 116-119.
2. Тарабрін О.О. Прогнозування складної інтубації трахеї в тиреоїдній хірургії / О.О. Тарабрін, О.О. Буднюк, І.Л. Басенко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2010. — №2 (д). — С. 214-215.
3. Jimenez N. An update on pediatric anesthesia liability: a closed claims analysis / N. Jimenez, K.L. Posner, F.W. Cheney [et al.] // Anesth. Analg. — 2007. — Vol. 104. — №1. — P. 147-152.
4. Benumof J. The importance of transtracheal jet ventilation in the management of the difficult airway / J. Benumof, M.S. Scheller // Anesthesiology. — 1989. — Vol. 71. — P. 769-778.
5. Benumof J. The Laryngeal Mask Airway and ASA difficult airway algorithm / J. Benumof // Anesthesiology. — 1996. — Vol. 84. — P. 686-699.
6. Brain A.I.J. The development of the laryngeal mask — a brief history of the invention, early clinical studies and experimental work from which the laryngeal mask evolved / A.I.J. Brain // European Journal of Anaesthesiology. — 1991. — Suppl. 4. — P. 5-17.
7. Brimacombe J.R. Laryngeal Mask Anaesthesia. Principles and Practice / J.R. Brimacombe - London: WB Saunders, 2004. — 606 p.
8. Caplan R.A. Medico-legal considerations: The ASA Closed Claim Project / R.A. Caplan, K.L. Posner // Airway management, principles and practice. — St. Louis-Baltimore: Mosby, 1996. — Vol. 242. — P. 1-7.
9. Tiret L. Complications associated with anaesthesia — a prospective survey in France / L. Tiret, J.M. Desmonts, F. Hatton, G. Vourc'h // Can. Anaesth. Soc. J. — 1986. — Vol. 33. — №3 (1). — P. 336-344.
10. Cook T.M. Litigation related to airway and respiratory complications of anaesthesia: an analysis of claims against the NHS in England 1995-2007 / T.M. Cook, S. Scott, R. Mihai // Anaesthesia. — 2010. — Vol. 65. — P. 556-563.

11. Desmonts J.M. A retrospective of studies of anaesthesia morbidity and mortality / J.M. Desmonts, P.G. Duncan // *Eur. J. Anaesth.* — 1993. — Vol. 10. — №7. — P. 33-41.
12. Domino K.B. Airway injury during anesthesia: a closed claims analysis / K.B. Domino // *Anesthesiology.* — 1999. — Vol. 91 (6). — P. 1703-1711.
13. Gataure P.S. The laryngeal mask airway in obstetrical anaesthesia / P.S. Gataure, J.A. Hughes // *Can. J. Anaesth.* — 1995. — Vol. 42. — P. 130-133.
14. Latto I.P. Management of difficult intubation / I.P. Latto, M. Rosen // *Difficulties in Tracheal Intubation.* — London: Bailliere Tindall, 1987. — P. 99-141.
15. Leach A.B. The laryngeal mask: An overview / A.B. Leach, C.A. Alexander // *European Journal of Anaesthesiology.* — 1991. — Suppl. 4. — P. 19-31.
16. Lockett D. Survival of trauma patients who have prehospital tracheal intubation without anesthesia or muscle relaxants: An observational study / D. Lockett, G. Davies, T. Coats // *BMJ.* — 2001. — Vol. 323. — P. 141.
17. McCoy E.P. The levering laryngoscope / E.P. McCoy, R.K. Mirakhor // *Anaesthesia.* — 1993. — Vol. 48. — №6. — P. 516-519.
18. Paix A.D. Crisis management during anaesthesia: difficult intubation / A.D. Paix, J.A. Williamson, W.B. Runciman // *Qual. Saf. Health Care.* — 2005. — Vol. 14. — №3. — P. 5.
19. Patil V.U. Fiberoptic endoscopy in anesthesia / V.U. Patil, L.C. Stehling, H.L. Zaunders // *Chicago: Year Book Medical Publishers,* 1983. — P. 9-15.
20. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists / Task Force on Management of the Difficult Airway // *Anesthesiology.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1269-1277.
21. Kheterpal S. Prediction and outcomes of impossible mask ventilation: a review of 50,000 anesthetics / S. Kheterpal, L. Martin, A.M. Shanks [et al.] // *Anesthesiology.* — 2009. — Vol. 110. — №4. — P. 891-897.
22. Yildiz T.S. Prediction of difficult tracheal intubation in Turkish patients: a multi-center methodological study / T.S. Yildiz, F. Korkmaz, M. Solak [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2007. — Vol. 24. — №3. — P. 1034-1040.
23. Naguib M. Predictive performance of three multivariate difficult tracheal intubation models: a double-blind and case-controlled study / M. Naguib, F.L. Scamman, C.O'Sullivan [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2006. — Vol. 102. — №3. — P. 818-824.
24. Rose D.K. The airway: problems and predictions in 18,500 patients / D.K. Rose, M.M. Cohen // *Can. J. Anaesth.* — 1994. — Vol. 41. — P. 372-383.
25. Rose D.K. The incidence of airway problems depends on the definition used / D.K. Rose, M.M. Cohen // *Can. J. Anaesth.* — 1996. — Vol. 43. — P. 30-34.
26. Schaeuble, J.C. Strategies and algorithms for the management of the difficult airway: An update / J.C. Schaeuble, T. Heidegger // *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* — 2012. — Vol. 2. — Issue 5. — P. 208 – 217.

Реферат

ТАКТИКА АНЕСТЕЗИОЛОГА ПРИ ТРУДНОЙ ИНТУБАЦИИ ТРАХЕИ

Могильник А. И.

Ключевые слова: трудная ларингоскопия, интубация трахеи, ларингеальная маска, осложнения.

Введение. Почти треть всех случаев анестезиологической смертности связана с трудностями при вентиляции пациентов после индукции в наркоз. Цель исследования: повышение эффективности и уменьшения частоты осложнений обеспечения проходимости дыхательных путей при трудной ларингоскопии в плановой анестезиологии. **Материалы и методы исследования.** Нами проанализированы результаты 66 случаев трудной ларингоскопии при плановых оперативных вмешательствах на базе Полтавской областной клинической больницы за 2013 – 2015 годы. Пациентам I-й группы применялся клинический протокол оказания медицинской помощи больным с трудной интубацией трахеи, пациентам II-й группы после неудачной попытки интубации сразу устанавливалась ларингеальная маска соответствующего размера. **Результаты исследования.** У пациентов I-й группы вторая попытка интубации трахеи была удачной в 43,8% случаях. Со следующими попытками интубации трахеи эффективность манипуляции прогрессивно уменьшалась. Эффективность последующего использования ларингеальной маски составила 45,4. У пациентов II-й группы в 91,2% случаев постановка ларингеальной маски обеспечила герметичность дыхательного контура и адекватную вентиляцию во время оперативного вмешательства. **Выводы.** Использование клинического протокола оказания медицинской помощи больным с трудной интубацией трахеи в плановой анестезиологии менее эффективен и имеет высокую частоту осложнений, связанных с прямой ларингоскопией по сравнению с единственной попыткой интубации трахеи и последующим использованием ларингеальной маски.

Summary

ANESTHESIA TACTICS IN DIFFICULT TRACHEAL INTUBATION

Mogilnik A. I.

Key words: difficult laryngoscopy, airway intubation, laryngeal mask, complications.

Introduction. Almost a third of all cases of anaesthetic mortality are associated with difficulty in ventilating patients after induction of anaesthesia. **Objectives:** to increase the efficiency and to reduce the rate of complications associated with patency of airways during difficult laryngoscopy in elective anaesthesia. **Materials and methods.** We have analyzed the results of 66 cases of difficult laryngoscopy in elective surgical interventions on the basis of the Poltava Regional Clinical Hospital for 2013 – 2015. The patients of the 1st group were managed according the clinical protocol of providing medical care to patients with difficult intubation, in the patients of the 2nd group after failed attempts of intubation laryngeal masks of appropriate size were immediately placed. **Results.** In patients of the 1st group second attempt of intubation was successful in 43,8% cases. With the following intubation attempts efficacy of manipulation progressively decreased. Efficiency of subsequent use of the laryngeal mask was only 45,4%. In patients of the 2nd group the use of laryngeal mask (91,2 % of cases) provided adequate ventilation during surgery. **Conclusions.** Using a clinical protocol of care for patients with difficult intubation in elective anaesthesia is less effective and has a higher rate of complications associated with direct laryngoscopy compared to single attempt of intubation and subsequent use of the laryngeal mask.

УДК 616.34-008.14

Мусаев Р.Г.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Анализировали анкеты 1732 мужчин и 395 женщин и их амбулаторные карты в сопряженных поликлиниках. Распространенность ХЗ среди взрослого населения г. Баку достигает высоких показателей, и среди мужчин составляет $36,7 \pm 1,2\%$, среди женщин - $41,3 \pm 2,5\%$. По мере увеличения возраста заболеваемость ХЗ последовательно возрастает. Средняя продолжительность течения ХЗ у мужчин составляет $4,94 \pm 0,22$ лет, у женщин - $6,17 \pm 0,34$ лет. Широкая распространенность ХЗ во многом связана с низкой обращаемостью за медицинской помощью, которая у мужчин равна в среднем $4,48 \pm 0,24$ визитам в поликлинику, у женщин - $3,30 \pm 0,37$ визитам, причем большинство визитов совершаются по поводу разных нозоформ заболеваемости и поэтому лечение ХЗ часто проводится симптоматическое. В то же время ХЗ приобретает статус фактора риска формирования различной заболеваемости. В частности, уровень заболеваемости у мужчин с ХЗ составляет $63,5 \pm 1,9\%$, без ХЗ - $47,2 \pm 1,5\%$, у женщин соответственно - $74,8 \pm 3,4$ и $60,8 \pm 3,2\%$. На фоне ХЗ очень высок уровень и стрессовых проявлений. Поэтому доступная разъяснительная работа среди населения по повышению его приверженности к современной медицинской обращаемости, лечению и профилактике ХЗ не только будет способствовать не только ограничению распространения ХЗ, но во многом снизить риск ХЗ в формировании различных нозоформ соматической заболеваемости.

Ключевые слова: хронический запор, взрослое население, распространенность, медицинская обращаемость, соматическая заболеваемость.

Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Социально-гигиенические предпосылки формирования хронического запора, влияние его на качество жизни взрослого населения и организационные подходы по общественной профилактике этого заболевания»

Хронический запор (ХЗ), по уровню распространенности среди населения и ущербу, наносимому его здоровью, трудоспособности и качеству жизни, приобретает возрастающую медико-социальную значимость. В экономически развитых странах значительная часть населения страдает от ХЗ. По некоторым данным уже сегодня в Великобритании более 50% населения причисляет себя к страдающим запорами, в Германии это число составляет 30%, во Франции - 20%, а в России на ХЗ жалуется 34,3% населения [4,7].

Однако сведения по возрастному и половому уровням распространенности ХЗ во многом не конкретизированы, а по многим регионам мира подобные сведения даже отсутствуют [2,10].

ХЗ часто рассматривают как проявление (симптом) разных соматических заболеваний, особенно желудочно-кишечного тракта. Поэтому специфическое лечение заболевания не приводит к нормализации дефекации [8,9]. В то же время, сведения о роли ХЗ в формировании различной соматической заболеваемости недостаточны и требуют уточнений [6,3].

Цель исследования

Изучение особенностей распространенности ХЗ среди взрослого населения в своеобразных социально-климатических и национально-этнических условиях г. Баку и его роли в формировании соматической заболеваемости.

Материал и методы исследования

Работу провели путем анкетирования разных возрастных групп взрослого населения г. Баку. Использовали стандартизированный междуна-

родный опросник SF-36, модифицированный и адаптированный к местным условиям. В анкеты был включен блок вопросов по основным диагностическим проявлениям ХЗ. Всего анализировали 2127 полностью заполненных анкет, из них 1732 анкеты были представлены мужчинами, 395 анкет - женщинами. В связи со специфичностью ХЗ женщины редко соглашались участвовать в анкетировании. В сопряженных городских поликлиниках по показаниям анализировали и амбулаторные карты анкетированных. Раздачу и сбор анкет осуществили на базах поликлиник, школах и дошкольных учреждениях, в их реализации принимали участие студенты АМУ. Со всеми анкетированными поддерживалась мобильная связь. Анкетированных с симптоматикой ХЗ направляли на дообследование в поликлиники. Работу провели в содружестве с коллективами поликлиник. При статистической обработке полученных результатов использовали среднюю арифметическую взвешенную, коэффициент корреляции, критерий Стьюдента [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно Римским критериям III (2003), диагноз функционального запора может быть поставлен при наличии 2 или более нижеуказанных симптомов: частота актов дефекации менее 3 в неделю; натуживание при акте дефекации, занимающее не менее 25% его времени; фрагментированный и (или) твердый кал не менее чем при 1 из 4 актов дефекации; ощущение неполной эвакуации кишечного содержимого не реже чем при 1 из 4 актов дефекации; ощущение

ние препятствия при прохождении каловых масс не реже чем при 1 из 4 актов дефекации; необходимость проведения пальцевых манипуляций, облегчающих акт дефекации более чем при 1 из 4 актов дефекации. Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой. У большинства взрослых (70%), придерживающихся западного стиля диеты, стул бывает 1 раз в сутки. Частота актов дефекации достоверно реже у женщин. Консистенция и форма кала обусловлен содержанием в нем воды, которое у здоровых людей составляет 70%, а при запоре – около 60%. У мужчин консистенция фекалий более мягкая, чем у женщин. У здоровых людей масса

фекалий за сутки в среднем составляет 110 г, но могут отмечаться колебания от 40 до 260 г. У мужчин и у молодых лиц масса кала больше, чем у женщин и у пожилых [5].

Как видно, подобное диагностирование ХЗ путем анкетирования населения (на популяционном уровне) весьма доступно и при анализе заполненных анкет не представляло сложности выявить лиц с ХЗ. Всего ХЗ выявлен у 635 из 1732 мужчин ($36,7 \pm 1,2\%$) и у 163 из 395 женщин ($41,3 \pm 2,5\%$; $t=1,66$; $p>0,05$). Т.е. большой разницы в выявляемости ХЗ среди мужчин, в сравнении другими странами и регионами, не обнаружено. Возрастная и половая структура выявляемости ХЗ среди мужчин и женщин представлена в табл. 1.

Таблица 1
Возрастная и половая выявляемость ХЗ среди мужчин и женщин

Возраст, лет	Мужчины			Женщины		
	Число обследованных	Выявлен ХЗ		Число обследованных	Выявлен ХЗ	
		абс.	%		абс.	%
<20	138	34	$24,6 \pm 3,7$	32	7	$21,5 \pm 7,4$
20-29	185	53	$28,6 \pm 3,3$	43	11	$25,6 \pm 6,7$
30-39	258	83	$32,2 \pm 2,9$	52	20	$38,5 \pm 6,8$
40-49	304	112	$36,8 \pm 2,7$	66	28	$42,4 \pm 6,1$
50-59	347	136	$39,2 \pm 2,6$	78	37	$47,4 \pm 5,7$
60-69	314	133	$42,4 \pm 2,8$	73	35	$47,9 \pm 5,9$
≥ 70	186	84	$45,2 \pm 3,7$	51	25	$49,0 \pm 7,1$
Всего	1732	635	$36,7 \pm 1,2$	395	163	$41,3 \pm 2,5$

Прослеживается четкая положительная коррелятивная зависимость между возрастом анкетированных и частотой выявляемости среди них ХЗ ($r=+0,92 \pm 0,06$). В частности, среди мужчин частота выявляемости ХЗ последовательно возрастает с $24,6 \pm 3,7\%$ до $45,2 \pm 3,7\%$ ($t=3,94$; $p<0,001$), среди женщин соответственно с $21,5 \pm 7,4\%$ до $49,0 \pm 7,1\%$ ($t=2,67$; $p<0,01$).

При дообследовании 376 из 635 мужчин с выявленной ХЗ в поликлинических условиях наиболее часто отмечались следующие симптомы: менее 3 актов дефекации в неделю – 292 мужчины ($77,7 \pm 2,1\%$), натуживание – 245 мужчин ($65,2 \pm 2,5\%$; $t=3,83$; $p<0,001$), чувство неполного опорожнения – 231 мужчина ($61,4 \pm 2,5\%$; $t=1,07$; $p>0,05$), пальцевое удаление содержимого кишечника – 183 мужчин ($48,7 \pm 2,6\%$; $t=3,52$; $p<0,001$), твердый и комковатый стул – 176 мужчин ($46,8 \pm 2,5\%$; $t=0,53$; $p>0,05$), распирание и вздутие в животе – 158 мужчин ($42,0 \pm 2,5\%$; $t=1,36$; $p>0,05$), невозможность осуществления акта дефекации – 140 мужчин ($37,2 \pm 2,5\%$; $t=1,36$; $p>0,05$), болезненность при акте дефекации – 114 мужчин ($30,3 \pm 2,4\%$; $t=1,99$; $p>0,05$), абдоминальные боли – 73 мужчины ($19,4 \pm 2,0\%$; $t=3,49$; $p<0,001$). В целом, на каждого из этих мужчин приходилось в среднем $4,29 \pm 0,37$ симптомов ХЗ. На дообследование в поликлиниках обратились 119 из 163 женщин с выявленной ХЗ, перечисленная симптоматика примерно в

той же пропорции была и им присуща, в среднем на каждую женщину приходилось $4,87 \pm 0,84$ симптомов ($t=0,63$; $p>0,05$).

Несмотря на прилагаемые многократные усилия по лечению ХЗ, оно не приносило желаемых результатов. Даже после нормализации дефекации наиболее поздние сроки рецидивов симптомов ХЗ появились уже через 9-11 месяцев. Поэтому продолжительность сроков заболевания у ряда анкетированных превышали 10 лет (табл. 2).

Данные таблицы 2 прежде всего свидетельствуют о высоком ежегодном приросте заболеваемости ХЗ. Так, частота ХЗ с продолжительностью менее 1 года среди мужчин составила $6,6 \pm 1,0\%$ случаев, среди женщин $4,3 \pm 1,6\%$ случаев. Наиболее часто среди мужчин выявлялись случаи ХЗ с продолжительностью 2,0-3,9 лет – $22,4 \pm 1,7\%$ ($t=8,02$; $p<0,001$) и случаи ХЗ с продолжительностью 4,0-5,9 лет – $23,0 \pm 1,7\%$ ($t=0,25$; $p>0,05$). Одновременно с этим довольно частыми оказались случаи ХЗ с продолжительностью 10,0 лет и более – $5,2 \pm 0,9\%$ ($t=8,96$; $p<0,001$). Среди женщин частота случаев ХЗ с продолжительностью от 1 года до 9,9 лет была примерно одинаковой и варьировала в пределах от $18,4 \pm 3,0$ до $20,9 \pm 3,2\%$ ($t=0,57$; $p>0,05$). Высокой оказалось среди женщин и частота случаев ХЗ с продолжительностью от 10 лет и более – $9,8 \pm 2,3\%$ ($t=2,28$; $p<0,05$).

Таблица 2
Продолжительность заболеваемости ХЗ

Продолжительность ХЗ, лет	Частота продолжительности заболеваемости			
	Мужчины, n=635		Женщины, n=163	
	абс.	%	абс.	%
<1,0	42	6,6±1,0	7	4,3±1,6
1,0-1,9	83	13,1±1,3	13	8,0±2,1
2,0-3,9	142	22,4±1,7	32	19,6±3,1
4,0-5,9	146	23,0±1,7	34	20,9±3,2
6,0-7,9	113	17,8±1,5	31	19,0±3,1
8,0-9,9	76	12,0±1,3	30	18,4±3,0
≥10,0	33	5,2±0,9	16	9,8±2,3
Сумма лет, Σ	3139,5		1006,5	
Среднее число лет, M ±m	4,94±0,22		6,17±0,34	

В целом, продолжительность заболеваемости ХЗ среди мужчин в среднем составила 4,94±0,22 лет, среди женщин - 6,17±0,34 лет ($t=3,08$; $p<0,01$). Данная разница обусловлена следующим. Во-первых, для всей анкетированной популяционной группы местного населения характерна низкая медицинская обращаемость. В частности, в течение последнего года 635 мужчин с ХЗ совершили в поликлиники 2846 визитов, из них 1583 визитов по поводу заболеваемости, не связанной с ХЗ (55,6±0,9%), 836 визитов по поводу ХЗ (29,4±0,9%; $t=20,63$; $p<0,001$) и 427 визитов по поводу диагностико-лечебных процедур и профилактических обследований (15,0±0,7%; $t=12,63$; $p<0,001$). За этот период 163 женщинами с ХЗ в поликлиники было совершено 538 визитов, их повод был аналогичен вышеотмеченным показателям - соответственно 276 (51,3±2,2%), 126 (23,4±1,8%; $t=9,75$; $p<0,001$) и 136 визитов (25,3±1,9%; $t=0,73$; $p>0,05$). Т.е. чаще всего лечение ХЗ проводится симптоматическое как клинические проявления

других нозоформ соматической заболеваемости, что приводит к накоплению нелеченных случаев ХЗ и повышению продолжительности его течения.

Во-вторых, более продолжительное течение ХЗ у женщин, по сравнению с мужчинами, связано, по нашему мнению, с их меньшей медицинской обращаемостью. Например, женщины в течение года совершили в поликлиники в среднем 3,30±0,33 визитов, мужчины - 4,48±0,24 визитов ($t=2,68$; $p<0,01$). Скорее всего частота визитов в поликлиники, даже по поводу разной соматической заболеваемости, позитивно влияет на течение ХЗ.

Анкетированной группе городских жителей характерен высокий уровень различной заболеваемости. В общей сложности в анкетах и в амбулаторных картах обозначено 36 наименований нозоформ заболеваемости. Полученные результаты для наглядности анализируются по группам заболеваемости (табл. 3).

Таблица 3
Структура групп заболеваемости анкетированных

Группы заболеваемости	Частота случаев заболеваемости							
	Мужчины с ХЗ		Мужчины без ХЗ		Женщины с ХЗ		Женщины без ХЗ	
	n=635		n=1097		n=163		n=232	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Артериальная гипертензия	198	31,2±1,8	278	25,3±1,3	56	34,4±3,7	62	26,7±2,9
Сердечно-сосудистые	96	15,1±1,4	112	10,2±0,9	29	17,8±3,0	21	9,1±1,9
Желудочно-кишечные	347	54,6±2,0	326	29,7±1,4	93	53,1±3,9	64	27,6±2,9
Дыхательных путей	286	45,0±2,0	350	31,9±1,4	78	47,9±3,9	66	28,4±3,0
Мочеполовой системы	147	23,1±1,7	193	17,6±1,2	33	20,2±3,2	31	13,4±2,2
Неврологические	218	34,3±1,9	207	18,9±1,2	61	37,4±3,8	59	25,4±2,9
Эндокринологические	185	29,1±1,8	182	16,6±1,1	51	31,3±3,6	50	21,6±2,7
Дерматологические	148	23,3±1,7	133	12,1±1,0	22	13,5±2,7	19	8,2±1,8
Аллергологические	166	26,1±1,7	144	13,1±1,0	44	27,0±3,5	37	15,9±2,4
Гинекологические	-	-	-	-	31	19,0±3,1	12	5,2±1,5
Всего	403	63,5±1,9	518	47,2±1,5	122	74,8±3,4	141	60,8±3,2
Сумма случаев заболеваемости, Σ	1791		1925		498		421	
Среднее число случаев заболеваемости, M ±m	2,82±0,23		1,75±0,17		3,06±0,28		1,81±0,26	

Примечание: Стоматологическая заболеваемость и стрессовые проявления анализируются отдельно; Сумма случаев заболеваемости больше числа анкетированных, так как у многих из них наблюдалось 2 и более случаев.

Среди мужчин наиболее часты желудочно-кишечные заболевания (гастрит, язва, колит, инфекции, паразитозы, дисбактериозы и прочее) - 54,6±2,0% случаев, затем заболевания дыхательных путей (фарингит, ларингит, бронхит, астма, грипп, ОРЗ, инфекции и прочее) - 45,0±2,0% случаев ($t=3,39$; $p<0,001$). Среди

женщин эти группы заболеваний также преобладают - соответственно 53,1±3,9 и 47,9±3,9% случаев ($t=0,94$; $p>0,05$). Несколько с меньшей частотой среди мужчин и женщин представлены и другие группы заболеваемости, варьирующих в пределах от 13,5±2,7% до 37,4±3,8% случаев ($t=5,13$; $p<0,001$). Среди мужчин и женщин без

ХЗ также представлены эти группы заболеваемости, но частота их выявляемости намного меньшая. Особенно наглядны в этом отношении показатели общей заболеваемости, которая среди мужчин с ХЗ составляют 63,5±1,9% случаев, среди мужчин без ХЗ - 47,2±1,5% случаев ($t=6,74$; $p<0,001$), среди женщин соответственно - 74,8±3,4 и 60,8±3,8% случаев ($t=3,17$; $p<0,01$). На каждого мужчину с ХЗ приходится в среднем 2,82±0,23 случаев заболеваемости, без ХЗ - 1,75±0,17 случаев заболеваемости ($t=3,69$; $p<0,001$), на каждую женщину - 3,06±0,28 и 1,81±0,26 случаев заболеваемости ($t=3,29$; $p<0,001$). Наряду с этим, очень высок уровень стоматологической заболеваемости и дефектов в зубных рядах, достигающая у мужчин с ХЗ - 68,2±1,8%, без ХЗ - 52,6±1,5% ($t=6,67$; $p<0,001$), у женщин - соответственно 52,8±3,9 и 40,5±3,2% ($t=2,44$; $p<0,05$). Почти все анкетированные отмечали, что нарушение дефекации вызывает у них раздражительность, беспокойство, тревогу и депрессию.

Таким образом, распространенность ХЗ среди взрослого населения г. Баку достигает высоких показателей, выявляемость среди мужчин составляет 36,7±1,2%, среди женщин - 41,3±2,5%. По мере увеличения возраста заболеваемость ХЗ последовательно возрастает.

Средняя продолжительность течения ХЗ у мужчин составляет 4,94±0,22 лет, у женщин - 6,17±0,34 лет. Широкая распространенность ХЗ во многом связана с низкой обращаемостью за медицинской помощью, которая у мужчин равна в среднем 4,48±0,24 визитам в поликлинику, у женщин - 3,30±0,37 визитам, причем большинство визитов совершаются по поводу разных нозоформ заболеваемости и поэтому лечение ХЗ часто проводится симптоматическое. В то же время ХЗ приобретает статус фактора риска формирования различной заболеваемости. В частности, уровень заболеваемости у мужчин с ХЗ составляет 63,5±1,9%, без ХЗ - 47,2±1,5%, женщин соответственно - 74,8±3,4 и 60,8±3,2%. На фоне ХЗ очень высок уровень и стрессовых проявлений.

Поэтому доступная разъяснительная работа среди населения по повышению его приверженности к современной медицинской обращаемости, лечению и профилактике ХЗ не только будет способствовать ограничению распространенности ХЗ, но во многом снизить уровень стоматологической заболеваемости и дефектов в зубных рядах, достигающая у мужчин с ХЗ - 68,2±1,8%, без ХЗ - 52,6±1,5% ($t=6,67$; $p<0,001$), у женщин - соответственно 52,8±3,9 и 40,5±3,2% ($t=2,44$; $p<0,05$). Почти все анкетированные отмечали, что нарушение дефекации вызывает у них раздражительность, беспокойство, тревогу и депрессию.

Таким образом, распространенность ХЗ сре-

ди взрослого населения г. Баку достигает высоких показателей, выявляемость среди мужчин составляет 36,7±1,2%, среди женщин - 41,3±2,5%. По мере увеличения возраста заболеваемость ХЗ последовательно возрастает. Средняя продолжительность течения ХЗ у мужчин составляет 4,94±0,22 лет, у женщин - 6,17±0,34 лет. Широкая распространенность ХЗ во многом связана с низкой обращаемостью за медицинской помощью, которая у мужчин равна в среднем 4,48±0,24 визитам в поликлинику, у женщин - 3,30±0,37 визитам, причем большинство визитов совершаются по поводу разных нозоформ заболеваемости и поэтому лечение ХЗ часто проводится симптоматическое. В то же время ХЗ приобретает статус фактора риска формирования различной заболеваемости. В частности, уровень заболеваемости у мужчин с ХЗ составляет 63,5±1,9%, без ХЗ - 47,2±1,5%, женщин соответственно - 74,8±3,4 и 60,8±3,2%. На фоне ХЗ очень высок уровень и стрессовых проявлений.

Таким образом, доступная разъяснительная работа среди населения по повышению его приверженности к современной медицинской обращаемости, лечению и профилактике ХЗ не только способствует ограничению распространенности ХЗ, но и снижает роль ХЗ в формировании различных нозоформ соматической заболеваемости.

Перспектива дальнейших исследований

Планируется разработка мероприятий по организации разъяснительной работы среди населения, что позволит снизить риск ХЗ.

Литература

1. Гланц Г. Медико-биологическая статистика / Г. Гланц. - М., 1999. - 459 с.
2. Лазебник Л.В. Распространенность и факторы риска запоров и взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования «МУЗА») / Л.В. Лазебник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - № 3. - С. 68-73.
3. Лузина Е.В. Патогенетические подходы к лечению запоров / Е.В. Лузина // Терапевтический архив. - 2014. - № 8. - С. 102-105.
4. Симаненков В.И. Нерешенные проблемы и новые возможности в терапии хронического запора / В.И. Симаненков, Е.А. Лутаенко // Лечащий врач. - 2013. - № 4. - С. 32-36.
5. Drossman D.A. The Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process / D.A. Drossman // Gastroenterology. - 2006. - Vol. 130 (5). - P. 1377-1390.
6. Lacy B.E. Chronic constipation: new diagnostic and treatment approaches / B.E. Lacy, J.M. Levenick, M. Crowell // Therap. Adv. Gastroenterol. - 2012. - Vol. 5 (4). - P. 233-247.
7. Pintu-Sanchez M.I. Epidemiology and burden of chronic constipation / M.I. Pintu-Sanchez, P. Bercik // Can. J. Gastroenterol. - 2011. - Vol. 15. - P. 118-158.
8. Wald A. Quality of life in children and adults with constipation / A.Wald, L. Sigurdsson // Best Practice and Research Clinical Gastroenterology. - 2011. - Vol. 25. - P. 19-27.
9. Wald A. Survey laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia / A. Wald, S. Mueller-Lissner, M.A. Kamin [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. - 2010. - Vol. 31. - P. 274-84.
10. World Gastroenterology Organization Global Guidelines Constipation: a global perspective. - November 2010. - Режим доступа <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/constipation/constipation-english>

Реферат

ПОШИРЕНІСТЬ ХРОНІЧНОГО ЗАПОРА І ЙОГО РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ДОРΟΣЛОГО МІСЬКОГО НАСЕЛЕННЯ

Мусаєв Р.Г.

Ключові слова: хронічний запор, доросле населення, поширеність, медична обертаність, соматична захворюваність.

Аналізували анкети +1732 чоловіків і 395 жінок і їх амбулаторні карти в сполучених поліклініках.

Поширеність ХЗ серед дорослого населення м. Баку досягає високих показників, і серед чоловіків становить $36,7 \pm 1,2\%$, серед жінок - $41,3 \pm 2,5\%$. По мірі збільшення віку захворюваність ХЗ послідовно зростає. Середня тривалість перебігу ХЗ у чоловіків становить $4,94 \pm 0,22$ років, у жінок - $6,17 \pm 0,34$ років. Широка поширеність ХЗ багато в чому пов'язана з низькою звертаемістю за медичною допомогою, яка у чоловіків дорівнює в середньому $4,48 \pm 0,24$ візитам в поліклініку, у жінок - $3,30 \pm 0,37$ візитам, причому більшість візитів відбуваються з приводу різних нозоформ захворюваності, і тому лікування ХЗ часто проводиться симптоматичне. У той же час ХЗ набуває статусу фактора ризику формування різної захворюваності. Зокрема, рівень захворюваності у чоловіків з ХЗ становить $63,5 \pm 1,9\%$, без ХЗ - $47,2 \pm 1,5\%$, у жінок відповідно - $74,8 \pm 3,4$ і $60,8 \pm 3,2\%$. На тлі ХЗ дуже високий рівень і стресових проявів. Тому доступна роз'яснювальна робота серед населення щодо підвищення його прихильності до сучасної медичної зверненнями, лікування та профілактики ХЗ не тільки буде сприяти не тільки обмеження поширеності ХЗ, але багато в чому знизити ризик ХЗ у формуванні різних нозоформ соматичної захворюваності.

Summary

INCIDENCE RATE OF CHRONIC CONSTIPATION AND ITS ROLE IN MORBIDITY RATE OF ADULT URBAN POPULATION

Musaev R. G.

Key words: chronic constipation, adult population, incidence, medical aid appealability, somatic morbidity.

Objectives: to study the peculiarities of the incidence rate of chronic constipation among adults in terms of social, climatic, and ethnic factors in Baku and to clear up its role in the formation of somatic morbidity. **Methods.** The work was carried out by questionnaire in different age groups of the adult population of Baku. Standardized international questionnaire SF-36, modified and adapted to local conditions were used. The questionnaire included set of questions on the main diagnostic manifestations of chronic constipation. 2127 fully completed questionnaires were obtained, of which 1732 questionnaires were submitted by men, 395 questionnaires were submitted by women. **Results.** According to Rome III criteria (2003) diagnosis of functional constipation can be made in the presence of 2 or more of the following symptoms: frequency of stools is less than 3 per week; strains during defecation over 25% of defecation act time; fragmented and (or) solid stool not less than at 1 out of 4 acts of defecation; feeling of incomplete evacuation of intestinal contents not less often than at 1 out of 4 acts of defecation; feeling of obstacles during the passage of the feces mass not less than at 1 out of 4 acts of defecation; the need for digital manipulation to facilitate defecation more than at 1 out of 4 acts of defecation. The criteria must be observed for at least for the last 3 months from the beginning of manifestations for at least 6 months before diagnosis. The incidence of chronic constipation in adult population of Baku reaches the highest rates and among men it is $36,7 \pm 1,2\%$, among women it reaches $41,3 \pm 2,5\%$. With increasing age, the incidence of chronic constipation is increasing consistently. The average duration of the current chronic constipation in men is of 4.94 ± 0.22 years, while in women this equals 6.17 ± 0.34 years. The prevalence of chronic constipation is largely due to the low appealability for medical care that among men reaches an average 4.48 ± 0.24 visits to the clinic, while women have a 3.30 ± 0.37 visits, and most visits are usually due to other different nosological forms of disease and therefore treatment of chronic constipation is often symptomatic. At the same time, this condition acquires the status of a risk factor for various diseases. Chronic constipation is also associated with high level of stress manifestations. **Conclusion.** Therefore, the health education among the population can help to seek for proper medical treatment of chronic constipation, to prevent this condition that in turns can limit the incidence of the condition and greatly reduce the risk of chronic constipation in the development of various nosological forms of somatic morbidity.

УДК: 616.89 - 036.12 - 06: 616.85

Панченко М.С.

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ САМООЦІНКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Кропивницький

На основі медико-психологічного стратифікованих за рівнем кардіоваскулярного ризику груп пацієнтів молодого віку, доведено практично однаковий рівень та частоту незадовільного самопочуття при достовірній ($p < 0,05$) різниці у показниках активності і настрою та, відповідно, значне самообмеження пацієнтами з підвищеним ризиком своєї активності на тлі зниження настрою, що можна пояснити формуванням психосоматичного стану, який може проявлятися формуванням несприятливих розладів психіки з подальшою психологічною адаптацією до життя в умовах наявного підвищеного рівня кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: медична психологія, кардіоваскулярний ризик, самопочуття, активність, настрій.

Дослідження виконано у межах науково-дослідних робіт кафедри психотерапії (зав. - проф. Михайлов Б.В.) «Непсихотичні психічні розлади у хворих на серцево-судинні та судинно-мозкові захворювання», № державної реєстрації 0109U002826, та є фрагментом наукової кваліфікаційної роботи автора.

Вступ

Серцево-судинна патологія впевнено посідає перше місце серед причин захворюваності та смертності у розвинених країнах та країнах пострадянського простору. Особливості сучасного життя: психо-емоційне напруження, харчування їжею, що містить велику кількість легких вуглеводів та солі, обмежена рухова активність, тощо – призводять до стрімкого збільшення захворювань серця та судин. Також значно збільшується ризик розвитку таких хвороб, в тому числі, і з летальними наслідками для сучасної молоді. Питання зниження кардіо-васкулярного ризику (КВР) є одним з найактуальніших для кардіологів та систем громадського здоров'я багатьох країн світу. [1,4,14,16] Задля вирішення цього питання є необхідним раннє виявлення ризику, удосконалення медико-психологічного моніторингу та індивідуалізація ризикометричних підходів. [6,7,8,9,13,16]. Існує декілька інструментів прогнозування ризику (КВР), серед яких найчастіше використовуються таблиці «SCORE» та «WHO/ISH». відповідно до наказу МОЗ України від 13.06.2016 р. №56 в Україні рекомендовано використовувати шкалу SCORE.

Шкала "SCORE" (Systematic Coronary Risk Evaluation) призначена для прогнозування смертельного (коронарного чи некоронарного) захворювання в найближчі 10 років. Основою для шкали стали результати спеціальних репрезентативних когортних досліджень населення [1,16]. Вважається, що найбільш інформативними є результати дослідження для шкали SCORE для чоловіків, старших за 40 років, та жінок, старших за 50 років. Що стосується молоді, то дослідження носять проспективний характер. Технологія дозволяє на рівні первинної ланки індивідуалізувати заходи цільової профілактики кардіо-васкулярних подій. [6,7,8,9,10]. Однак, на нашу думку, шкала SCORE, що ґрунтується лише на дослідженні біологічних факторів, особливо в молодому віці, потребує доповнення її

оцінкою особистісних характеристик, що дозволяє набагато точніше спрогнозувати особистий КВР, та – головне – максимально індивідуалізувати підхід до профілактичних заходів, значна частина яких знаходиться у площині когнітивно-біхевіоральної психотерапії.

Безумовно, у зв'язку з цим виникає потреба удосконалення концепції діяльності на первинному рівні, зокрема й у відповідності до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Профілактика серцево-судинних захворювань", затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2016 р. №56. Головною метою є підвищення ефективності профілактичних заходів та, відповідно, зниження КВР у майбутньому [11,13,14].

Мета дослідження

Полягала у вивченні диференційної самооцінки функціонального стану пацієнтів з різним рівнем кардіоваскулярного ризику.

Матеріали та методи дослідження

Первинною інформаційною базою для виконання дослідження стали результати комплексного клініко - анамnestичного обстеження пацієнтів молодого віку, які попередньо були стратифіковані за рівнем КВР, визначеним за методикою «SCORE» [1,16]. Застосування цієї методики передбачало урахування віку, статі, наявності паління, рівня артеріального тиску та інших і передбачало можливість екстраполяції можливого ризику на старший вік [1,4]. До групи мінімального (низького) КВР віднесено 125 пацієнтів ($n_{MP}=125$), високого КВР – 189 пацієнтів ($n_{BP}=189$), відповідно до загальноприйнятих клінічних протоколів [13]. Групи не відрізнялись розподілом за віком та статтю. Дослідження виконано за стандартизованою програмою збирання, накопичення та аналізу результатів, застосовано психологічний тест диференційної самооцінки

функціонального стану. При виконанні дослідження застосовано відомі та широко вживані клініко-статистичні та клініко-інформаційні методи: анамнестичний кількісний аналіз [2,3,12], варіаційна статистика [12], імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою достовірності одержаних результатів [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Для кількісної характеристики частоти та виразності факторів формування психосоматичних особливостей пацієнтів (F_2 – F_4 ; табл.1) застосовано психологічний тест диференційної самооцінки функціонального стану. Загалом, серед 314 обстежених осіб молодого віку ($80,6 \pm 2,2$)% - мали низькі значення самооцінки

рівня самопочуття і лише ($19,4 \pm 2,2$)% оцінювати рівень самопочуття як задовільний ($p < 0,001$). Залежно від рівня КВР з'ясовано, що пацієнти порівнюваних груп достовірно не відрізнялись за показниками самооцінки рівня самопочуття (в групі мКВР – ($78,4 \pm 3,7$)%, в групі пКВР – ($82,0 \pm 2,8$)% осіб мали знижений рівень самопочуття, $p > 0,05$). Аналогічна закономірність зберігалася і за показниками бальної оцінки, відповідно ($4,1 \pm 0,2$) б. та ($3,8 \pm 0,1$) б., $p > 0,05$). В середньому, при референтному рівні самооцінки, який становить 5,4 бали, практично абсолютна більшість обстежених – ($80,6 \pm 2,2$)% мали зниження самооцінки до рівня ($3,9 \pm 0,3$) б., що у цілому характеризувалось 27,8% зниженням рівня задоволеності самопочуттям (табл.).

Таблиця
Частота та виразність особистісних факторів в групах пацієнтів з різним рівнем кардіоваскулярного ризику (F_2 – F_4)

СГ	Градації	Результати диференційної самооцінки функціонального стану								
		Самопочуття ($DC_2=5,4$) F_2			Активність ($DC_3=5,0$) F_3			Настрій ($DC_4=5,1$) F_4		
		абс. осіб	$P \pm m$, %	$M \pm m$, балів	абс. осіб	$P \pm m$, %	$M \pm m$, балів	абс. осіб	$P \pm m$, %	$M \pm m$, балів
мКВР	↓	98	$78,4 \pm 3,7$	$4,1 \pm 0,2$	79	$63,2 \pm 4,3$	$4,7 \pm 0,1$	68	$54,4 \pm 4,5$	$4,3 \pm 0,2$
	N	27	$21,6 \pm 3,7$		46	$36,8 \pm 4,3$		57	$45,6 \pm 4,5$	
	всього	125	100,0		125	100,0		125	100,0	
пКВР	↓	155	$82,0 \pm 2,8$	$3,8 \pm 0,1$	163	$86,2 \pm 2,5^a$	$4,0 \pm 0,2^a$	145	$76,7 \pm 3,1^{a,6}$	$3,6 \pm 0,2^a$
	N	34	$18,0 \pm 2,8$		26	$13,8 \pm 2,5$		44	$23,3 \pm 3,1$	
	всього	189	100,0		189	100,0		189	100,0	
разом	↓	253	$80,6 \pm 2,2$	$3,9 \pm 0,3$	242	$77,1 \pm 2,4$	$4,3 \pm 0,4$	193	$61,6 \pm 2,7$	$4,0 \pm 0,5$
	N	61	$19,4 \pm 2,2$		72	$22,9 \pm 2,4$		121	$38,5 \pm 2,7$	
	всього	314	100,0		314	100,0		314	100,0	

Примітка: СГ – стратифіковані за рівнем кардіоваскулярного ризику групи пацієнтів;

^a – достовірна відмінність між відповідними показниками груп порівняння на рівні не менше $p < 0,05$.

Активність обстежених пацієнтів за даними самооцінки в середньому була зниженою на 20,0% у порівнянні з референтними показниками та, залежно від наявності КВР була достовірно ($p < 0,001$) вищою у разі серед осіб з мКВР ($M=4,7$ б.), однак у ($63,2 \pm 4,3$)% осіб цієї групи показники активності були знижені. В групі хворих з пКВР показники активності (в абсолютних балах) – достовірно менші, ніж в групі з мКВР (відповідно – ($4,7 \pm 0,1$) б. та ($4,0 \pm 0,2$) б., $p < 0,05$) та серед ($86,2 \pm 2,5$)% пацієнтів з пКВР цей показник був зниженим.

Вивчення рівнів настрою також виявило достовірні ($p < 0,05$) відмінності між групами порівняння, залежно від наявності КВР. Зокрема, серед осіб з пКВР рівень настрою був достовірно нижчим, ніж в групі з мКВР (відповідно ($3,6 \pm 0,2$) б. та ($4,3 \pm 0,2$) б., $p < 0,05$).

Достовірно, також, відрізнялись групи порівняння і за частотою осіб зі зниженим настроєм (при мКВР – ($54,4 \pm 4,5$)%, а при пКВР – ($76,7 \pm 3,1$)%, $p < 0,01$). Слід зазначити, що показ-

ники самооцінки настрою у досліджуваних групах були зниженими на 16,0% та 30,0%, відповідно у порівнянні з референтними рівнями (рис.).

Висновки

Результати диференційованої самооцінки свідчать про практично однаковий рівень та частоту незадовільного самопочуття при достовірній ($p < 0,05$) різниці у показниках активності і настрою та, відповідно, значне самообмеження пацієнтами з пКВР своєї активності на тлі зниження настрою, що можна пояснити формуванням психосоматичного стану, який може проявлятися формуванням НРЗП з подальшою психологічною адаптацією до життя в умовах наявного підвищеного рівня КВР.

Напрямки подальших досліджень пов'язані з вивченням закономірностей формування синдрому логічної структури непсихотичних розладів психічної сфери на етапах формування та реалізації КВР.

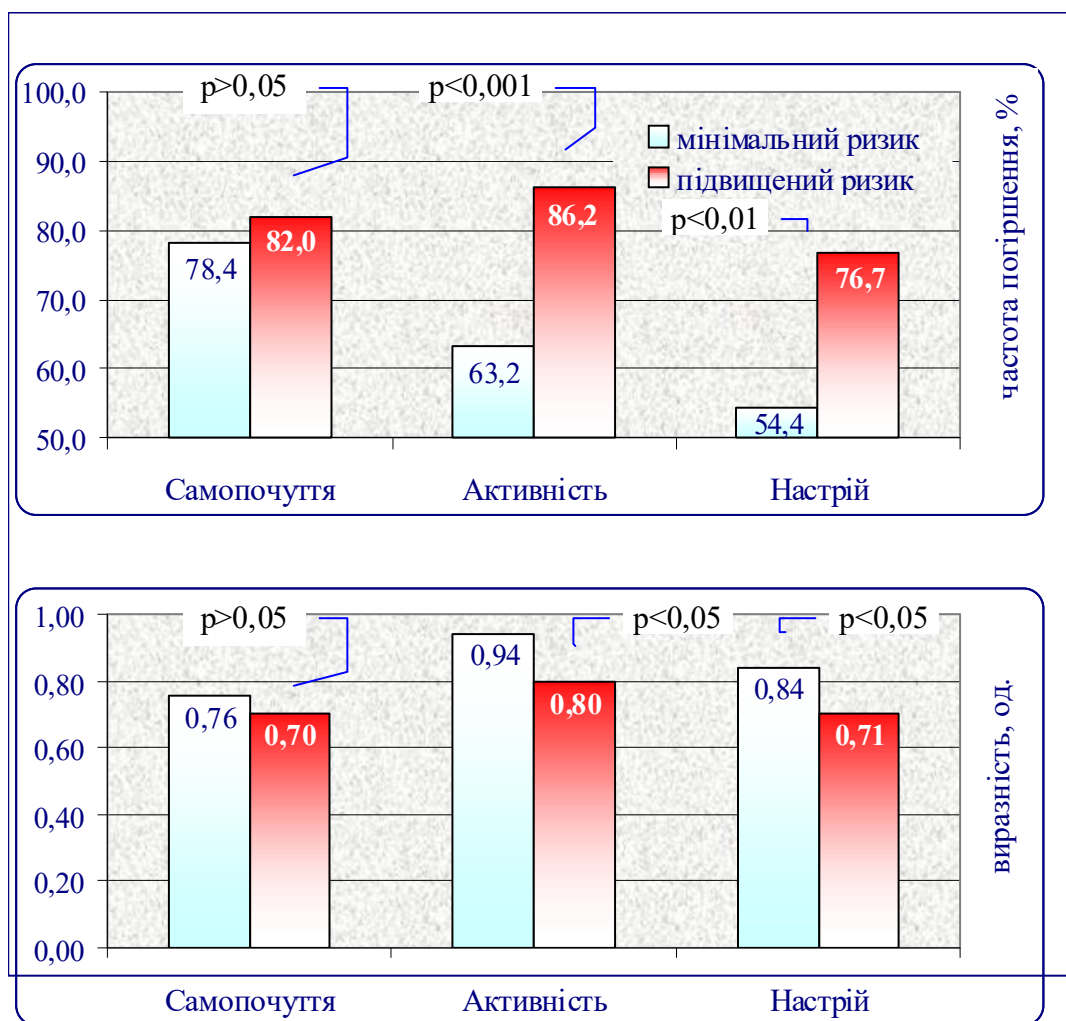


Рис. Частота погіршення (у % до кількості обмежених) та виразність (1,0 - значення діагностичної суми) диференційованої самооцінки в групах пацієнтів з різним рівнем кардіоваскулярного ризику.

Література

- Горбась І.М. Шкала SCORE у клінічній практиці: переваги й обмеження / І.М. Горбась // Здоров'я України. - 2008. - № 11 (1). - С. 40-41.
- Личко А.Е. Медико-психологічне обстеження соматичних хворих / А.Е. Личко, Н.Я. Иванов // Журн. невропатології та психіатрії ім. С.С. Корсакова. - 1980. - Т. 80, № 8. - С. 1195-1198.
- Лішук В.А. Інформатизація клінічної медицини / В.А. Лішук // Клін. інформатика та телемедицина. - 2004. - № 1. - С. 7-13.
- Нетяженко В.З. Пацієнт високого кардіоваскулярного ризику: як покращити прогноз / В.З. Нетяженко, О.Г. Пузанова // Внутрішня медицина. - 2008. - № 5-6. - С. 123-129.
- Органов Р.Г. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России / Р.Г. Органов, С.А. Шальнова, А.М. Калинина // Кардиология. - 2008. - № 5. - С. 85-89.
- Панченко М.С. Медико-психологічні, санологічні та генеалогічні передумови формування підвищеного серцево-судинного ризику у пацієнтів з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту / М.С. Панченко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. - 2013. - Вип. 4 (118). - С. 280-287.
- Панченко М.С. Прогностичне значення медико-психологічних факторів в оцінці серцево-судинного ризику / М.С. Панченко // Вісник проблем медицини та біології. - 2013. - Вип. 4, Т. 1. - С. 193-197.
- Панченко М.С. Психологічні особливості хворих з соматичною патологією та кардіоваскулярний ризик / М.С. Панченко // Вісник проблем медицини та біології. - 2013. - Вип. 4, Т. 2. - С. 149-153.
- Панченко М.С. Санологія та клінічна медицина: методологія та досвід популяційного аналізу психосоматичних розладів у молодому віці / М.С. Панченко, С.П. Шкляр, Д.П. Перцев, Л.В. Черкашина // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. - 2011. - Вип. 6, 108. - С. 457-467.
- Приходько В.Ю. Пациент высокого риска - кто он ? / В.Ю. Приходько // Здоров'я України. - 2010. - № 3. - С. 18-19.
- Сіренко Ю.М. Ефективність профілактичних заходів для попередження розвитку серцево-судинних захворювань / Ю.М. Сіренко // Сімейна медицина. - 2006. - № 1. - С. 52-60.
- Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Заг. ред. Москаленко В.М., Вороненко Ю.В. / Підручник. - Тернопіль, 2002. - С. 50-75.
- Соціометрична оцінка якості медичної допомоги в амбулаторіях загальної практики-сімейної медицини / Методичні рекомендації МОЗ України; укладачі: С.П. Шкляр, І.М. Кравченко, Л.В. Черкашина, О.І. Сердюк, М.С. Панченко // Затверджено ЦМК МОЗ України. - Київ, 2013. - 20 с.
- Шальнова С.А. Оценка суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Комментарии к европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Шальнова, О.В. Выхирева // Рациональная фармакотерапия. - 2005. - № 3. - С. 54-56.
- Шкляр С.П. Санологія та клінічна медицина: методичні аспекти вивчення факторів ризику психосоматичних розладів / С.П. Шкляр, М.С. Панченко, Д.П. Перцев, Л.В. Черкашина // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наукових праць. - 2011. - Вип. 6 (108). - С. 495-505.
- Bhatt D.L. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D.L. Bhatt, P.G. Steg, E.M. Ohman // JAMA. - 2006. - № 295. - Р. 180-189.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ДИФЕРЕНЦИРОВАННОЙ САМООЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Панченко М.С.

Ключевые слова: медицинская психология, сердечно-сосудистый риск, самочувствие, активность, настроение.

На основании медико-психологического изучения стратифицированных по уровню сердечно-сосудистого риска групп пациентов молодого возраста, выявлено практически одинаковый уровень и частоту неудовлетворительного самочувствия при достоверной ($p < 0,05$) разнице в показателях активности и настроения и, соответственно, значительное самоограничение пациентами с повышенным сердечно-сосудистым риском своей активности на фоне снижения настроения, что служит предпосылкой формирования психосоматического состояния, способствующего формированием непсихотических расстройств психической сферы с последующей психологической адаптацией к жизни в условиях имеющегося повышенного уровня сердечно-сосудистого риска.

Summary

RESULTS OF SELF-ESTEEM DIFFERENTIAL EVALUATION OF FUNCTIONAL STATE OF PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF CARDIAL VASCULAR RISK

Panchenko M.S.

Key words: medical psychology, cardiovascular risk, health, activity, mood.

We used psychological test of self-esteem evaluating of differential functional states to quantify the characteristics of incidence and severity of psychosomatic factors of young patients. Among 314 young people involved in the study $80,6 \pm 2,2\%$ demonstrated low values of self-esteem and well-being, and only $19,4 \pm 2,2\%$ of patients assessed their level of health as satisfactory ($p < 0.001$). It has been found that patients comparison groups did not significantly differ in terms of self-assessment of health depending on the level cardiovascular risks (CVR): in the group with minimal CVR ($78,4 \pm 3,7\%$), in the group with increased CVR ($82,0 \pm 2,8\%$) individuals have reduced levels of health, $p > 0.05$). A similar pattern was maintained and in terms of scoring, respectively ($4,1 \pm 0,2$) points and ($3,8 \pm 0,1$) points, $p > 0.05$. On average, in the reference level of self-esteem, which is 5.4 points, almost absolute majority of surveyed, ($80,6 \pm 2,2\%$), had a reduction of self-esteem with ($3,9 \pm 0,3$) points. Generally, it was characterized by 27.8% decline in satisfaction of feeling. The activity of patients studied according to the average self-esteem evaluating was reduced by 20.0% compared with the reference indexes, depending on the availability of CWR was significantly ($p < 0.001$) higher in the case of persons with minimal CVR ($M = 4.7$ b.), but activity ($63,2 \pm 4,3\%$) of people in this group were reduced. Patients with increased CVR had significantly lower indicators of activity (in absolute points) than in the group with minimal CVR (respectively - ($4,7 \pm 0,1$) points and ($4,0 \pm 0,2$) points, $p < 0,05$) and ($86,2 \pm 2,5\%$) of patients with increased CVR had this figure reduced. Virtually the same levels and incidence of poor health at significant ($p < 0.05$) differences in terms of mood and activity were proven and, consequently, considerable self-restraint of activity of patients with an increased risk against the background of depressed mood that can explain the development of psychosomatic condition contributing to non-psychotic mental disorders, followed by psychological adaptation to life in the existing elevated levels of cardiovascular risk.

УДК 616.24-002.:577.27

Пилипенко Н.О., Ніколенко Є.Я., Вовк К.В.

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ ТА ПНЕВМОКОНІОЗИ ПРОФЕСІЙНОГО ГЕНЕЗУ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Найважливішою якісною характеристикою суспільства є здоров'я населення, що розглядається як інтегральний показник складної взаємодії соціально-економічних, екологічних, медико-біологічних і демографічних чинників. При цьому особливого значення набувають розробка і використання сучасних адекватних методів оцінки впливу факторів виробничого середовища і трудового процесу на стан здоров'я населення. Динаміка імунологічних порушень при ХОЗЛ та ПК має чітку закономірність: а саме, у хворих обох груп на відміну від здорових працюючих спостерігається вірогідне зниження рівня Т-лімфоцитів та дисбалансування В-лімфоцитів.

Ключові слова: імунологічні порушення, Т-лімфоцити, В-лімфоцити.

Робота була виконана на базі НДІ гігієни труда і професійних захворювань у рамках НДР «Клініко-епідеміологічні дослідження стану здоров'я та умов праці з впровадженням концепції управління ризиками професійної та виробничо-обумовленої захворюваності у працівників машинобудування, які працюють у шкідливих та небезпечних умовах», № державної реєстрації 01080005245.

Вступ

Найважливішою якісною характеристикою суспільства є здоров'я населення, що розглядається як інтегральний показник складної взаємодії соціально-економічних, екологічних, медико-біологічних і демографічних чинників. При цьому особливого значення набувають розробка і використання сучасних адекватних методів оцінки впливу факторів виробничого середовища і трудового процесу на стан здоров'я населення. Пилові ураження легень відносяться до поширеної форми професійної патології, займають значне місце в загальній структурі пульмонологічної захворюваності і призводять до значних соціально-економічних втрат [1,2,3].

Незворотність прогресування захворювань легень професійної етіології і практично повна відсутність патогенетичних методів лікування роблять особливо актуальними завдання їх раннього виявлення та прогнозування перебігу [4,5]. До теперішнього часу діагностичною основою в професійній пульмонології залишається стандартна рентгенографія органів грудної клітини (ВООЗ, 1988), що призводить до пізньої діагностики, так як численними морфологічними дослідженнями доведено випереджаючий розвиток патологічного процесу в легеневій тканині в порівнянні з даними рентгенографії. Раніше проведені дослідження показали, що визначення параметрів пневмотораграми не дозволяє достовірно діагностувати на ранніх стадіях і прогнозувати перебіг пилових захворювань легень [6,7].

Це виправдовує пошук і застосування нових технологій в пульмонологічній діагностиці. До таких можна віднести імунологічні дослідження. Імунна система, беручи участь в підтримці гомеостазу, багато в чому визначає стійкість організму до дії різних професійних і екологічних факторів [8,9].

Мета дослідження

З'ясувати наскільки виявлені тенденції імунологічних зрушень можуть мати несприятливі наслідки для здоров'я працюючих, шляхом порівняння показників клітинного імунітету здорових осіб з аналогічними показниками хворих ХОЗЛ і ПК.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводилося на клінічній базі НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ (НДІ ГП та ПЗ ХНМУ). У дослідженні брали участь особи, які під час огляду лікарем-профпатологом були признані практично здоровими (107 осіб) і хворі з встановленим діагнозом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) (101 хворий) професійного генеза та пневмокониозу (ПК) (41 хворий), що було підтверджено даними професійного маршруту, та умовами праці, описаних у санітарно-гігієнічній характеристиці робочого місця.

Результати досліджень та їх обговорення

Динаміка названих показників у групах здорових працюючих, хворих ХОЗЛ і хворих ПК представлена у (табл. 1).

Як видно з представлених даних, спектр зрушень клітинної ланки у хворих досить значно відрізняється від такого здорових працюючих. Найбільш частіше достовірні відхилення спостерігалися в групі хворих на ХОЗЛ. Приведені дані свідчать, що у осіб цієї групи спрямованість відхилень Т-ланки була односпрямованою як в цілому по популяції $CD3 + (64,53 \pm 1,72)\%$, так в субпопуляції Т-хелперів $CD4 + (31,13 \pm 1,2)$ - на 18,5%, так і, більш виражено, Т-супресорів $CD8 + (25,56 \pm 1,34)$ - на 35,9%. Відповідно, в хворих на ХОЗЛ достовірно знижувався і коефіцієнт IPI до $(0,84 \pm 0,04)$ в порівнянні з групою здорових працюючих $(0,98 \pm 0,01)$, що вказує на ознаки імунодефіцитного стану при цьому захворюванні.

Таблиця 1
Показники клітинної ланки імунітету здорових працюючих та хворих на ХОЗЛ і ПК

Показники	Здорові працюючі	Хворі на ХОЗЛ	Хворі на ПК
n	107	101	41
CD3+, %	73,8±0,65	64,53±1,72*	62,68±2,58*
CD4+, %	38,8±1,37	31,13±1,2*	38,1±2,59
CD8+, %	39,0±1,1	25,56±1,34*	38,44±2,29
CD16+, %	14,1±0,94	12,30±1,24	16,65±1,84
CD22+, %	8,5±0,61	11,1±0,63*	11,5±0,91*
IP1 (хелп/супр)	0,98±0,01	0,84 ± 0,04*	1,04±0,06
РГМЛ з ФГА	0,63±0,02	0,54±0,04*	0,60±0,03

Примітка: * – зрушення достовірні в порівнянні з групою контролю ($P < 0,05$).

Що стосується показника функціональної активності клітини імунної системи хворих на ХОЗЛ – РГМЛ з ФГА ($0,54 \pm 0,04$), то збільшення його активності (на 15,2 %) може свідчити про компенсаторну відповідь на кількісну недостатність лімфоцитів.

Таким чином, одним з відмінних рис імунного статусу хворих обох груп від здорових працюючих є достовірне зниження у хворих рівня Т-лімфоцитів. Це, очевидно, є характерною ознакою наявності патологічних порушень в легенях. Враховуючи, що виявлення популяції загальних Т-лімфоцитів передбачає наявність на цих клітинах CD-2 рецепторів, які є молекулами адгезії, можна припустити наявність зниження певною мірою адгезивних властивостей лімфоцитів у хворих з патологією дихальної системи.

Другою характерною ознакою загальною для обох груп хворих є і те, що у них реєструється достовірне підвищення рівня В-лімфоцитів. У цьому випадку цифри також дуже близькі і, оче-

видно, свідчать про характерні ознаки супутніх патологій легень.

У той же час, більш значні відхилення від показників групи здорових працюючих були характерні для хворих на ХОЗЛ, зокрема дисбаланс хелперів і супресорів в поєднанні з напруженістю функціональної активності лімфоцитів, що може свідчити про спрямованість зрушень Т-системи імунітету у бік імунодефіцитного стану.

Динаміка спрямованості і ступінь виразності зрушень у змісті В-лімфоцитів (CD22+) – основних продуцентів імуноглобулінів, характеризувалось, як вказувалося вище, різноспрямованістю по стажевим групам і стійким підвищенням у осіб з бронхолегеневої патологією, тому становило інтерес детальніше проаналізувати зміни показників гуморального імунітету обстежуваних.

Рівень імуноглобулінів основних класів (IgA, IgM, IgG) в залежності від терміну праці у шкідливих умовах здорових працюючих в порівнянні з контрольною групою представлено в табл. 2.

Таблиця 2
Вміст імуноглобулінів в сироватці крові та рівень коефіцієнта KGI у обстежуваних

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
n	30	16	27	42	22
IgA	2,15±0,06	1,93±0,09*	2,02±0,06	2,14±0,09	2,15±0,08
IgM	1,16±0,04	0,84±0,07*	0,88±0,03*	0,87±0,03*	0,86±0,04*
IgG	10,64±0,31	9,22±0,50*	9,53±0,30*	10,35±0,40	10,65±0,49
KGI	20,79±0,89	22,43±2,36	22,74±1,14	26,02±1,61*	26,85±1,64*

Примітка: * – зрушення достовірні в порівнянні з групою контролю ($P < 0,05$).

Як видно з наведених даних, загальна тенденція в динаміці вмісту імуноглобулінів у всіх стажевих групах – зниження в порівнянні з цифрами контрольної групи. Найбільш виражено така спрямованість простежується по IgM (контрольні значення – $1,16 \pm 0,04$), рівень цього показника достовірно знижений у всіх обстежених групах: при стажі до 10 років ($0,84 \pm 0,07$) на 27,5 %, 11-20 років ($0,88 \pm 0,03$) – на 24,1 %, 21-30 років ($0,87 \pm 0,03$) – на 25,0 %, більше 30 років ($0,86 \pm 0,03$) – на 25,8 %.

Крім того, в стажевій групі до 10 років реєструвалося достовірне зниження рівня IgA ($1,93 \pm 0,09$) на 10,2 % при контрольних значеннях – ($2,15 \pm 0,06$). Така ж спрямованість зберігалася і за змістом IgG (контрольні значення – ($10,64 \pm 0,31$)), в цьому випадку вірогідність реєструвалася в стажевих групах до 10 років і 11-

20 років, зрушення відповідно склали 23,3 % ($9,22 \pm 0,50$) і 10,5 % ($9,53 \pm 0,30$).

Збалансованість між класами імуноглобулінів в залежності від стажу наочно простежується за величиною показника співвідношення окремих класів імуноглобулінів – інтегрального показника активності гуморального імунітету (KGI). Як видно з таблиці, збільшення стажу роботи в шкідливих умовах супроводжується поступовим збільшенням відхилення KGI від контрольних значень ($20,79 \pm 0,89$), які у осіб зі стажем понад 20 років досягають достовірних значень: при стажі 21-30 років ($26,02 \pm 1,61$) відхилення склали 25,2 %, а більше 30 років – 29,1 %.

Можна припустити, що при нетривалому контакті з шкідливими чинниками виробництва В-система достатньо ефективно запобігає розвитку аутоімунних процесів, навпаки, тривалий кон-

такт з шкідливим виробничим фактором може призводити до розбалансування В-системи на що вказує величина інтегрального показника активності гуморального імунітету KGI.

Більш чітко уявлення про те який з класів імуноглобулінів чутливий до діючого фактору може дати зіставлення даних здорових працюючих і хворих на ХОЗЛ і ПК (табл. 3). Як видно з представлених в таблиці даних у хворих обох груп спостерігалися односпрямовані зміни щодо

групи здорових працюючих: зниження рівня IgA, підвищення рівня IgM і стабільність рівня IgG. Однак, достовірні зрушення реєструвалися тільки у хворих на ХОЗЛ, так рівень IgA знизився на 16,2 %, ($2,18 \pm 0,06$), при цьому значно, на 58,1 %, збільшився вміст IgM ($1,36 \pm 0,03$).

Як результат – значне розбалансування по класах імуноглобулінів, про що свідчить достовірне зниження KGI ($15,65 \pm 0,57$) на 29,7 %.

Таблиця 3

Вміст імуноглобулінів в сироватці крові та рівень коефіцієнта KGI здорових працюючих та хворих на ХОЗЛ і ПК

Показники	Здорові працюючі	Хворі на ХОЗЛ	Хворі на ПК
n	107	101	41
IgA	$2,6 \pm 0,04$	$2,18 \pm 0,06^*$	$2,01 \pm 0,11$
IgM	$0,86 \pm 0,03$	$1,36 \pm 0,03^*$	$0,95 \pm 0,08$
IgG	$9,94 \pm 0,23$	$9,61 \pm 0,20$	$10,20 \pm 0,36$
KGI	$24,51 \pm 0,84$	$15,65 \pm 0,57^*$	$24,36 \pm 1,85$

Примітка: * – зрушення достовірні в порівнянні з групою контролю ($P < 0,05$).

Виявлені зміни показників гуморальної ланки вказували на ознаки послаблення адаптаційних реакцій і свідчили про те, що збільшення тривалості стажу роботи в умовах запиленості може стати однією з причин появи і розвитку аутоімунної реакції.

Висновок

На підставі отриманих результатів слід визначити, що виявлений спектр зрушень у клітинній ланці імунного статусу хворих може вказувати, на ослаблення клітинної ланки імунітету та інтенсифікації аутоімунних процесів – одних з основних ланок патогенезу пилових захворювань дихальної системи.

Перспективи подальших досліджень

Наступними етапом цієї роботи буде аналіз імунологічних зрушень у даних хворих через деякий термін та створення прогностичного макету змін імунного статусу.

Література

1. Антонов Н.С. Хронические обструктивные заболевания лёгких: распространенность, диагностика, лечение и профилактика : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14.00.43 «Пульмонология» / Н.С. Антонов. – Москва, 2002. – 46 с.
2. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104-112.
3. Васильева О.С. Воздействие факторов окружающей среды и хроническая обструктивная болезнь легких / О.С. Васильева // Пульмонология: избран. вопр. – 2003. – № 6. – С. 1-4.
4. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология / А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов // Атлас. Москва. – 2006. – С. 17-80.
5. Измеров Н.Ф. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов / Н.Ф. Измеров, Л.А. Дуева, В.В. Милишников // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 6. – С. 1 - 6.
6. Татарский А.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Р. Татарский, С.Л. Бабак, А.В. Кирюхин, А.В. Баскаков // Concilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 259 - 263.
7. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): диагностика и лечение / В.Е. Ноников // Concilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 633-638.
8. Косов А.И. Клинические и иммунологические проявления хронической обструктивной болезни легких и пылевых заболеваний органов дыхания : дис. ... доктора мед. наук : спец. 14.00.43 «Пульмонология» / А.И. Косов. – Самара, 2008. – 217 с.
9. Жестков А.В. Иммунологические изменения при пылевой патологии легких / А.В. Жестков // Гигиена и санитария. – 2000. – № 6. – С. 30-33.

Реферат

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ И ПНЕВМОКОНИОЗАМИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Пилипенко Н.О., Николенко Е.Я., Вовк К.В.

Ключевые слова: иммунологические нарушения, Т-лимфоциты, В-лимфоциты.

Важнейшей качественной характеристикой общества является здоровье населения, которое рассматривается как интегральный показатель сложного взаимодействия социально-экономических, экологических, медико-биологических и демографических факторов. При этом особое значение приобретают разработка и использование современных адекватных методов оценки воздействия факторов производственной среды и трудового процесса на состояние здоровья населения. Динамика иммунологических нарушений при ХОЗЛ и ПК имеет четкую закономерность: в частности, у больных обеих групп в отличие от здоровых работающих наблюдается достоверное снижение уровня Т-лимфоцитов и дисбаланс В-лимфоцитов.

Summary

IMMUNOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OCCUPATIONAL PNEUMOCONIOSIS

Pylypenko N.O., Nikolenko E.Ya., Vovk K.V.

Key words: immunological disorders, T-lymphocytes, B-lymphocytes.

The most important quality characteristic of society is the health of the population that is regarded as an integral component of a complex interaction of social, economic, environmental, medical, biological and demographic factors. Here are particularly important to develop and to apply modern methods of adequate assessment of the impacts produced by environment and labour process on the state of population health. The dynamics of immunological disorders in COPD and the OP has a clear pattern: in particular, in both groups, in contrast to healthy employees we observed a significant decrease in the level of T-lymphocytes and imbalance of B-lymphocytes. Detected changes of humoral signs pointed to weakening of adaptive responses and showed that increasing the length of seniority in dusty may be a cause of the emergence and development of auto immune response. Based on these results, we have determined that the detected range of changes in the cellular link of immune status of patients may indicate the weakening of cellular immunity and intensification of autoimmune processes, which are known as one of the main pathogenetic factors of dust-induced diseases of the respiratory system.

УДК 340.6:616-001: 629.1131.115

Плевінскіс П.В.

**ОСОБЛИВОСТІ ТРАВМУВАННЯ ПІШОХОДА ЗАДНЬОЮ ЧАСТИНОЮ
АВТОМОБІЛЯ У СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

Одеський національний медичний університет

Не дивлячись на зовнішню вивченість такого судово-медичного напрямку, як транспортна травма, питання діагностики контакту задньої частини автомобіля з пішоходом вивчене вкрай недостатньо. Мета роботи - вивчити особливості контакту задньої частини автомобіля, що рухається, з тілом пішохода на основі даних та виявити особливості морфології та механізму утворення тілесних ушкоджень у постраждалих. Були проаналізовані матеріали 17 комплексних судово-медичних та транспортно-трасологічних експертиз (живих осіб) за даними архіву Одеського обласного бюро судово-медичної експертизи за 2010-2015 р.р. Встановлено, що сам механізм контакту задньої частини автомобіля з тілом пішохода має свої особливості: контакт задньої частини автомобіля з тілом пішохода часто не має характеру удару, а скоріше, поштовху; внаслідок такого поштовху класичного «забросу» тіла на автомобіль не відбувається; це призводить до втрати специфічності тілесних ушкоджень у постраждалих. В результаті досліджень встановлено, що у випадках контакту задньої частини автомобіля з тілом пішохода специфічні та характерні для ДТП тілесні ушкодження не зустрічаються. Тілесні ушкодження, що формуються, не є інформативними. В такій ситуації зробити вірні експертні висновки можна тільки з урахуванням даних дослідження одягу та транспортного засобу.

Ключові слова: ДТП, пішохід, автомобіль, тілесні ушкодження, механізм контакту.

Дана робота являється самостійним дослідженням.

Вступ

Варто зазначити, що у даний час до питань контакту автомобілю, що рухається, з пішоходом, та до судово-медичній діагностиці тілесних ушкоджень, що утворюються при цьому, судові медики підходять досить стандартно.

Цьому сприяє досить велика кількість робіт, що присвячені як судово-медичній діагностиці автомобільної травми у цілому [1,2], так і, зокрема, саме питанням контакту автомобіля, що рухається, з пішоходом [3,4,5,6].

Наряду з «класичними», описані і казуїстичні випадки при даній травмі [7]. Так, О.І. Муханов розподіляє тілесні ушкодження, що утворюються під час контакту автомобіля з пішоходом, на специфічні та характерні, вказуючи, що «Специфічними ознаками наїзду є сліди, ушкодження, які відображають форму частини машини,

що вдарила, наприклад, гака, кінця болта, гайки, фари, облицювання радіатора та ін. Вони бувають у вигляді саден, синців, ран і т.д. Характерні ознаки наїзду: 1. Ушкодження м'яких тканин від бампера – садна, синці, рани на гомілках (від бампера легкового автомобіля) чи стегнах (від бампера вантажного автомобіля) [8].

Без перебільшення, можна говорити, що даний підхід (оснований саме на оцінці характеру тілесних ушкоджень, що отримав постраждалий внаслідок ДТП) став традиційним, і саме на нього орієнтований практичний судово-медичний експерт. Безсумнівно, що даний підхід є цілком вірним для цілого ряду випадків, а саме, для ситуації, коли автомобіль контактує з пішоходом своєю передньою частиною. Тоді, дійсно, на основі характеру тілесних ушкоджень у постраждалого можна встановити цінні обставини отримання ушкоджень, зокрема, висловитися як про

сам факт автомобільної травми, так і про її механізм. Але все це, так чи інакше, вірно лише для «традиційного» варіанта контакту автомобіля і пішохода - ударі пішохода, що знаходиться у вертикальному положенні, передньою частиною автомобіля, який, до того ж, рухається із значною швидкістю, хоча б кілька десятків кілометрів на годину. Однак, такий варіант травмування пішохода автомобілем, що рухається, не охоплює всі можливі випадки контакту автомобіля і пішохода.

Зокрема, у судово-медичній практиці, хоча й не так часто, але зустрічаються випадки контакту з пішоходом не передньої, а задньої частини автомобіля. Такі випадки пов'язані із рухом автомобіля заднім ходом, і бувають найчастіше тоді, коли автомобіль рухається назад, виїжджаючи з міста стоянки.

Такий рух автомобіля має свої особливості. Насамперед, він характеризується незначною швидкістю, яка зазвичай не перевищує швидкості руху самого пішохода. Це означає, що інтенсивність співударяння тіла пішохода та частин автомобіля, що рухається, не буде значною. Ця особливість призводить до зовсім особливого механізму отримання тілесних ушкоджень пішоходом, який суттєво відрізняється від стандартного варіанту контакту між автомобілем та пішоходом.

Разом з тим, у наявній судово-медичній літературі такий варіант контакту автомобіля з пішоходом, як контакт з пішоходом задньої частини автомобіля, у кращому випадку лише зазначається, але ніяк не аналізується по суті проблеми.

Перелічене вказує на необхідність розробки даної проблеми судово-медичної експертизи автомобільної травми, включаючи і розробку питань критеріїв судово-медичної діагностики даного варіанту автомобільної травми.

Мета роботи

З метою дослідження зазначеної проблеми (питання контакту саме задньої частини автомобіля з пішоходом), стало цілком необхідним проаналізувати результати відповідних судово-медичних експертиз осіб, які отримали травму внаслідок контакту з саме задньою частиною автомобіля, що рухався, та встановити особливості механізму виникнення та морфології тілесних ушкоджень у таких постраждалих.

Матеріали та методи дослідження

З метою вирішення поставленого завдання були проаналізовані матеріали комплексних судово-медичних та транспортно-трасологічних експертиз, які знаходились у архіві Одеського обласного бюро судово-медичної експертизи, за 2010-2015 р.р.

Встановлено, що у Одеському обласному бюро судово-медичної експертизи за даний період були проведені 17 комплексних судово-медичних та транспортно-трасологічних експер-

тиз (живих осіб) у випадках контакту саме задніх частин автомобілів із пішоходами, які на момент первинного контакту з автомобілями знаходилися у вертикальному положенні.

Матеріали зазначених комплексних судово-медичних та транспортно-трасологічних експертиз вивчалися у такому обсязі та послідовності: 1. Обставини справи. 2. Дані огляду місця події. 3. Дані проведених судово-медичних досліджень. 4. Результати транспортно-трасологічних досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення

Насамперед встановлено, що сам механізм контакту задньої частини автомобіля та пішохода має свої чіткі особливості:

1. Контакт задньої частини автомобіля та тіла пішохода часто не носить характеру удару, а скоріше, поштовху.

2. Внаслідок такого поштовху класичного «закидання» тіла пішохода на автомобіль (якщо мав місце контакт із звичайним легковим автомобілем) практично ніколи не буває (найчастіше, якщо контакт автомобілем виникає із задньою поверхнею тіла пішохода, останній «сідає» на багажник, або, у випадку контакту автомобіля із передньою поверхнею тіла пішохода, останній «спирається» на нього руками).

3. Відсутність інтенсивного первинного співударяння між частинами автомобіля, що рухається, та тілом пішохода, зводить до мінімуму можливість утворення «специфічних» або «характерних» для «класичного» контакту з автомобілем тілесних ушкоджень у пішохода. Так, практично ніколи не зустрічаються ушкодження, які відображають повністю або частково форму та розміри частини автомобіля, що контактувала із тілом пішохода. Не зустрічаються класичні переломи кісток кінцівок за типом «бампер» - переломів. У найбільш інформативних випадках мова може йти про утворення звичайних синців або саден (рідше – забійних ран) на нижніх кінцівках пішохода.

4. Нерідко видимих тілесних ушкоджень на нижніх кінцівках пішохода не встановлюється взагалі.

5. Відсутність інтенсивного «закидання» тіла на багажник автомобіля, що рухається, обумовлює і відсутність умов для виникнення інших локальних ушкоджень у ділянці голови та тулубу. Тобто, тілесні ушкодження за рахунок контакту тіла пішохода із багажником автомобіля практично не утворюються.

6. Якщо після контакту тіла пішохода із автомобілем, що рухається, має місце падіння тіла на дорожнє покриття, то тілесні ушкодження, які виникають при цьому, практично нічим не відрізняються від тілесних ушкоджень, які виникають при звичайному падінні постраждалого на площину.

7. Відсутність інтенсивного співударяння між тілом пішохода, частинами автомобіля та доро-

жнім покриттям обумовлює відсутність умов для утворення достатньо типових ознак струсу тіла.

Всі ці особливості травмування пішохода задньою частиною автомобіля призводять до того, що від «класичних» ознак контакту автомобіля з пішоходом лишається мало що. В даному зв'язку вважається доцільним розподілити контакт задньої частини автомобіля з тілом пішохода на 2 великі групи:

1. Контакт автомобіля з пішоходом, в ході якого утворюються як тілесні ушкодження від падіння тіла на дорожнє покриття, так і ті чи інші ушкодження на нижніх кінцівках від первинного контакту з автомобілем.

2. Контакт автомобіля з пішоходом, в ході якого тілесні ушкодження утворюються виключно за рахунок падіння тіла на дорожнє покриття.

У останньому випадку виключне значення набуває питання диференційної діагностики між контактом автомобіля з пішоходом із наступним падінням тіла на дорожнє покриття та звичайним (без контакту з автомобілем) падінням тіла на дорожнє покриття. Така диференційна діагностика має свої особливості:

1. Встановлений характер та механізм утворення тілесних ушкоджень у постраждалого у даному випадку не має рішучого значення.

2. На перший план у такій діагностиці виступають:

- пошкодження та сліди на одязі та взутті постраждалого;

- сліди на транспортному засобі (автомобілі).

При цьому достатньо вірогідно говорити про контакт між тілом пішохода та автомобілем у ситуації, коли на тілі пішохода не утворилося тілесних ушкоджень від первинного контакту з автомобілем, можливо, якщо мають наступні групи ознак у їх взаємозв'язку та взаємообумовленості:

1. На підшовної поверхні взуття пішохода є свіжі «сліди ковзання» того чи іншого ступеня вираженості.

2. На одязі пішохода мають місце сліди контакту із кузовом автомобіля (наприклад, пилобрудові нашарування відповідної локалізації).

3. На деталях кузова автомобіля мають місце втертості пилобрудового шару, які утворені за рахунок контакту відповідних деталей кузова автомобіля з тілом пішохода та (або) предметами його одягу.

Таким чином, враховуючи все вищевикладене, слід зазначити, що, оскільки у багатьох випадках характер та механізм утворення тілесних ушкоджень у пішохода не має рішучого значення у діагностиці даного виду травмування, то провести повноцінну діагностику даного варіанту контакту автомобіля з пішоходом виключно в рамках одноособової судово-медичної експертизи живої особи практично неможливо, оскільки у даному випадку необхідно використовувати дані іншого характеру, а саме ті, що стосуються спеціальних знань у галузі медичної криміналістики

та транспортної трасології.

А це, у свою чергу, обумовлює необхідність призначення у даних випадках саме комплексної судово-медичної та транспортно-трасологічної експертизи, у якій повинні брати участь як медики (судово-медичний експерт загального профілю та судово-медичний експерт медико-криміналістичного відділення), так і експерти – транспортні трасологи.

Необхідно зазначити ще одну особливість фіксації вихідних даних для проведення вищевказаної експертизи: у відмінності від звичайного контакту автомобіля з пішоходом, який супроводжується утворенням достатньо виражених пошкоджень та слідів на автомобілі, на предметах одягу пішохода, у випадку контакту з пішоходом задньої частини автомобіля вираженість пошкоджень та слідів на автомобілі та одязі постраждалого зведена до мінімуму. Так, на автомобілі звичайно не утворюється деформацій, а лише потертості пилобрудового шару, які легко можуть бути зруйновані; на одязі постраждалого звичайно утворюються накладення пилобрудового шару, що також легко руйнуються. Тому для успішної подальшої експертної роботи потрібні повноцінний огляд автомобілю на місці події та негайне вилучення та належна упаковка одягу постраждалого.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Все вищевикладене дозволяє дійти до наступних висновків:

1. У випадках контакту задньої частини автомобіля з тілом пішохода, що знаходиться у вертикальному положенні, звичайний механізм контакту між автомобілем та тілом пішохода не має міста. Це, зокрема, проявляється у відсутності «специфічних» та «характерних» тілесних ушкоджень на тілі постраждалих.

2. Усі тілесні ушкодження, які формуються на тілі постраждалих за умови даного контакту, є малоінформативними, або не інформативними взагалі. Це призводить до того, що на підставі вивчення виключно характеру та механізму утворення тілесних ушкоджень експерту трудно дійти до конкретних висновків щодо обставин дорожньо-транспортної події.

3. Враховуючи це, провести повноцінне експертне дослідження та надати обґрунтовані висновки можна лише за умови дослідження як тілесних ушкоджень у постраждалого, так і інших об'єктів: одягу та взуття постраждалого, а також пошкоджень та слідів на самому транспортному засобі, за участю якого була скоєна дорожньо-транспортна подія. Практично реалізувати це можливо лише у рамках комплексної судово-медичної та транспортно-трасологічної експертизи.

Література

1. Сашко С.Ю. Судебно-медичная диагностика объема повреждений кожи бедра при переезде транспортными средствами

- разной массы / С.Ю. Сашко, В.Д. Исаков, А.В. Дробленков // Судебно-медицинская экспертиза. – 2011. – № 4. – С. 7-10.
2. Колесников В.Л. К вопросу экспертного моделирования ситуации при ДТП / В.Л. Колесников // Судово-медична експертиза. – 2014. – № 1. – С. 63-65.
3. Савельев В.С. Установление марки автомобиля по особенностям переломов большеберцовой кости / В.С. Савельев // Судебно-медицинская экспертиза. – 1978. – № 4. – С. 17-19.
4. Стецюк О.І. Проблемні питання щодо механізму виникнення тілесних ушкоджень при зіткненні пішохода з бічною частиною рухомого автомобіля (тангенційне зіткнення) / О.І. Стецюк // Судово-медична експертиза. – 2016. – № 1. – С. 67-70.
5. Фетисов В.А. Актуальные вопросы транспортной травмы по материалам публикаций в журнале «Судебно-медицинская экспертиза» за период с 1958 по 2012 г. / В.А. Фетисов, С.А. Смиренин, А.В. Нестеров [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2014. – № 3. – С. 56-62.
6. Якунин С.А. Зависимость характера первичных повреждений нижних конечностей пешехода от формы передней части кузова движущегося легкового автомобиля / С.А. Якунин // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – № 6. – С. 12-16.
7. Тюфанов О.І. Рідкісний випадок «травматичних пологів» при дорожньо-транспортній пригоді / О.І. Тюфанов // Судово-медична експертиза. – 2014. – № 2. – С. 68-69.
8. Муханов А.І. Атлас судово-медичного дослідження тупої травми / А.І. Муханов - Тернопіль, ТДМУ : «Укрмедкнига», 2008. – 140 с.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ТРАВМИРОВАНИЯ ПЕШЕХОДА ЗАДНЕЙ ЧАСТЬЮ АВТОМОБИЛЯ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ
Плевинскис П.В.

Ключевые слова: ДТП, пешеход, автомобиль, телесные повреждения, механизм контакта.

Несмотря на внешнюю изученность такого судебно-медицинского направления, как транспортная травма, вопрос диагностики контакта задней части автомобиля с пешеходом изучен крайне недостаточно. Цель работы - изучить особенности контакта задней части движущегося автомобиля с телом пешехода на основании данных и выявить особенности морфологии и механизма образования телесных повреждений у пострадавших. Были проанализированы материалы 17 комплексных судебно-медицинских и транспортно-трасологических экспертиз (живых лиц) по данным архива Одесского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, за 2010-2015 г.г. Установлено, что сам механизм контакта задней части автомобиля с телом пешехода имеет свои особенности: контакт задней части автомобиля с телом пешехода часто не носит характера удара, а скорее, толчка; вследствие такого толчка классического «заброса» тела на автомобиль не происходит; это приводит к потере специфичности телесных повреждений у пострадавших. В результате исследований установлено, что в случаях контакта задней части автомобиля с телом пешехода специфические и характерные для ДТП телесные повреждения не встречаются. Образующие телесные повреждения не являются информативными. В такой ситуации сделать правильные экспертные выводы можно только с учетом данных исследования одежды и транспортного средства.

Summary

CHARACTERISTICS OF INJURIES SUSTAINED BY PEDESTRIANS IN REAR-END COLLISIONS WITH CARS IN FORENSIC MEDICINE

Plevinskis P.V.

Key words: road accident, pedestrian, car, bodily injury, contact mechanism.

Though motor vehicle traumas seem to be well studied in forensic medicine, the issue dealing with diagnosis of injuries sustained by pedestrians in rear-end collisions with cars is little described in the reports available. The purpose of this work is to explore the characteristics of traumas sustained by pedestrians in rear-end collisions with moving cars based on the recorded data and to identify the morphological peculiarities and the mechanism of the injuries. 17 complex forensic and traffic expert appraisals taken from the archive of the Odessa Regional Bureau of Forensic Medicine for 2010-2015 were analyzed. It has been found out that the mechanism resulting from the contact between the rear-end of the car and the pedestrian's body has its own characteristics: this contact can be described rather like bump, not blow. This bump usually does not throw the body at the car, this results in the slurring over the specificity of injuries in victims. This study has shown that in cases of the pedestrian's collision with rear of the car there are no specific characteristics of injuries indicating the type of the collision. The injuries from such collisions are not factual in this situation, thus correct and reliable expert conclusions can be drawn based on careful examination of the clothing and vehicle.

УДК 577.115.3 :616.361-002. 616.12 – 008.331.1

Резуценко О.В.

ПОКАЗНИКИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БЕЗКАМ'ЯНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Харківський національний медичний університет

Визначено вміст жирних кислот в сироватці крові у 106 хворих на хронічний безкам'яний холецистит, серед яких у 70 випадках реєстрували супутнє захворювання – гіпертонічну хворобу. Встановлено, що у даної групи хворих процеси пероксидації ліпідів відбуваються дуже активно, що може бути наслідком виснаження системи антирадикального захисту при тривалому перебігу захворювання та частому його загостренні.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічний холецистит, жирні кислоти, ліпіди.

Робота виконана у відповідності з тематичним планом Харківського національного медичного університету МОЗ України і є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб «Патогенетичні варіанти порушень фосфорно-кальцієвого обміну та кісткового метаболізму у хворих різного віку з патологією системи травлення та методи їх корекції», № держ. реєстрації 0106U001859.

Вступ

На теперішній час значну розповсюдженість неінфекційних хвороб внутрішніх органів пов'язують з наявністю низки факторів ризику, перетинання яких призводить до формування багатьох патологічних станів. Так, у 2009 році з урахуванням структури хвороб в світі (за даними показника DALY) було визначено, що біля 50% найбільш розповсюджених захворювань є результатом дії 8 провідних факторів ризику. Серед наведених факторів ризику перше місце посідає артеріальна гіпертензія, яка, поряд з ішемічною хворобою серця, передує в структурі захворюваності та смертності в економічно розвинутих країнах світу [4,5]. Інша група захворювань, що займає на території Європи одне з перших місць у структурі загальної захворюваності та частоти госпіталізації – це хвороби органів травлення [1,6,7]. Серед цієї групи захворювань провідне місце належить хворобам жовчовивідної системи: їх виявляють у 50-60% дорослого населення [2,3,8].

Таким чином, враховуючи розповсюдженість цих груп захворювань, одночасний перебіг АГ та хронічного холециститу є практично спрогнозованим.

Мета дослідження

Визначити предикативну цінність вмісту жирних кислот в сироватці крові хворих на хронічний безкам'яний холецистит із гіпертонічною хворобою для прогнозування тяжкості перебігу патологічного процесу.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 106 хворих на ХБХ, у яких у 70 (66,0%) випадках реєстрували супутнє захворювання – гіпертонічну хворобу (ГХ). Тривалість анамнезу ХБХ у (64,3%) хворих складала 8 ± 3 роки, 43 хворих (61,4%) мали тривалість анамнезу ГХ 7 ± 5 років. У 5 пацієнтів (7,1%) ГХ передувала ХБХ, у 9 (12,9%) – передувала ХБХ. Діагноз щодо гіпертонічної хвороби встановлювався відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ

(1993), класифікації артеріальної гіпертензії по поразці органів-мішеней (довідник Комітету Експертів ВООЗ по АГ, 1996) і рекомендованої до подальшого застосування згідно з наказом МОЗ України №247 від 01.08.98 року.

Наявність ХБХ було підтверджено скаргами хворих, даними анамнезу, об'єктивного дослідження, результатами УЗ діагностики та багатофакторного дуоденального зондування.

До групи контролю ввійшло 20 практично здорових осіб, що були репрезентативні за віком та статтю обстеженим групам.

Результати дослідження та їх обговорення

При визначенні вмісту ЖК в сироватці крові було встановлено, що перебіг ХБХ супроводжується змінами показників жирних кислот, а саме: зменшенням вмісту пальмітинової кислоти (до $23,3 \pm 1,1\%$ при контролі - $41,9 \pm 0,9\%$) на тлі збільшення надходження арахідонової кислоти (до $13,2 \pm 0,8\%$ при показниках норми $2,8 \pm 0,3\%$). Тобто, вміст арахідонової кислоти значно перевищував показники норми (в 4,7 разів, $p < 0,01$), що можна розглядати як результат деструкції фосфоліпідів та тригліцеридів. Такі зміни є результатом активації процесів ПОЛ, що забезпечує як розвиток, так і прогресування ХБХ.

У хворих з тривалим анамнезом на ХБХ та ускладненим перебігом (часті загострення патологічного процесу) отримані показники мали більш виразний характер. Так, вміст НЖК дорівнював $46,9 \pm 1,3\%$ (менше за норму в 1,2 рази), ННЖК – $53,4 \pm 1,2\%$ (збільшувався в 1,2 рази) та показники ПНЖК зростали значно більше в порівнянні з середніми даними по групі – до $38,2 \pm 1,3\%$ проти середніх величин в групі ($38,2 \pm 1,3\%$) та норми - збільшувалося в 2 рази, $P < 0,001$.

Тобто, виразність цих змін у хворих на ХБХ з тривалістю анамнезу понад 10 років вказувала на ушкодження клітинної мембрани, що можна розглядати як наслідок активації процесів пероксидації ліпідів на тлі пригнічення антирадикального захисту (рис. 1).

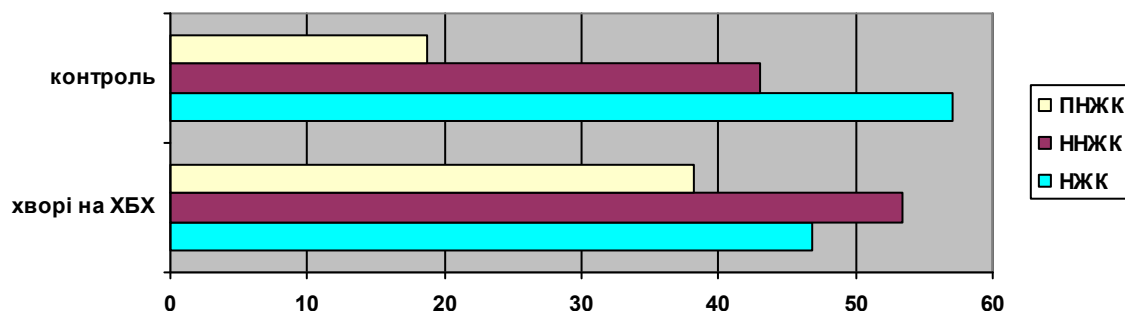


Рис. 1. Вміст показників жирних кислот (%) у хворих на ізолюваний перебіг ХБХ з тривалістю анамнезу понад 10 років.

Таким чином, жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові у хворих на ХБХ та анамнезом захворювання до 10 років характеризувався збільшенням рівня ненасиченості і суми ПНЖК, що свідчило про активацію процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в реакції «респіраторного вибуху». Це, в свою чергу, можна розглядати як універсальний механізм пошкодження клітинних мембран, що відбувається у хворих з біліарною патологією. При дослідженні жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові хворих на ХБХ з тривалістю патологічного процесу в білі-

рному тракті понад 10 років визначено достовірне ($P < 0,05$) зниження вмісту пальмітинової ЖК при порівнянні з групою контролю (в 2,5 рази) та пацієнтів з ХБХ та анамнезом до 10 років (в 1,4 рази) $P < 0,05$, що було проявом деструкції лецитинової фракції фосфоліпідів (рис. 2, 3). Тобто, у даної групи хворих процеси пероксидації ліпідів відбуваються дуже активно, що може бути наслідком виснаження системи антирадикального захисту при тривалому перебігу захворювання та частому його загостренні (табл. 1).

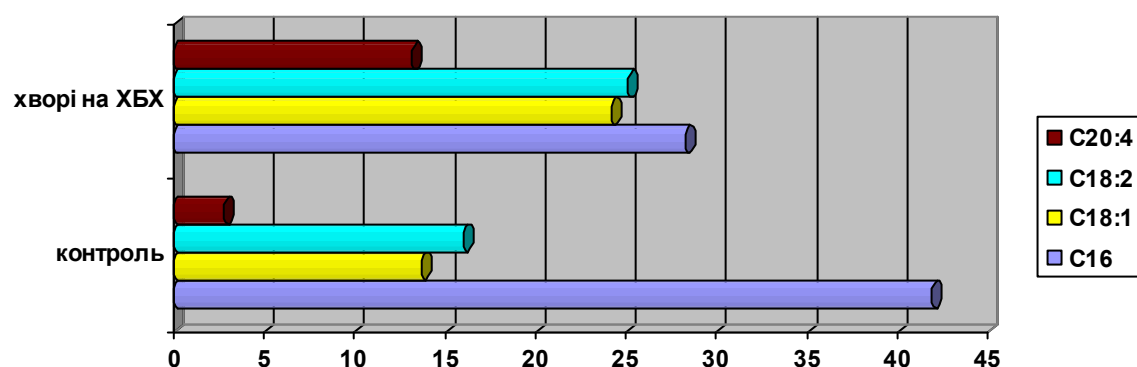


Рис. 2. Вміст окремих ЖК (%) у хворих на ізолюваний перебіг ХБХ при тривалості анамнезу захворювання до 10 років.

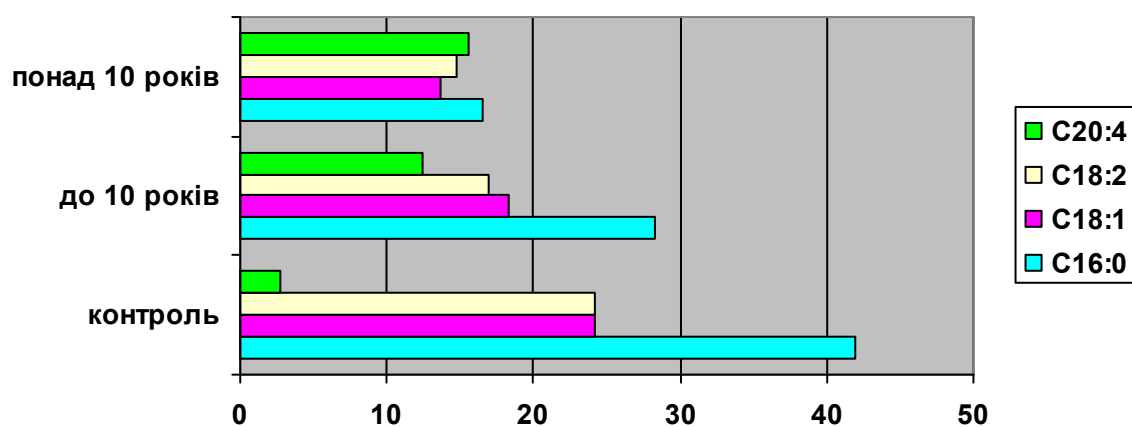


Рис. 3. Вміст окремих ЖК (%) у хворих з ізолюваним ХБХ в залежності від тривалості анамнезу захворювання.

Таблиця 1
Вміст показників жирнокислотного спектру крові у хворих на ізолюваний перебіг ХБХ

Показники, що вивчали (%)	Хворі на ХБХ (n=36)	Контрольна група (n=20)
Σ НЖК	46,9 ± 1,3	57,0 ± 1,3
Σ ННЖК	53,4 ± 1,2	43,0 ± 1,3
Σ ПНЖК	38,2 ± 1,3	18,8 ± 1,4

Примітка: при $P < 0,001$ при порівнянні аналогічних показників з контролем.

Одночасно спостерігалось достовірне ($p < 0,01$) зниження стеаринової (в 2,2 рази) і олеїнової ЖК (в 1,4 рази), що обумовлювало зростання ненасиченості ліпідного комплексу сироватки крові майже на 40% при порівнянні з контролем. Вміст показників насичених та ненасичених ЖК (%) у хворих на ізолюваний перебіг ХБХ з урахуванням тривалості анамнезу захворювання

Достовірно змінювалася сума ПНЖК за рахунок зростання лінолевої ЖК (в 1,5 рази) ($P < 0,001$) і арахідонової ЖК (у 4,7 разів) ($P < 0,001$), що призводило до збільшення рівня ПНЖК у 2 ($P < 0,001$) рази й було підставою до формування порушень на етапі утворення ейкозаноїдів. Таким чином, жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові у хворих з тривалим перебігом ХБХ також характеризувався збільшенням рівня ненасиченості за рахунок зростання суми ПНЖК та активації процесів ПОЛ. Такі неоднакові напрямки в змінах ЖК були результатом тривалого патологічного процесу в хронічному міхурі (понад 10 років існування патології) та частого загострення запального процесу.

Окрім того, виявлені зміни в показниках жирнокислотного спектру крові сприяли порушенню

процесів активації ейкозаноїдів, що впливало на дистантну регуляцію гомеостатичних процесів. У пацієнтів з сукупним перебігом ХБХ та АГ (основна група) при вивченні жирнокислотного спектру ліпідів сироватки крові визначено вірогідне зменшення вмісту пальмітинової кислоти (при порівнянні з групою контролю) на 31% ($p < 0,05$), що свідчило про деструкцію лецитинової фракції фосфоліпідів сироватки крові. Одночасно спостерігалось достовірне зниження вмісту стеаринової та олеїнової ЖК в 1,5 разів ($p < 0,05$), що обумовлювало зростання ненасиченості ліпідного комплексу сироватки крові майже на чверть при порівнянні з контролем. Звертає на увагу більш виразні зміни цього показника у хворих, що мали ускладнення ГХ, зокрема, часте підвищення АТ, наявність діенцефальних змін за гіпертонічним варіантом, порушення ритму та провідності, тощо. Саме в них рівень пальмітинової ЖК знижувався в 1,5 рази в порівнянні з пацієнтами без ускладнень ($P < 0,001$) (рис. 4).

Детальний аналіз визначених показників дозволив констатувати, що найбільш суттєві зміни в показниках жирнокислотного спектру крові відбувалися у хворих на ХБХ та ГХ II ст. з кризовим перебігом (табл. 2).

Таблиця 2
Сумарний вміст жирних кислот у хворих на ХБХ, що перебігає на тлі ГХ

Сумма вмісту ЖК (%)	Хворі на ХБХ+ГХ		Контроль	p^1	p^2	p^3
	В цілому по групі (n=70)	При розвитку ускладнень АГ (n=27)				
Σ НЖК	45,9 ± 1,9	35,2 ± 2,1	57,0 ± 1,3	<0,001	<0,001	<0,001
Σ ННЖК	54,1 ± 2,0	64,7 ± 2,1	43,0 ± 1,3	<0,01	<0,001	<0,001
Σ ПНЖК	37,1 ± 1,5	49,3 ± 1,9	18,8 ± 1,4	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка: p^1 - при порівнянні обох груп; p^2 < 0,001, при порівнянні хворих на ХБХ+ГБ та контрольну групу; p^3 < 0,001 при порівнянні хворих з ускладненнями АГ та контрольної групи.

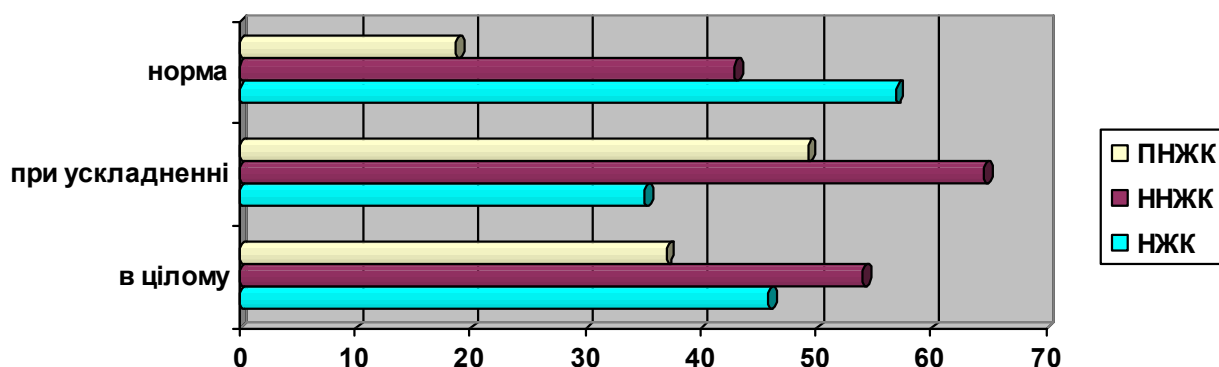


Рис. 4. Вміст насичених на поліненасичених жирних кислот у хворих основної групи в цілому по групі та в залежності від особливостей перебігу гіпертонічної хвороби.

При сукупному перебігу ХБХ та АГ у хворих з розвитком ускладнень при порівнянні з контролем також визначено достовірне ($p < 0,001$) зниження вмісту пальмітинової ЖК в 2,3 рази, що свідчить про деструкцію лецитинової фракції фосфоліпідів, як результат активації процесів ПОЛ.

Також спостерігається достовірне зниження стеаринової ЖК в 3,6 рази ($p < 0,001$), олеїнової ЖК в 1,6 рази ($p < 0,001$), що обумовлювало зрос-

тання ненасиченості ліпідного комплексу сироватки крові майже на 40% при порівнянні з контролем.

Достовірно змінюється сума ПНЖК за рахунок зростання лінолевої ЖК і арахідонової ЖК, що призводить до збільшення рівня ПНЖК) і свідчить про порушення на етапі утворення ейкозаноїдів (рис. 5).

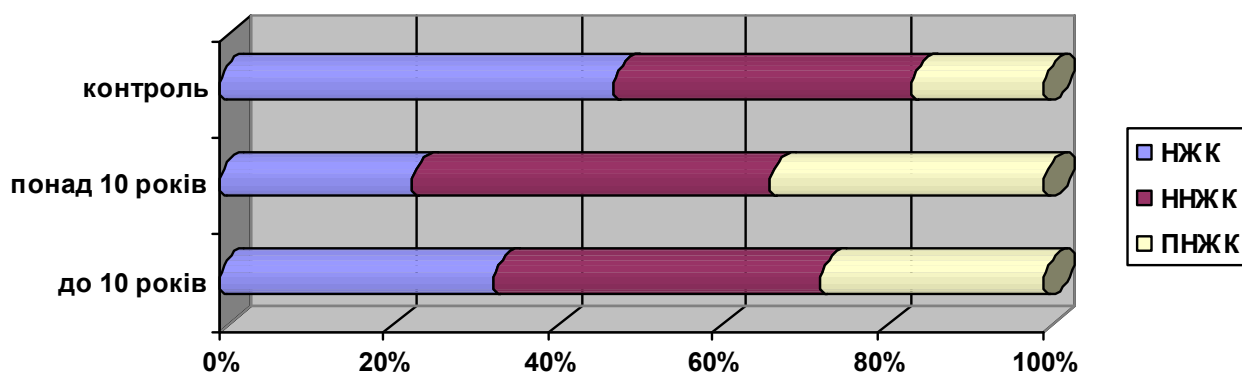


Рис. 5. Вміст показників насичених та ненасичених жирних кислот у хворих з поєднанням ХБХ та АГ в залежності від тривалості анамнезу

Таким чином, жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові хворих на ХБХ та АГ характеризувався збільшенням рівня ненасиченості і суми ПНЖК, що свідчило про активацію процесу ПОЛ. Оскільки ЖК ліпідів є структурними компонентами мембран і одночасно виступають основними субстратами процесу ПОЛ та синтезу прозапальних ейкозаноїдів, то якісні й кількісні зміни цих показників можна розглядати в якості критерію оцінки прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та інтенсивності запальних процесів в організмі.

Висновки

При вивченні жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові у хворих на ХБХ та при його поєднанні з ГХ було визначено порушення в процесах вільнорадикального окиснення ліпідів, які характеризувалися змінами в кількісному складі різних амінокислот, хоча підсумок таких змін був однаковим - ушкодження клітинної мембрани за рахунок активації перекисного окиснення ліпідів. Також доведено, що в обох групах хворих мала місце різниця в рівні пальмітинової ЖК, що можна використовувати в якості маркера ступеню тяжкості патологічного процесу.

Таким чином, процес активації ПОЛ у хворих з ХБХ та при коморбідному стані (ХБХ та АГ) відбувається за рахунок різних есенціальних ЖК, які входять до складу ліпідів сироватки крові. При цьому виникнення патології відбувається в умовах порушення метаболізму ПНЖК, що можна розглядати в якості фактору виникнення та хронічного перебігу патологічного процесу, а їх

кількісні зміни - оцінки ступеню тяжкості патології.

Перспективи подальшого вивчення

Вивчення жирних кислот в сироватці крові хворих на хронічний безкам'яний холецистит із гіпертонічною хворобою для прогнозування тяжкості перебігу патологічного процесу буде продовжено в наступних наукових розробках..

Література

1. Боброннікова Л.Р. Вплив мікроелементного дисбалансу на морфофункціональний стан жовчного міхура та міокарда у хворих із хронічним холециститом та гіпертонічною хворобою / Л.Р. Боброннікова, Л.В. Журавльова // Сімейна медицина. - 2011. - № 1. - С. 76-80.
2. Гусач В.Ю. Результати багатомоментного фракційного дуоденального зондування у хворих із сполученою патологією серцево-судинної та гепатобіліарної систем / В.Ю. Гусач // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2008. - Т. 3, № 1. - С. 56-58.
3. Карташова К.М. Особливості кальцієвого та ліпідного обміну у хворих на хронічний холецистит та ожиріння / К.М. Карташова // Кримський терапевтичний журнал. - 2010. - № 1. - С. 27-30.
4. Коваленко В.М. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії ННЦ «Інститут кардіології України ім. М.Д. Стражеска». / В.М. Коваленко - Київ, 2011. - 53 с.
5. Моисеев В. Метаболические нарушения при артериальной гипертензии / В. Моисеев, Ж. Кабалова, Ю. Котовская // Врач. - 2010. - № 7. - С. 15-19.
6. Narwhal R.K. Establishment of age specified bone mineral density reference range for Indian females using dual energy X-ray absorptiometry / R.K. Narwhal, N. Tampon P. Kauri [et al.] // J. Clin. Densitometry. - 2012. - Vol. 15(2). - P. 241-249.
7. Thomson Alan B. R. Acalculous Cholecystopathy / Alan B. R. Thomson // Web. MD. Professional. - 2011. - № 3. - P. 53-56.
8. Weismuller T.J. Biliary disease-new insights and developments / T.J. Weismuller, T.O. Lankisch // Dtsch.Med.Wochenschr. - 2011. - № 136. - P. 713-716.

Реферат

ПОКАЗАТЕЛИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Резуценко О.В.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хронический холецистит, жирные кислоты, липиды.

Определено содержание жирных кислот в сыворотке крови у 106 больных с хроническим бескаменным холециститом, среди которых в 70 случаях регистрировали сопутствующее заболевание - гипертоническую болезнь. Установлено, что у данной группы больных процессы ПОЛ происходят очень активно, что может быть следствием истощения системы антирадикальной защиты при длительном течении заболевания и частом его обострении.

Summary

INDICES OF BLOOD FATTY ACIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Rezunenko O. V.

Key words: hypertension, chronic cholecystitis, fatty acids, lipids.

We evaluated levels of fatty acids in the blood serum of 106 patients with chronic noncalculous, among them we registered 70 cases with essential hypertension as comorbidity. It has been found out that in this group of patients lipid peroxidation processes are characterised by very rapid rate that may be due to the depletion of antiradical defence system during prolonged course of the disease and its frequent exacerbations.

УДК [616.379 – 008.64:616.72 – 002.5] – 078:57.083.185`118

Рудяга Т.М.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА ОСТЕОАРТРОЗ: МІКРОЕЛЕМЕНТОЗНІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ

Харківський національний медичний університет

Метою даної роботи було визначення вмісту мікроелементів в сироватці крові хворих з сукупним перебігом цукрового діабету II типу та остеоартрозу. У роботі приведені результати дослідження окремих мікроелементів в сироватці крові та слині у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та остеоартрозом. Доведено, що при означених захворюваннях спостерігається збільшення показників міді, магнію та сірки на тлі зменшення вмісту кальцію, заліза, фосфору, марганцю та цинку, що може призводити до формування окремих клінічних симптомів та сприяти прогресуванню захворювань.

Ключові слова: цукровий діабет, остеоартроз, мікроелементи крові, мікроелементи слини.

Матеріали публікації є фрагментом кафедральної роботи на тему «Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями та шляхи їх медикаментозної корекції», № держ. реєстрації 0113U002270.

Вступ

У всьому світі цукровий діабет (ЦД) II типу представляє найважливішу медико-соціальну проблему, що пов'язують не тільки з високою поширеністю захворювання і темпами прогресії чисельності хворих. Він характеризується хронічним прогресуючим перебігом, асоційований з високою інвалідизацією через розвиток численних мікро- та макросудинних ускладнень, порушенням всіх видів обміну, а також збереженням лідируючих позицій серед основних причин смерті [1,2]. Цукровий діабет може виникати як самостійна нозологічна форма або бути у складі метаболічного синдрому, коли зміни в усіх видах обміну потенціюють розвиток багатьох захворювань, в тому числі ураження суглобів, а саме - остеоартроз.

Остеоартроз (ОА) належить до хронічних прогресуючих запальних захворювань суглобів мультифакторної етіології, характеризується дегенерацією суглобового хряща з наступною зміною кісткових суглобових поверхонь, розвитком крайових остеофітів, деформацією суглоба,

а також помірно вираженого синовіїту [6]. ОА є не тільки медичною проблемою, а й соціальною внаслідок значної поширеності у популяції та неухильним прогресуючим перебігом з поступовим зниженням якості життя. За даними демографічних досліджень, остеоартроз складає 70% усіх форм ревматичної патології [8], а його поширеність у різних регіонах світу перебуває в межах від 5,4 до 29% [7]. Так, у США до 70% населення у віці понад 65 років мають певні радіологічні ознаки захворювання [11]. ОА має не тільки вікові, але й гендерні особливості: у жінок захворюваність вище у 2 рази, а остеопороз спостерігається у 1,8 рази частіше [12].

Перебіг ЦД та ОА, їх тривалість та прогресування відбувається на тлі мікроелементних зрушень. На теперішній час ЦД відносять до мікроелементозів, оскільки встановлено, що це захворювання супроводжується порушенням метаболізму багатьох мікроелементів (МЕ) [10]. Найбільше значення в патогенезі ЦД серед мікроелементів надають цинку (Zn) та міді (Cu).

Дослідженнями ряду авторів встановлено

значення цинку в процесах синтезу, депонування та виділення інсуліну з β -клітин острівків Лангерганса, а також його здатність пригнічувати дію інсулінази. За участю іонів цинку відбувається включення інсуліну до транспортного комплексу, що забезпечує його доставку до клітин [3]. Відомо, що Zn приймає участь в процесах утворення гексамеру проінсуліну, а також сприяє кристалізації інсуліну [9].

Біологічна роль міді (Cu) в патогенезі ЦД обумовлена прискоренням процесів окиснення глюкози, пригніченням розпаду глікогену в печінці, а також присутністю в системі антиоксидантного захисту організму, оскільки є ко-фактором ферменту супероксиддисмутази (СОД), що бере участь в нейтралізації вільних радикалів кисню. Мідь належить до металів із змінною валентністю, відіграє роль каталізатора в реакціях Фентона і Вейса-Габера, у ході яких утворюються високо реакційні гідроксильні радикали, що вражають ліпідні мембрани клітин [13]. Таким чином, іони міді проявляють одночасно антиоксидантну активність за рахунок СОД та виступають як прооксидант.

Літературні дані про вміст міді при цукровому діабеті суперечливі. Низка дослідників говорить про зниження вмісту міді в сироватці крові при ЦД II типу, причому доведено прямий кореляційний зв'язок з тривалістю хвороби [4]. Інші науковці, навпаки, стверджують, що ЦД супроводжується гіперкупруемією, яка призводить до активації процесів перекисного окиснення ліпідів і, як наслідок, сприяє прогресуванню хвороби та пізніх діабетичних ускладнень [14].

Дослідження вмісту міді та цинку проводилося і у хворих з ОА, які, як відомо, беруть участь в тканинному диханні. Було встановлено, що їх вміст в сироватці крові і тканинах ураженого суглоба помітно збільшується. Це було розцінено як компенсаторна реакція організму на гіпоксію тканини [5].

Метою нашої роботи було визначення вмісту мікроелементів в сироватці крові хворих з сукупним перебігом ЦД II типу та ОА.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 54 хворих на ЦД II типу, серед яких у 17 пацієнтів він мав одноосібний перебіг (група порівняння) та у 37 – перебігав в поєднанні з остеоартрозом (основна група). Серед обстежених переважали жінки 55,6% (30). Вік хворих коливався від 45 до 56 років. Контрольна група була представлена 20 практично здоровими пацієнтами аналогічної статі та віку.

При визначенні діагнозу ЦД використовували класифікацію порушень глікемії ВООЗ (1999 р., перегляд 2006 р.). Діагноз ОА встановлювали при комплексній оцінці скарг, даних анамнезу, результатів клініко-інструментальних досліджень та згідно діагностичних критеріїв щодо ОА (Наказ МОЗ №676 від 12.10.2006) та American College of Rheumatology (ARC, 1991).

Дослідження пацієнтів включало: визначення рівню глюкози в сироватці крові, глікозильованого гемоглобіну, кількості та складу слини, СРБ, вмісту мікроелементів, а саме, Ca, Cu, Fe, Mg, P, Pb, Sr, Zn – використовували атомно-емісійні та атомно-абсорбційно-спектрометричні методи. Також визначали рентгенологічну стадію ураження суглобів.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного і кореляційного аналізу (ліцензійні програми «Microsoft-Excel», США). Оцінювали середні значення, їх стандартні похибки, стандартні відхилення, коефіцієнт кореляції Ст'юдента, достовірність статистичних показників (р).

Результати дослідження і їх обговорення

Проведене дослідження показників мікроелементного складу сироватки крові у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД та ОА дозволило визначити підвищення параметрів майже всіх складових, що вивчали (Cu, Fe, Mg, P, Pb, Sr). В той же час вміст цинку та загального кальцію значно знижувався (табл. 1).

Таблиця 1
Вміст мікроелементів в сироватці крові пацієнтів, що були обстежені

Мікроелементи крові	Основна група (n=37)	Група порівняння (n=17)	Контрольна група (n=20)
Ca	64,5 \pm 1,46 мг/л*	71,4 \pm 0,93г/л	101 \pm 0,04мг/л
Cu	1,27 \pm 0,03 мг/л*	1,05 \pm 0,04мг/л	1,04 \pm 0,04мг/л
Fe	395,5 \pm 10,37 мг/л	444,8 \pm 2,67мг/л	445,2 \pm 3,66мг/л
Mg	31,5 \pm 0,28 мг/л*	27,03 \pm 0,04мг/л	27,1 \pm 0,07мг/л
Mn	10,99 \pm 0,03 мкг/л*	18,5 \pm 2,9мкг/л	18,9 \pm 2,73мкг/л
P	380,09 \pm 15,13 мг/л	404,6 \pm 16,8мг/л	404,8 \pm 17,5мг/л
Pb	61 \pm 2,75 мкг/л*	37,7 \pm 2,05мкг/л	37,5 \pm 3,18мкг/л
Sr	48,3 \pm 1,37 мкг/л*	32,6 \pm 1,5мкг/л	32,5 \pm 1,77мкг/л
Zn	4,72 \pm 0,048 мг/л*	5,2 \pm 1,06мг/л	6,3 \pm 0,13мг/л

Примітка: $p < 0,05$ по відношенню до показників контролю.

Тобто, у порівнянні з контрольною групою показники в групі пацієнтів з коморбідною патологією, збільшуються - Cu на 8%, Mg на 16% , Pb на 62%, Sr на 49%. Одночасно відзначено змен-

шення вмісту Ca на 36%, Fe на 11%, Mn на 42%, P на 6% , Zn на 26%.

Зміни в показниках мікроелементів крові можна, на нашу думку, пояснити наступним чином.

Зменшення вмісту загального кальцію сироватки крові та фосфору відбувається внаслідок одночасного розвитку остеопорозу, чому сприяють вік хворих та тривалість анамнезу з ЦД. Зниження показника сироваткового заліза є результатом як основного захворювання, так і розвитком ускладнень (ураження нирок), коли діагностують хронічну залізодефіцитну або анемію хронічного захворювання. В той же час за результатами клінічного аналізу крові помірна анемія виявлена

у 4 осіб, а в інших випадках змін виявлено не було. В такому разі мова може йти про приховану анемію, яка на момент курації не була виявлена. В той же час порушення синтезу інсуліну та його кристалізації, що спостерігаються у пацієнтів на ЦД, призводять до зменшення вмісту цинку в сироватці крові.

Означені показники мікроелементного складу також вивчали в слині пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2
Вміст мікроелементів в слині пацієнтів, що були обстежені

Мікроелементи слини (мг/л)	Основна група (n=37)	Група порівняння (n=17)	Контрольна група (n=20)
Ca	25,3± 1,4*	28,3±1,6	30,3±1,4
Cu	0,021 ± 0,010	0,020±0,011	0,019 ± 0,017
Fe	0,115± 0,025	0,115± 0,035	0,115± 0,045
Mg	2,88± 0,25	2,87± 0,25	2,87± 0,45
Mn	0,022± 0,015	0,022± 0,013	0,022±0,012
P	59,7±13,9	59,6± 10,8	59,6±18,4
Pb	0,0026± 0,0005	0,0025± 0,0007	0,0025±0,0005
Sr	0,0164± 0,005	0,0164±0,006	0,0163±0,006
Zn	0,25 ± 0,011*	0,29±0,013	0,31 ± 0,022

Примітка: $p < 0,05$ при порівнянні з результатами групи контролю.

При аналізі отриманих результатів визначено зменшення показників загального кальцію та цинку в слині, що відповідає дослідженню даних мікроелементів у крові.

Таким чином, перебіг ЦД 2 типу та його поєднання з ОА супроводжується змінами в показниках мікроелементного складу організму, що може сприяти прогресуванню захворювань та сприяти формуванню ускладнень. Більша виразність цих змін в сироватці крові, ніж в слині може бути пояснена тим, що кров, як замкнута система, в більшій мірі відбиває стан організму, в той час як наявність їх в слині може впливати особливості їжі та стан ротової порожнини.

Висновки

Перебіг цукрового діабету відбувається на тлі змін в показниках мікроелементного складу організму, виразність яких більш вірогідна при його поєднанні з остеоартрозом.

У хворих на цукровий діабет, який перебігає в поєднанні з остеоартрозом, відбуваються зміни в показниках мікроелементного складу сироватки крові, що проявляється збільшенням вмісту міді, магнію та сірки.

При сукупному перебігу ЦД та остеоартрозу відбувається зменшення вмісту кальцію, заліза, фосфору, марганцю та цинку в сироватці крові, що є результатом формування окремих клінічних симптомів захворювання.

Перспективи подальших досліджень

Наявність змін в показниках мікроелементів сироватки крові у хворих на ЦД та особливо при його поєднанні з остеоартрозом є підставою до проведення корекції даних результатів, що допоможе попередити або призупинити розвиток

ускладнень.

Література

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа / А.С. Аметов // Проблемы и решения. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 704 с.
2. Аметов А.С. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне / А.С. Аметов, Е.В. Карпова, Е.В. Иванова // Доказательная диabetология. М. – 2009. – № 2. – С. 18-24.
3. Гарипова М.И. Инсулин-транспортирующие системы крови человека в норме и при сахарном диабете первого типа. Теоретические и прикладные аспекты : автореф. дис. на соискание научной степени доктора биол. наук : спец. 03.00.04 «Биохимия» / М.И. Гарипова; Уфа. – 2008. – 37 с.
4. Джукенова А.М. Содержание микроэлементов и состояние про- и антиоксидантной системы у больных сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / А.М. Джукенова. – Новосибирск, 2007. – 23 с.
5. Завеса Э.П. О профилактики и лечении деформирующего артроза коленного сустава / Э.П. Завеса // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1973. – № 3. – С. 92–93.
6. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом. Наказ МОЗ України від 12.10.2006 № 676.
7. Корпан М.І. Лікування остеоартрозу: пірамідний підхід / М.І. Корпан, І.С. Чекман, О.А. Бур'янов [та ін.] // Літопис травматології та ортопедії. – 2008. – № 1-2. – С. 47-52.
8. Маркевич В.Е. Особенности микроэлементного та энергетического обеспечения детей, хворих на цукровий діабет I типу / В.Е. Маркевич, Н.В. Луценко // Вісник СумДУ. Серія медицина. – 2010. – № 1. – С. 117–118.
9. Мейрамова А.Г. Диабетогенные цинксвязывающие β-цитотоксические соединения / А.Г. Мейрамова // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 10-16.
10. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы / В.И. Смоляр. - К. : Здоровье, 1998. – 152 с.
11. Сняченко О.В. Гендерные особенности остеодефицита у больных остеоартрозом / О.В. Сняченко // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 1(39). – С. 31-37.
12. Чичасова Н.В. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема / Н.В. Чичасова, О.И. Мендель, Е.Л. Насонов // Ревматология. – 2010. – Т. 18, № 11. – С. 729-734.
13. Halliwell B. Protection Against Oxidants in Biological Systems: The Superoxide Theory of Oxygen Toxicity / B. Halliwell, J.M. Gutteridge // Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford, 1989. – P. 86-179.
14. Peat G. Clinical classification criteria for knee osteoarthritis; performance in the general population and primary care / G. Peat, E. Thomas, R. Duncan [et al.] // Ann Rheum. Dis. – 2006. – № 65. – P.1363-1367.

Реферат

САХАРНИЙ ДІАБЕТ І ОСТЕОАРТРОЗ: МІКРОЕЛЕМЕНТОЗНІ ВЗАМОДЕЙСТВИЯ

Рудяга Т.Н.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеоартроз, микроэлементы крови, микроэлементы слюны.

Целью данной работы было определение содержания микроэлементов в сыворотке крови больных с сочетанным течением сахарного диабета II типа и остеоартрозом. В работе приведены результаты исследования ряда микроэлементов в сыворотке крови и слюне у пациентов с сахарным диабетом II типа и остеоартрозом. Показано, что при данных заболеваниях отмечается увеличение уровня меди, магния и серы на фоне уменьшения содержания кальция, железа, фосфора, марганца и цинка, что может приводить к формированию отдельных клинических симптомов и прогрессированию заболеваний.

Summary

DIABETES MELLITUS AND OSTEOARTHRITIS: TRACE ELEMENT INTERACTION

Rudyaga T.N.

Key words: diabetes mellitus, osteoarthritis, blood trace elements, saliva trace elements.

The study was aimed to identify the content of trace elements in blood serum of patients with diabetes mellitus of the II type and comorbid osteoarthritis. The work shows the results of a study of certain trace elements in blood serum and saliva of patients with type II diabetes and osteoarthritis. It has been proven that these diseases are associated with increases level of copper, magnesium and sulphur against the background of decreased calcium, iron, phosphorus, manganese and zinc that can lead to the development of specific clinical symptoms and contribute to the progression of diseases.

УДК 616.12-008.331.1-085:616. 379-008.64:616.133

Старченко Т.Г., Коваль С.М., Юшко К.О., Божко В.В., Корнійчук І.А.

КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ ТА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ І ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІД ВПЛИВОМ ТРИВАЛОЇ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Проведено вивчення впливу тривалої 12-ти місячної комбінованої терапії на клінічні і метаболічні показники та параметри серцевого та судинного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що на тлі різних варіантів тривалої терапії не було відмічено прогресування структурних змін лівого шлуночка серця і загальних сонних артерій. Такі дані можуть свідчити про ефективність апробованих варіантів комбінації антигіпертензивних, гіполіпідемічних та антидіабетичних препаратів у хворих на гіпертонічну хворобу, яка перебігає на тлі цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, комбінована терапія.

Робота виконана в рамках НДР «Розробити способи диференційованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію дуже високого ризику з ожирінням і порушеннями вуглеводного та пуринового обміну», № держ. реєстрації: 0114U001168.

Вступ

Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу негативно впливає на розвиток серцево-судинної захворюваності та смертності [1]. Особливо небезпечним у хворих з підвищеним артеріальним тиском є ураження органів-мішеней і, зокрема, серця, розвиток змін якого проявляється гіпертрофією міокарда лівого шлуночка (ГЛШ), що за даними чисельних досліджень має негативне прогностичне значення [2]. У теперішній час ГЛШ серця відносять до числа модифікованих факторів серцево-судинного ризику, в зв'язку з чим зворотній її розвиток на тлі ефективної антигіпертензивної терапії призводить до зниження ризику серцево-судинних ускладнень, що є основною метою призначеної антигіпертензивної терапії [3,4]. Результати клінічних досліджень (ASCOT, LIFE та ін.) свідчать про кардіопротекторну спрямованість низки ан-

тигіпертензивних препаратів у хворих на ГХ [5,6]. Поряд з цим, літературні дані, присвячені вивченню впливу різних груп антигіпертензивних препаратів на структурно-функціональні показники серця та судин, суттєво відрізняються, що може бути зумовлено не тільки механізмом дії досліджуваних антигіпертензивних препаратів і тривалістю лікування, а й відмінностями при розподілі груп хворих за типами ремоделювання та ступенем вираженості ГЛШ.

Мета дослідження

Вивчити вплив тривалої 12-ти місячної комбінованої терапії на клінічні і метаболічні показники та параметри серцевого та судинного ремоделювання у хворих на ГХ з ЦД 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

В дослідження включено 28 хворих на ГХ з

ЦД 2 типу. Всі хворі отримували два варіанти антигіпертензивної терапії: а) ІАПФ периндоприл (у дозі 5-10 мг на добу одноразово) в поєднанні з високоселективним β -адреноблокатором із вазодилатуючою дією небівололом (5 мг на добу одноразово) та б) периндоприл (5-10 мг на добу) в комбінації з небівололом (5 мг на добу) та з додаванням тiazидоподібного діуретика індапаміду в дозі 1,5 мг на добу. До комплексу терапії хворих на ГХ з ЦД 2 типу входила гіполіпідемічна терапія статином – аторвастатином у дозі 20 мг на добу одноразово. Всім хворим даної групи з урахуванням наявності в них ЦД 2 типу в стадії субкомпенсації проводилась антидіабетична терапія метформіном у добовій дозі 500-1700 мг. Обстеження хворих проводили до і після 12 місяців зазначеної терапії.

Всім хворим проводились загальноприйняті клініко-лабораторні та інструментальні обстеження. Структурно-функціональні параметри серця вивчали за допомогою ехокардіографічного дослідження по стандартній методиці. При цьому вивчали кінцевий діастолічний та кінцевий систолічний розміри (КДР та КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ). Індекс відносної товщини стінок (ВТС) ЛШ визначали за формулою $IBTC = (ТМШП + ТЗСЛШ) / КДР$. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою $1,04 \times [(МШП + ЗСЛШ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$, індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. На підставі значень ІММЛШ та ВТС ЛШ виділяли такі типи ЛШ: 1 - нормальну геометрію – ІММЛШ у межах норми, ВТС < 0,45; 2 – концентричне ремоделювання - ІММЛШ у межах норми, ВТС \geq 0,45; 3 – концентричну ГЛШ – ІММЛШ більше нормальних значень та ВТС \geq 0,45; ексцентричну ГЛШ - ІММЛШ більше нормальних значень та ВТС \leq 0,45. За верхню межу норми ІММЛШ враховували 104 г/см² для жінок та 117 г/см² для чоловіків.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз ефективності проведених варіантів 12-ти місячної терапії в залежності від використання двох або трьох антигіпертензивних препаратів показав наступне. Виявлено вірогідне зниження рівнів САТ і ДАТ в середньому по групах хворих при обох варіантах терапії. При першому варіанті встановлено зниження САТ з $(163,3 \pm 5,4)$ мм рт.ст. до $(141,6 \pm 4,0)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАТ – з $(93,8 \pm 3,8)$ мм рт.ст. до $(81,2 \pm 3,6)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); при другому варіанті – САТ з $(168,4 \pm 5,1)$ мм рт.ст. до $(137,4 \pm 4,6)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАТ – з $(96,0 \pm 4,0)$ мм рт.ст. до $(81,2 \pm 3,3)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) (табл.). У більшості хворих на ГХ з ЦД 2 типу на зазначеній терапії вдалося досягти цільових рівнів АТ. Але на трикомпонентній антигіпертензивній терапії частота досягнення цільових рівнів АТ (77%) була вірогідно ($p < 0,05$) вищою, ніж на двокомпонентній терапії (60%).

Застосування зазначеної комбінованої терапії з використання як двох, так і трьох антигіпертензивних препаратів, на тлі аторвастатину та метформіну позитивно вплинуло на стан ліпідного обміну хворих на ГХ з ЦД 2 типу. Так, в групі хворих, які отримували двохкомпонентну антигіпертензивну терапію, виявлена наступна динаміка рівнів ліпідів в порівнянні з їх вихідними рівнями до початку лікування. Рівні ЗХС у сироватці крові знизились на 15% ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ – на 22% ($p < 0,05$), рівні ТГ – на 29 % ($p < 0,05$). Рівні ХС ЛПВЩ достовірно підвищились на 30% ($p < 0,05$). Аналогічна динаміка змін рівнів ліпідів сироватки крові виявлялась у відсотковому відношенні до початкових рівнів і у хворих на ГХ з ЦД 2 типу, в яких була застосована трьохкомпонентна антигіпертензивна терапія. Зниження рівнів ЗХС виявлено на 20% ($p < 0,05$), зниження ХСЛПНЩ – на 20% ($p < 0,05$), зниження ТГ – на 25% ($p < 0,05$). Підвищення рівня в сироватці крові ХСЛПВЩ становило 30% ($p < 0,05$).

У всіх хворих на ГХ з ЦД 2 типу, яким проводилась описана комбінована терапія (з двома і трьома антигіпертензивними препаратами та статином) застосування метформіну дозволило досягти компенсації вуглеводного обміну. Показник глікозильованого гемоглобіну вірогідно знижувався: в цілому по групі хворих – з 7,3% до 6,2% ($p < 0,05$), у підгрупі хворих, у яких застосовувалась двохкомпонентна антигіпертензивна терапія – з 7,5% до 6,1% ($p < 0,05$), у підгрупі хворих, у яких застосовувалась трьохкомпонентна терапія – з 7,1% до 6,5% ($p < 0,05$).

Динаміка структурних показників лівого шлуночка під впливом вказаних варіантів комбінованої терапії наведена в таблиці. Отримані дані свідчать про відсутність достовірних змін структурних показників лівого шлуночка серця, які вивчались після 12-місячної комбінованої антигіпертензивної, гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії.

У всіх хворих на ГХ з ЦД 2 типу, які пройшли 12-місячне лікування, вказані варіанти терапії добре переносились хворими і побічних ефектів від застосованих антигіпертензивних, гіполіпідемічних та антидіабетичних препаратів не виявлено.

Таким чином 12-ти місячне лікування хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу з застосуванням ІАПФ в комбінації з високоселективним бета-блокатором, який володіє вазодилатуючою дією, та з тiazидоподібним діуретиком, проявляє достатньо високу антигіпертензивну активність. У більшості хворих спостерігається досягнення цільових рівнів АТ. При цьому, як і очікувалось, застосування діуретика достовірно підвищувало вираженість антигіпертензивного ефекту. З урахуванням того, що хворим, у яких ГХ перебігає на тлі ЦД 2 типу, притаманне стійке і досить рефрактерне до терапії підвищення АТ, отриманий результат підкреслює доцільність більш широкого використання вказаної комбінації препаратів.

Таблиця 1

Вплив 12-ти місячної комбінованої антигіпертензивної, гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії на структурні показники лівого шлуночка серця у хворих на ГХ з ЦД 2 типу

Показник	Варіанти терапії			
	периндрил + небіволол + аторвастатин + метформін (n=12)		периндоприл + небіволол + індапамід + аторвастатин + метформін (n=16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ММЛШ, г	275,19±6,14	269,4±5,62	284,6±6,05	273,4±5,12
ІММЛШ, г/м2	154,3±3,1	147,2±3,8	154,2±3,1	149±4,1
ТМШП, см	1,21±0,062	1,21±0,02	1,17±0,15	1,05±0,02
ТЗСЛШ, см	1,2±0,02	1,18±0,02	1,13±0,02	1,10±0,03

Примітка: * – різниця вірогідна в порівнянні з періодом до лікування, $p < 0,05$

Показники товщини КІМ ЗСА під впливом описаних варіантів

12-ти місячної комбінованої терапії у хворих на ГХ з ЦД 2 типу також вірогідно не змінились ($p > 0,05$).

Не менш складною у цього контингенту хворих є проблема нормалізації ліпідного обміну, порушення якого також, як АТ, дуже складно корегуються [7]. Результати проведеного дослідження свідчать про можливість досягнення позитивних змін всіх фракцій ліпідів в разі тривалого застосування такого статину, як аторвастатин. При цьому тривале використання високоселективного бета-блокатора з вазодилатуючою дією небівололу та тiazідоподібного діуретика індапаміду не проявляло ніякого негативного впливу на динаміку ліпідного обміну.

При обговоренні отриманих позитивного антигіпертензивного і гіполіпідемічного впливу застосованих варіантів терапії окремо треба звернути увагу на динаміку показників вуглеводного обміну у цих хворих. Як свідчать результати дослідження, використання метформіну в індивідуально підібраних дозах у даних хворих на ГХ з субкомпенсованим ЦД 2 типу привело до компенсації обміну вуглеводів. Тобто, ні тривале застосування атеростатину, ні високоселективного бета-блокатора з вазодилатуючою дією небівололу, ні тiazідоподібного діуретика індапаміду на тлі адекватної антидіабетичної терапії не ускладнило досягнення компенсації глюкозного метаболізму у цих хворих.

Аналізуючи динаміку структурних змін лівого шлуночка серця та ЗСА треба вказати, що у хворих на ГХ з ЦД 2 типу досить рано виникають ознаки патологічної перебудови як серця, так і судин. Проблема зворотнього розвитку таких змін є дуже складною і невирішеною в повній мірі на даний час [8]. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що після проведення вказаних варіантів терапії протягом 12-ти місяців не було відмічено прогресування структурних змін лівого шлуночка серця і ЗСА. Вже це є, безумовно, позитивним результатом, який підтверджує ефективність апробованих варіантів комбінації антигіпертензивних, гіполіпідемічних та антидіабетичних препаратів у хворих на ГХ, яка перебігає на тлі ЦД 2 типу.

Висновки

1. Комбінована дво- і трикомпонентна антигіпертензивна терапія (периндоприлом у поєд-

нанні з небівололом та периндоприлом в поєднанні з небівололом з додаванням індапаміду) на тлі застосування гіполіпідемічного засобу аторвастатину і антидіабетичного препарату метформін є ефективною і безпечною схемою лікування хворих на ГХ з ЦД 2 типу.

2. Під впливом застосованих варіантів терапії протягом 12-ти місяців у більшості хворих досягаються цільові рівні АТ, вірогідно покращуються показники ліпідного обміну й досягається компенсація вуглеводного обміну.

3. 12-ти місячне проведення вказаних варіантів комбінованої терапії дозволяє загальмувати прогресування патологічної перебудови лівого шлуночка серця і ЗСА у хворих на ГХ, яка перебігає на тлі ЦД 2 типу.

Перспективи дослідження

Перспективним є подальше поглиблене вивчення патогенетичних механізмів формування серцево-судинних уражень у хворих на ГХ з ЦД 2 типу, що сприятиме розробці найбільш ефективних лікувальних заходів у цієї категорії хворих.

Література

1. Mancia G. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (10). – P. 1925–1938.
2. Izzo R. Hypertensive target organ damage predicts incident diabetes mellitus / R. Izzo, G. de Simone, V. Trimarco [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 8419–8426.
3. Свищенко Е.П. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная. – Донецк : Издатель Заславский А.Ю., 2012. – 72 с.
4. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н. Сиренко. – Донецк : Издатель Заславский А.Ю., 2011. – 51 с.
5. Dolan E.A. On behalf of the ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients –ASCOT substudy / E.A. Dolan, A.V. Stanton, K.H. Parker [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 876–885.
6. Dahlof B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
7. Настанова з артеріальної гіпертензії / За ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свищенко, Ю.М. Сиренка. – К. : МОПОН, 2010. – 492 с.
8. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension / W. Nadruz // Journal of Human Hypertension. – 2015. – Vol. 29. – P. 1–6. doi:10.

Реферат

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА И ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЛИТЕЛЬНОГО КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Старченко Т.Г., Коваль С.Н., Юшко К.А., Божко В.В., Корнийчук И.А.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, комбинированная терапия.

Проведено изучение влияния длительной 12-ти месячной комбинированной терапии на клинические и метаболические показатели и параметры сердечного и сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что на фоне различных вариантов длительной терапии не было отмечено прогрессирования структурных изменений левого желудочка сердца и общих сонных артерий. Такие данные могут свидетельствовать об эффективности апробированных вариантов комбинации антигипертензивных, гиполипидемических и противодиабетических препаратов у больных гипертонической болезнью, протекающей на фоне сахарного диабета 2 типа.

Summary

CLINICAL AND METABOLIC EFFECTS AND STRUCTURAL CHANGES IN LEFT VENTRICLE AND COMMON CAROTID ARTERIES IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES DURING LONG-TERM COMBINED THERAPY

Starchenko T. G., Koval S. N., Iushko K. A., Bozhko V. V., Korniychuk I. A.

Key words: essential hypertension, type 2 diabetes, combination therapy.

This study was aimed to assess the effects produced by prolonged 12-month integrated therapy on the clinical and metabolic parameters and parameters of cardiac and vascular remodelling in hypertensive patients with type 2 diabetes. The results of the study suggest that despite the different options of the therapy, there were no progression of structural changes in the left ventricle of the heart and the in common carotid arteries. Such data may be indicative of the effectiveness of approved options combining antihypertensive, lipid-lowering and anti-diabetic drugs for the patients.

УДК 616.12-008.313.2-318-77]-07-08-084-039.35-053.9

Такташов Г.С., Узун Д.Ю., Синяченко О.В., Грона Н.В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ СТАРШИХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ З ПОСТІМПЛАНТАЦІЙНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Лиман

Оцінювали ефективність курсу ліпосомальної терапії та визначали ланки механізмів її дії у хворих старших вікових категорій з постімплантаційною фібриляцією передсердь (ФП). Обстежено 387 хворих у віці 65-80 років з імплантованим електростимулятором (ЕКС). До дослідження включено 46 (12%) осіб (30 чоловіків і 16 жінок) з неішемічною постімплантаційною ФП без ознак стенозуючого атеросклерозу вітцевих артерій серця. Час появи ФП з моменту встановлення ЕКС був до 12 місяців. Основними показаннями до імплантації ЕКС були атріовентрикулярна блокада II або III ступеня, синдром «тахі-брадикардії» з синкопами, наявність бінодальної блокади. Включення фосфатиділхоліну й кверцетину в ліпосомальній формі у комплексну 10-денну лікувальну програму хворих старших вікових категорій з постімплантаційною ФП сприяє зменшенню частоти та тривалості нападів, а також інших клінічних ознак перебігу захворювання (надшлуночкової і шлуночкової екстрасистолії високих градацій, гіпертензії в легеневій артерії, периферійного судинного опору, поліпшенню діастолічної функції лівого шлуночка) та зменшенню активності системного запалення, синдрому гіперв'язкості крові та гіперагрегації її формених елементів, метаболічних розладів, ендотеліальної дисфункції судин і лабораторних маркерів міокардіального ремоделювання.

Ключові слова: передсердя, фібриляція, лікування, ліпосомальні препарати.

Робота є фрагментом НДР «Обґрунтувати хірургічні підходи до лікування фібриляції передсердь методом катетерної абляції», № державної реєстрації 0114U002628.

Вступ

Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш частотою формою аритмії серця у хворих старших вікових категорій [16,4]. Поширеність її зростає з віком, сягаючи 10% з числа людей після 80 років [1]. Приблизно у 70% від числа осіб віком понад 60 років виникнення ФП удвічі збільшує серцево-судинну смертність та у 7 разів частоту різноманітних тромбоемболічних ускладнень [2]. Наприклад, частота ішемічного інсульту головного мозку

зку протягом найближчого року після появи пароксизмальної ФП зростає з 2% у пацієнтів віком до 60 років в 12 разів після 80 років [3].

Поява останнім часом нових технологічних можливостей дозволила суттєво розширити показання до постійної двокамерної електрокардіостимуляції при ФП саме у людей старшої вікової категорії [6,17]. Поряд з цим, фахівці все частіше зустрічаються з проблемою ФП в постімплантаційному періоді [7,11], а її частота у літніх людей з водієм ритму становить близько 20%

[5,12,15]. Незважаючи на те, що двокамерна електрокардіостимуляція є «золотим» життєзберігаючим стандартом, лікування при повній атріовентрикулярній (АВ) блокаді й синдромі «тахі-брадікардії» з синкопе та зміна електрофізіологічних процесів генерації й розповсюдження електричних імпульсів на тлі структурних змін серця є одним з найважливіших механізмів, що сприяє подальшому прогресуванню патологічного процесу [8,10]. До того ж, пароксизмальна активність після імплантації електрокардіостимулятора (ЕКС) належить до основних чинників, які впливають на посилення клінічних ознак хронічної серцевої недостатності (ХСН) у геріатричного контингенту хворих [19].

Продовжуються пошуки ефективної корекції міокардіального ремоделювання, яке являє собою морфо-фізіологічну основу виникнення пароксизмальної активності у літніх пацієнтів з ЕКС в постімплантаційному періоді [9,20]. В останні роки в геріатричній кардіології активно використовуються метаболітотропні ліпосомальні засоби (фосфатиділхолін, кверцетин), що володіють тривалим антиаритмічним ефектом [13,14,18]. Між тим, доцільність цього класу препаратів при неішемічній патології серця залишається остаточно невивченою, а при виникненні ФП в постімплантаційному періоді у літніх хворих зовсім нез'ясованою.

Мета і задачі дослідження

Оцінити ефективність курсу ліпосомальної терапії у хворих старших вікових категорій з постімплантаційною ФП, визначити ланки механізмів дії цих препаратів.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 387 хворих у віці 65-80 років з імплантованим ЕКС. Серед їх в дослідження включено 46 (12%) осіб (30 чоловіків і 16 жінок) з неішемічною постімплантаційною ФП. Час появи ФП з моменту встановлення ЕКС був до 12 місяців. У об'єкт дослідження увійшли пацієнти без ознак стенозуючого атеросклерозу вінцевих артерій серця з імплантованим двокамерним ЕКС. Основними показаннями до імплантації ЕКС були АВ блокада II (Мобітц II) або III ступеня, синдром «тахі-браді» з синкопами, документовані періоди асистолії >3 с у симптомних і >5 с у безсимптомних пацієнтів, наявність бінодальної блокади. Критерії невиключення до дослідження – ішемічна, запальна або токсична (медикаментозноіндукована, алкогольна) етіологія ФП, трепотіння передсердь, початкова атріомегалія при поперечному розмірі лівого передсердя >4,5 см, шлуночкові й складні порушення серцевого ритму, тромби лівих відділів серця, інфаркт міокарда у минулому, артеріальна гіпертензія 3 стадії і 3 ступеня, ХСН III-IV функціонального класу. Середній вік пацієнтів становив $69,1 \pm 2,04$ років, а середні терміни появи пароксизмальної форми ФП після імплантації ЕКС склали $12,1 \pm 0,84$ тижнів.

Методом випадкової вибірки пацієнтів розподілено на дві статистично гомогенні групи спостереження, що за критерієм Макнемара-Фішера не розрізнялися за віком, статтю, частотою пароксизмів ФП та її тяжкістю, часом появи аритмії з моменту імплантації ЕКС й за супутньою патологією. В 1-у групу порівняння (контрольну) увійшли 22 (48%) пацієнти, яким призначали стандартну терапію: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину (сартани), антиаритмічний препарат III класу аміодарон, ацетилсаліцилову кислоту як антиагрегант і/або антикоагулянт варфарин, статини (аторвастатин чи розувастатин), за наявності артеріальної гіпертензії використовували додатково антагоністи кальцію та діуретики. 2-у групу спостереження (основну) склали 24 (52%) пацієнти, які окрім аналогічного лікування отримували ліпосомальні форми фосфатиділхоліну і кверцетину. Протягом 10 днів препарат «Ліпін» (ліпосомальний фосфатиділхолін) вводили пацієнтам щоденно внутрішньовенно по 500 мг вранці, а «Ліпофлакон» (27,5 мг ліпосомального лецитину-стандарту і 0,75 мг кверцетину) – внутрішньовенно увечері. Доцільність призначення антикоагулянтів і стратифікацію ризику емболічних ускладнень у хворих з пароксизмальною ФП виконували за допомогою шкали CHA2DS2-VASc.

Задля виключення клінічно значущого атеросклеротичного процесу коронарних артерій як потенційної причини порушень збудливості міокарда й електричної провідності серця, що вимагають наступної імплантації ЕКС, виконували у хворих коронарографію (апарат «Angiostar-Plus-Siemens», Німеччина). Використовували також електрокардіографію (апарат «Bioset-8000», Німеччина), трансторакальну ехокардіографію (апарат «Vivid-3-General Electrics», США), добове моніторування артеріального тиску (кардіомонітор «Cardio Tens-Meditech», Угорщина).

Для оцінки стану реологічних властивостей крові (в'язкості – ВК, агрегації еритроцитів і тромбоцитів – відповідно АЕ та АТ) використовували лазерний агрегометр «Биола» (Росія), сироватковий вміст ліпідів (загальної холестерину – ЗХ, тригліцеридів – ТГ) й ліпопротеїдів (високої, низької та дуже низької густини – відповідно ЛПВГ, ЛПНГ, ЛПДНГ) визначали за допомогою аналізатора «Cobas-4000» (Японія), величину С-пептиду (СР) – шляхом проведення твердофазного імуносорбентного аналізу (набори «DAI», США), визначення концентрацій прозапальних цитокінів в сироватці крові (інтерлейкінів (IL) 6 і 10 та туморонекротичного фактору α (TNF α), а також параметрів ендотеліальної функції судин (ендотеліну-1 – ET1, тромбосану-A2 – TxA2, простагліну – Pgl2, циклічного гуанозинмонофосфату – GMP) – імуноферментним аналізом (рідер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франція, набори «Amercham pharmacia biotech», Ве-

лика Британія і «ProCon», Росія), активність матриксної металопротеїнази-1 (MMP1) – із застосуванням наборів «Biotrak-System-Amersham-Biosences» (Велика Британія), а тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (TIMP1) – тест-системою «Diagnostics-Biochem-Canada Inc.» (Канада). Для контролю обстежено 30 умовно здорових літніх людей (18 чоловіків та 12 жінок у віці 63-79 років). Перерахований комплекс обстеження здійснювали всім хворим на етапі ініціації дослідження та за 10 діб після його початку.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) й багатofакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» та «Statistica-Stat-Soft», США). Оцінювали середні значення, їх стандартні похибки та відхилення, коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона і непараметричної Кендалла, критерії дисперсії Брауна-Форсайта й Уїлкоксона-Рао, відмінностей Стюдента та Макнемара-Фішера, вірогідність статистичних показників. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали за такий, що дорівнював 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення

Для оцінки ефективності лікування розроблено наступні критерії. Під «значним поліпшенням» розуміли припинення пароксизмів ФП, стійку нормалізацію артеріального тиску, збільшення толерантності до фізичного навантаження, реверсію гіпертрофії лівого шлуночка і симптомів серцевої недостатності в менш тяжкий функціональний клас, відсутність тромбоемболічних подій. Під критерієм «поліпшення» розуміли зниження частоти пароксизмів ФП вдвічі від вихідного, оптимізацію артеріального тиску, збільшення функціональної активності в тесті з 6-хвилинною ходьбою, зменшення діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Критерій «без змін» передбачав відсутність будь-якої динаміки з боку серцево-судинної системи, а під «погіршенням» розуміли прогресуючий перебіг ФП з наявністю ускладнень та зростання тяжкості ХСН.

За даними багатofакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, на результати лікування вірогідно впливає інтегральний характер розмірів камер серця, а однофакторний аналіз Брауна-Форсайта демонструє залежність ефективності лікувальних заходів від частоти й тривалості ФП, тиску в легеневій артерії, наявності шлуночкової екстрасистолічної аритмії та дилатації правого шлуночка. На результати лікування в основній та контрольній групах хворих статисти-

чно значуще впливало використання бета-адреноблокаторів, аміодарону та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, а у пацієнтів 2-ї групи – окрім того і ліпосомальні препарати. В контрольній групі ефективність терапевтичних заходів прямо корелювала зі скоротністю лівого шлуночка, про що свідчив аналіз Кендалла, а в основній групі, за даними аналізу Пірсона, обернено з розмірами лівого передсердя. Результати лікування в основній групі за непараметричним критерієм Макнемара-Фішера виявилися вірогідно кращими, а будь-яких побічних дій ліпосомальних препаратів не виявлено.

На тлі традиційного медикаментозного лікування у представників 1-ї групи зменшилася частота болю в прекардіальній зоні на 4,6%, в той час, як в 2-й групі – в 1,8 рази частіше (відмінності за критерієм Макнемара-Фішера вірогідні). Слід зазначити, що в контрольній групі наявність відчуття прискореного серцебиття не змінилася, в той час як в основній знизилась на 4,2%. Зменшилося більшою мірою і відчуття перебоїв в роботі серця – на 4,5% в 1-й групі і в 2,8 рази частіше в 2-й (різниця достовірна). При цьому наявність збудження у представників 1-ї групи залишилася без змін, в той час як в основній групі зменшилася на 4,1%. Якщо в контролі на 4,6% зменшилася частота задишки, стомлення при фізичному навантаженні та набряків нижніх кінцівок, то в процесі ліпосомальної терапії такі відмінності до й після лікування становили вірогідно в 2,7 рази частіше.

В групі порівняння достовірно (на 3,5%) рідше зникала надшлуночкова екстрасистолічна аритмія, на 8,0% шлуночкова. Включення до комплексного лікування метаболітотропних речовин позитивно впливає не лише на зменшення частоти шлуночкових екстрасистол, але й класу їх прогностичної «небезпечності». Лікування в 1-й групі не впливало на розміри лівого передсердя, проте в 2-й сприяло його достовірному зменшенню. В основній групі вдвічі частіше зменшилась частота мітральної регургітації, а пульмональна регургітація зникла лише на фоні ліпосомальної терапії. Останній факт стосується і діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця, що відбувалось паралельно зі зменшенням периферійного судинного опору.

Як свідчать отримані дані спостереження за хворими, частота пароксизмів ФП в денні часи в основній групі зменшилась в 3,3 рази частіше, аніж в контрольній, а ця ознака хвороби вночі мала місце лише у разі призначення ліпосомальних препаратів. При цьому сумарна тривалість пароксизмальної активності була за критерієм Макнемара-Фішера вірогідно (майже вдвічі) меншою.

Таблиця
Лабораторні показники сироватки крові у хворих з постімплантаційною ФП
на етапах обстеження і в умовно здорових ($M \pm m$)

Показники	Етап обстеження	Групи обстежених		
		Групи хворих		Група здорових (n=30)
		контрольна (n=22)	основна (n=24)	
ВК, у.о.	I	24,7 \pm 0,10	25,3 \pm 0,18	16,3 \pm 0,10
	II	23,4 \pm 0,20	20,4 \pm 0,23 *	
АЕ, %	I	12,0 \pm 0,18	12,8 \pm 0,13	8,2 \pm 0,14
	II	11,4 \pm 0,17	9,3 \pm 0,25 *	
АТ, %	I	66,0 \pm 0,11	66,8 \pm 0,24	53,7 \pm 0,13
	II	62,2 \pm 0,18 *	60,2 \pm 0,34 *	
ЗХ, ммоль/л	I	5,9 \pm 0,06	6,1 \pm 0,09	4,9 \pm 0,04
	II	5,8 \pm 0,09	5,6 \pm 0,10	
ТГ, ммоль/л	I	2,2 \pm 0,03	2,0 \pm 0,03	1,0 \pm 0,03
	II	2,0 \pm 0,04	1,7 \pm 0,06 *	
ЛПВГ, ммоль/л	I	0,4 \pm 0,04	0,4 \pm 0,03	1,6 \pm 0,02
	II	0,4 \pm 0,07	0,4 \pm 0,04	
ЛПНГ, ммоль/л	I	3,4 \pm 0,09	3,4 \pm 0,09	1,6 \pm 0,05
	II	3,4 \pm 0,16	3,4 \pm 0,14	
ЛПДНГ, ммоль/л	I	0,3 \pm 0,03	0,3 \pm 0,03	0,2 \pm 0,04
	II	0,3 \pm 0,02	0,3 \pm 0,02	
СР, нг/мл	I	3,1 \pm 0,12	3,2 \pm 0,10	1,9 \pm 0,09
	II	3,1 \pm 0,18	3,0 \pm 0,09	
IL6, пг/мл	I	4,2 \pm 0,13	4,2 \pm 0,07	2,1 \pm 0,05
	II	3,4 \pm 0,28	3,0 \pm 0,19 *	
IL10, пг/мл	I	22,8 \pm 1,19	23,2 \pm 1,15	5,2 \pm 1,40
	II	21,7 \pm 1,75	18,5 \pm 2,34 *	
TNF α , пг/мл	I	8,1 \pm 0,20	8,6 \pm 0,11	3,3 \pm 0,09
	II	7,7 \pm 0,31	6,0 \pm 0,09 *	
MMP1, нг/мл	I	45,9 \pm 1,17	45,2 \pm 1,28	62,1 \pm 1,54
	II	48,2 \pm 1,10	52,5 \pm 1,20 *	
TIMP1, нг/мл	I	133,1 \pm 1,13	134,2 \pm 1,16	92,5 \pm 2,13
	II	127,3 \pm 1,01 *	121,8 \pm 1,34 *	
ET1, пг/мл	I	8,4 \pm 0,10	8,6 \pm 0,12	4,1 \pm 0,07
	II	8,2 \pm 0,07	7,3 \pm 0,06 *	
TxA2, нг/мл	I	21,1 \pm 1,25	21,5 \pm 1,15	7,2 \pm 1,15
	II	20,5 \pm 1,40	20,0 \pm 1,49	
Pgl2, нг/мл	I	54,0 \pm 3,19	54,5 \pm 3,10	79,6 \pm 2,19
	II	53,6 \pm 1,40	55,9 \pm 1,53	
GMP, пмоль/мл	I	6,0 \pm 0,14	6,2 \pm 0,12	9,9 \pm 0,09
	II	6,2 \pm 0,19	6,4 \pm 0,16	

Примітка: 1) відмінності всіх показників у хворих і здорових статистично вірогідні;

2) * – відмінності між аналогічними показниками у хворих на I і II етапах обстеження статистично достовірні.

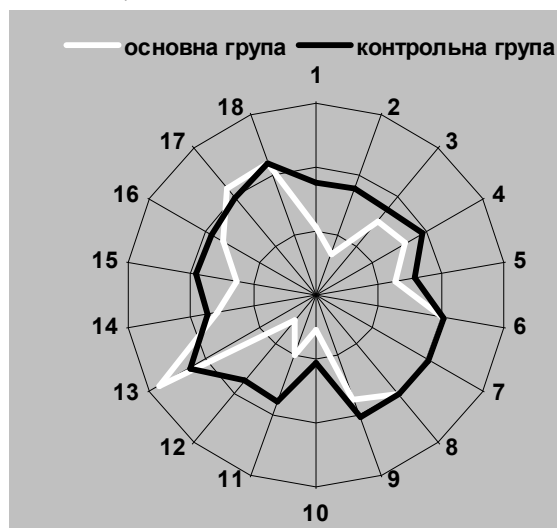


Рис. 1. Відмінності показників в процесі лікування у порівнянні з вихідними параметрами, які прийнято за 100%.



Рис. 2. Відмінності динаміки показників до і після лікування у хворих основної і контрольної груп (%).

1 – ВК, 2 – АЕ, 3 – АТ, 4 – ЗХ, 5 – ТГ, 6 – ЛПВГ, 7 – ЛПНГ, 8 – ЛПДНГ, 9 – СР, 10 – IL6, 11 – IL10, 12 – TNF α , 13 – MMP1, 14 – TIMP1, 15 – ET1, 16 – TxA2, 17 – Pgl2, 18 – GMP.

У хворих обидвох груп до лікування констатовано, у порівнянні з умовно здоровими літніми людьми (таблиця), достовірне збільшення рівнів в крові показників ВК, АЕ, АТ, ЗХ, ТГ, ЛПНГ, ЛПДНГ, СР, IL6, IL10, TNF α , TIMP1, ET1 і TxA2 при вірогідному зменшенні ЛПВГ, MMP1, Pgl2 та GMP, що свідчить про порушення метаболічних білково-ліпідних процесів, реологічних властивостей крові та ендотеліальної функції судин.

Як бачимо з таблиці та рис. 1-2, за 10 діб лікування хворих старших вікових категорій з постімплантаційною ФП спостерігалось вірогідне зменшення показників АТ та TIMP1 (відповідно в 1-й групі на 6% і 4%, а у 2-й на 10% і 9%). Окрім цього, використання ліпосомальної терапії в основній групі супроводжувалось достовірним пригніченням параметрів в крові ВК на 19% у порівнянні з вихідними значеннями, АЕ на 27%, ТГ на 15%, IL6 на 29%, IL10 на 20% і TNF α на 20% при суттєвому збільшенні (на 16%) активності MMP1. Таким чином, по-перше, застосування в комплексному лікуванні ліпосомальних препаратів чинить більш вагомий вплив на вивчені показники, що віддзеркалюють патогенетичні побудови захворювання, а по-друге, точки прикладення в даному напрямку більш різноманітні. Разом з тим, відсутність вірогідної дії за такий термін лікування на параметри проатерогенних ліпідів і ліпопротеїдів (ЗХ, ЛПНГ, ЛПДНГ), вазоконстриктору TxA2, вазодилаторів Pgl2 і GMP диктує необхідність подальшого удосконалення такої ліпосомальної терапії, можливо з використанням додаткових засобів.

Висновки

1. Включення фосфатиділхоліну й кверцетину в ліпосомальній формі у комплексну 10-денну лікувальну програму хворих старших вікових категорій з постімплантаційною ФП сприяє зменшенню частоти та тривалості нападів, а також інших клінічних ознак перебігу захворювання (надшлуночкової і шлуночкової екстрасистолії високих градацій, гіпертензії в легеневій артерії, периферійного судинного опору, поліпшенню діастолічної функції лівого шлуночка).

2. Ліпосомальна терапія хворих старших вікових категорій з постімплантаційною ФП сприяє зменшенню активності системного запалення, синдрому гіперв'язкості крові та гіперагрегації її формених елементів, метаболічних розладів, ендотеліальної дисфункції судин і лабораторних маркерів міокардіального ремоделювання.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані свідчать про доцільність ліпо-

сомальної терапії хворих старших вікових категорій з постімплантаційною ФП і тому є необхідним продовжувати подальші клінічні дослідження та впроваджувати їх результати в практичну діяльність.

Література

1. Дзяк Г.В. Фібриляція передсердь / Г.В. Дзяк, О.Й. Жарінов. – К. : Четверта хвиля, 2011. – 192 с.
2. Дядык А.И. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. – К. : Люди в белом, 2013. – 170 с.
3. Жарінов О.Й. Клінічні характеристики та лікування хворих із персистентною фібриляцією передсердь / О.Й. Жарінов, Н.П. Левчук // Серце і судини. – 2013. – № 4. – С. 122-130.
4. Коваленко В. М. Диагностика та лікування фібриляції передсердь / В.М. Коваленко. – К. : Моріон, 2015. – 158 с.
5. Скибчик В.А. Фібриляція передсердь: сучасні підходи до профілактики тромбоемболічних ускладнень / В.А. Скибчик, Ю.П. Мельник // Ліки України. – 2015. – Т. 186, № 1. – С. 14-16.
6. Xue-Jun R. A clinical comparison between a new dual-chamber pacing mode-AAIsafeR and DDD mode / R. Xue-Jun, H. Zhihong, W. Ye [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 2015. – Vol. 339, № 2. – P. 145-147.
7. Kosiuk J. Comparison of dabigatran and uninterrupted warfarin in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac rhythm device implantations. Case-control study / J. Kosiuk, E. Koutalas, M. Doering [et al.] // Circ. J. – 2014. – Vol. 78, № 10. – P. 2402-2407.
8. Quirino G. Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables / G. Quirino, M. Giammaria, G. Corbucci [et al.] // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 32, № 1. – P. 91-98.
9. Aydin U. Efficiency of postoperative statin treatment for preventing new onset postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting: a prospective randomized study / U. Aydin, M. Yilmaz, C. Duzyol [et al.] // Anat. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 10-14.
10. Crosato M. Implanting cardiac rhythm devices during uninterrupted warfarin therapy: a prospective, single center experience / M. Crosato, V. Calzolari, E. Franceschini [et al.] // J. Cardiovasc. Med. – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 503-506.
11. Korantzopoulos P. RDW as a marker of postoperative atrial fibrillation / P. Korantzopoulos, T. Liub // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 191, № 3. – P. 109-116.
12. Matusik P. Atrial fibrillation before and after pacemaker implantation (WI and DDD) in patients with complete atrioventricular block / P. Matusik, N. Woznica // J. Pol. Merkur. Lekarski. – 2010. – Vol. 28, № 167. – P. 345-349.
13. Schiener M. Nanomedicine-based strategies for treatment of atherosclerosis / M. Schiener, M. Hossann, J. R. Viola [et al.] // Trends Mol. Med. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 271-281.
14. Perez-Vizcaino F. Flavonols and cardiovascular disease / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte // Mol. Aspects Med. – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 478-494.
15. Krishnamoorthy S. Predictive value of atrial high-rate episodes for arterial stiffness and endothelial dysfunction in dual-chamber pacemaker patients / S. Krishnamoorthy, C. W. Khoo, H. S. Lim [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 44, № 1. – P. 13-21.
16. Dagres N. Ranolazine for the prevention or treatment of atrial fibrillation: a systematic review / N. Dagres, E.K. Iliodromitis, J.P. Lekakis [et al.] // J. Cardiovasc. Med. – 2014. – Vol. 15. – P. 254-259.
17. Zannad F. Rationale and design of the eplerenone in mild patients hospitalization and survival study in heart failure / F. Zannad, J.J. McMurray, H. Drexler [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Vol. 12. – P. 617-622.
18. Ruiz-Esparza G.U. The physiology of cardiovascular disease and innovative liposomal platforms for therapy / G.U. Ruiz-Esparza, J.H. Flores-Arredondo, V. Segura-Ibarra // Int. J. Nanomedicine. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 629-640.
19. Silva R. Effectiveness of atrial antitachycardia pacing in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with pacemakers / R. Silva, T. Pereira, V. Martins // Rev. Port. Cardiol. – 2014. – Vol. 33, № 12. – P.781-788.
20. Yedlapati N. Pacemaker diagnostics in atrial fibrillation: limited usefulness for therapy initiation in a pacemaker practice / N. Yedlapati, J. D. Fisher // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 37, № 9. – P. 1189-1197.

Реферат

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЙ С ПОСТИМПЛАНТАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Такташов Г.С., Узун Д.Ю., Синяченко О.В., Грона Н.В.

Ключевые слова: предсердия, фибрилляция, лечение, липосомальные препараты.

Оценивали эффективность курса липосомальной терапии и определяли звенья механизмов ее действия у больных старших возрастных категорий с постимплантационной фибрилляцией предсердий (ФП). Обследовано 387 больных в возрасте 65-80 лет с имплантированным электрокардиостимулятором (ЭКС). В исследование включили 46 (12%) лиц (30 мужчин и 16 женщин) с неишемической постимплантационной ФП без признаков стенозирующего атеросклероза венечных артерий сердца, а основными показаниями к имплантации ЭКС были атриовентрикулярная блокада II или III степени, синдром «тахикард-брадикардии» с синкопами, наличие бинодальной блокады. Время появления ФП с момента установления ЭКС было до 12 месяцев. Включение фосфатидилхолина и кверцетина в липосомальной форме в комплексную 10-дневную лечебную программу больных старших возрастных категорий с постимплантационной ФП способствует уменьшению частоты и длительности приступов, а также других клинических признаков течения заболевания (наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии высоких градаций, гипертензии в легочной артерии, периферического сосудистого сопротивления, улучшению диастолической функции левого желудочка), а также способствует уменьшению активности системного воспаления, синдрома гипервязкости крови и гиперагрегации ее форменных элементов, метаболических расстройств, эндотелиальной дисфункции сосудов и лабораторных маркеров миокардиального ремоделирования.

Summary

EFFICIENCY LIPOSOMAL therapy of patients with older age category with the atrial fibrillation post-implantation

Taktashov G.S., Uzun D.Ya., Sinyachenko O.V., Grona N.V.

Key words: atrial fibrillation, treatment, liposomal formulations.

We evaluated the effectiveness of the course of the liposome therapy and determined the links of the mechanisms of its action in elderly patients with post-implantation atrial fibrillation (AF). We examined 387 patients aged 65-80 years with implanted pacemakers. The study included 46 (12%) individuals (30 men and 16 women) with non-ischemic post-implantation AF who showed no signs of stenotic atherosclerosis of the coronary arteries and the main indications for pacemaker implantation was atrioventricular block of II or III degree, "tachycardia-bradycardia" syndrome with syncope, the presence of binodal blockade. Time of AF occurrence since ECS was implanted was up to 12 months. Inclusion of phosphatidylcholine and quercetin in liposomal form into the complex 10-day treatment program for the patients reduces the incidence and duration of attacks and other clinical signs of disease progression (high grade supraventricular and ventricular arrhythmias, hypertension in the pulmonary artery, peripheral vascular resistance, improve the left ventricular diastolic function), but also helps to reduce systemic inflammation activity, blood hyperviscosity syndrome and hyperaggregation of its formed elements, metabolic disorders, vascular endothelial dysfunction, and laboratory markers of myocardial remodelling.

УДК 616.12 – 008.331.1:616.7 – 002.18:613.25] – 036 – 08

Танас О.В., Хухліна О.С.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ, ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

В статті проаналізовано дані добового моніторування артеріального тиску у пацієнтів з остеоартрозом, артеріальною гіпертензією та ожирінням. Встановлено, що пацієнти з остеоартрозом, за умов приєднання коморбідних захворювань, характеризуються вищими середньоінтегральними значеннями артеріального тиску та збільшенням варіабельності АТ. Виявлено, що коморбідність із ожирінням сприяє зростанню середнього САТ в денні години на 10,3% ($p < 0,05$), а в нічні години на 14,4% ($p < 0,05$), що призводить до збільшення кількості пацієнтів із наявністю несприятливих циркадних ритмів артеріального тиску: «non-dippers» (44%), «night-peakers» (17%), «over-dipper» (8%) в порівнянні з хворими на ОА та АГ без ожиріння, а також у порівнянні з пацієнтами на ОА без супутньої патології.

Ключові слова: артеріальний тиск, добове моніторування артеріального тиску, остеоартроз, ожиріння, артеріальна гіпертензія.

Стаття є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № держ. реєстрації 0114U002475.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш актуальних, складних та комплексних медико-соціальних проблем сучасної кардіології. АГ – розповсюджене хронічне захворювання, яке займає провідне місце у структурі непрацездатності, інвалідизації та смертності населення і являється проблемою номер один у сучасній кардіології [1]. Поєднання остеоартрозу (ОА), АГ та ожиріння є дуже поширеним в сучасному суспільстві [6,8,13]. Останні дослідження показали велику поширеність ОА у пацієнтів з ожирінням та серцево-судинними захворюваннями, що призвело до опису нового фенотипу ОА – метаболічного синдрому (МС) – асоційованого з ОА [10,15]. Цей зв'язок може бути обумовлений, як загальними патогенетичними механізмами, так і іншими зовнішніми факторами. В патогенезі ОА чималу роль відіграє неспецифічне запалення [15]. Обмеження фізичної активності пацієнтів є важливим фактором, який збільшує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ожиріння [6]. Хронічний больовий синдром, викликаючи нейроендокринну відповідь, нерідко є причиною розвитку ускладнень у пацієнта із ССЗ [12]. Можливо, це пов'язано не тільки із спільними патогенетичними механізмами розвитку, а й із використанням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які застосовують в лікуванні ОА [17].

На сьогоднішній день основним методом діагностики підвищеного тиску та оцінки ефективності проведеного лікування залишається одне або кілька вимірів артеріального тиску (АТ) протягом доби. Однак такі вимірювання не дають повної інформації про 24-годинний профіль АТ. Діагностичну цінність представляють не тільки традиційні разові вимірювання АТ, але і величини АТ під час сну, фізичних, розумових наванта-

жень, на різних термінах після прийому препаратів і т.д. [4]. Таку інформацію дає метод добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ). Добове моніторування АТ використовують для діагностики АГ або гіпотонії, підбору медикаментозної терапії, оцінки ефективності та безпеки лікування. ДМАТ дозволяє виключити ізольовану клінічну гіпертензію і ізольовану амбулаторну гіпертензію. Крім того, ДМАТ надає важливу інформацію про стан механізмів серцево-судинної регуляції, дозволяє визначати добовий ритм АТ, нічну гіпотензію і гіпертензію, динаміку АТ в часі і рівномірність антигіпертензивного ефекту препаратів [3]. Підвищений рівень цифр АТ є важливим, але не єдиним чинником, що визначає прогноз кардіоваскулярних ускладнень. Інформативними показниками при дослідженні АТ є варіабельність АТ, особливості циркадного ритму, добового індексу, швидкість ранкового підйому АТ. Дослідження даних характеристик АТ здійснюється при проведенні добового моніторування [2,3].

Мета дослідження

Вивчення характеристики АТ упродовж доби у хворих ОА при коморбідності з есенціальною АГ II стадії та ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

В дослідженні приймало участь 52 пацієнта (III) з ОА колінних суглобів II-III стадії із есенціальною АГ II стадії 1-го, 2-го ступеня та ожирінням 1 ступеня, вік пацієнтів коливався у межах від 59 до 78 років. Середній вік чоловіків склав $74,2 \pm 2,3$ років, жінок – $68,7 \pm 1,6$ років. Серед них 18 чоловіків (34,61%) та 34 жінки (65,38%). В II групу увійшли 38 хворих на ОА колінних суглобів II-III стадії та есенціальною АГ II стадії 1-го, 2-го ступеня, без супутнього ожиріння. До I групи увійшли 32 пацієнта, хворих на ОА без супутньої

патології. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб (ПЗО).

Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими у 2013 році Європейським товариством гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіологів (ESC) [11], та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008), з переглядом клінічної настанови у 2012 [1]. Діагноз ОА було встановлено згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматології (ACR, 1990) та Асоціацією ревматологів України та Асоціацією ортопедів-травматологів України (2004). Стадію ОА визначали за класифікацією Kellgren–Lawrence.

Усім хворим проводили антропометричні дослідження, з вимірюванням зросту, маси тіла, обчисленням індексу маси тіла (ІМТ): $ІМТ(кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (м^2)$, при результаті до $24,9 \text{ кг/м}^2$ хворі вважались з нормальною масою тіла, ІМТ понад 25 кг/м^2 – свідчив про надмірну масу тіла, при ІМТ понад 30 кг/м^2 хворі були віднесені до групи з ожирінням.

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводилось за допомогою апарату SDM 23 (Україна). При проведенні добового моніторування артеріального тиску манжету накладають на плече пацієнта, а монітор фіксують на поясі. Пацієнту дають щоденник і просять записувати всі свої дії протягом дня (час вживання їжі, фізичних навантажень, спокою і т.д.). Після запуску монітора відбувається автоматичне вимірювання АТ через певні проміжки часу (як правило, кожні 15–30 хв. вдень і щогодини вночі). Після завершення обстеження дані завантажують на комп'ютер, на якому за допомогою спеціальних програм здійснюється аналіз отриманих даних артеріального тиску та формується діагностичний висновок. Аналізувались наступні показники: середні значення систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), варіабельність (ВАР) САТ і ДАТ, ступінь зниження САТ у нічний час характеризували добовий профіль АТ, пацієнти з дос-

татнім зниженням (на 10 – 20 %) класифікувались як "dippers", при не достатньому зниженні (0-9%) – "non-dippers", "over-dipper" вважали при надмірному зниженні (> 20%), при наявності нічної гіпертензії відносили до "night-peakers" (<0%)

Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загальнопризначення Statistica for Windows версії 7.0. Для визначення розходжень між групами застосовувався критерій Стюдента. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі показників ДМАТ, виявлено, що у пацієнтів з ОА без супутньої патології показники САТ і ДАТ характеризувались вищими середньоінтегральними значеннями у порівнянні з ПЗО, але різниця була недостовірною. Аналізуючи показники САТ, встановлено, що у пацієнтів II групи рівень добового САТ достовірно вищий на 18,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з клінічно здоровими особами та підвищується на 16,3% ($p < 0,05$) порівняно з I групою. Аналогічно зростає і рівень середнього САТ в денні години на 21,3% ($p < 0,05$), а в нічні години на 17,3% ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, та на 18,7% ($p < 0,05$) і 11,5% ($p < 0,05$) відповідно до показника I групи. При аналізі показників пацієнтів III групи встановлено зростання середньодобового САТ на 36,4% ($p < 0,05$) порівняно із ПЗО, на 34% ($p < 0,05$) - із I групою та на 15,2% ($p < 0,05$) відповідно до показника II групи. Також, підвищується рівень середнього САТ в денні та нічні години на 33,9% ($p < 0,05$) та на 29,6% ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО. На 31% ($p < 0,05$) підвищується середній САТ в денні години та на 27,5% в нічні години ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами I групи. При порівнянні показників між II та III групою встановлено, що коморбідність із ожирінням сприяє зростанню середнього САТ в денні години на 10,3% ($p < 0,05$), а в нічні години на 14,4% ($p < 0,05$) (табл.).

Таблиця
Дані добового моніторування артеріального тиску у пацієнтів з остеоартрозом, гіпертонічною хворобою та ожирінням

Показники	ПЗО, n=20	Групи обстежених хворих		
		I група (ОА), n=25	II група (ОА+АГ), n=38	III група (ОА+АГ+ОЖ), n=52
САТ(24) мм.рт.ст.	124,5±3,8	126,7±4,5	147,4±5,1*/**	169,8±4,75*/**/**
САТ(д) мм.рт.ст.	127,4±6,3	130,2±5,6	154,6±4,4*/**	170,6±3,2*/**/**
САТ(н) мм.рт.ст.	121,7±4,8	123,6±3,4	137,8±2,6*/**	157,7±3,5*/**/**
Вар(д) сат мм.рт.ст.	8,3±1,2	9,5±2,2	15,2±2,5	20,2±2,1*/**
Вар (н) сат мм.рт.ст.	7,2±3,6	8,4±2,5	10,7±2,4	18,4±2,3*/**
ДАТ(24) мм.рт.ст.	68,6±4,3	72,3±2,3	92,6±2,3*	104,8±3,5*/**/**
ДАТ(д) мм.рт.ст.	72,8±3,8	73,6±2,9	96,9±2,2	108,9±3,7*/**/**
ДАТ(н) мм.рт.ст.	62,6±3,2	64,2±2,97	88,3±3,42*	99,1±2,9*/**
Вар (д)дат мм.рт.ст.	7,7±2,09	8,3±2,1	12,6±2,64	18,7±2,5*
Вар(н) дат мм.рт.ст	7,4±1,7	7,7±1,09	9,6±2,8	14,4±2,29*

Примітки: * - достовірно по відношенню до ПЗО($p < 0,05$); ** - достовірно по відношенню до I групи ($p < 0,05$), *** - достовірно по відношенню до II групи ($p < 0,05$).

Встановлено, що у пацієнтів з ОА, АГ та ожирінням рівень добового ДАТ та денного ДАТ збільшується в 1,5 рази ($p < 0,05$), а рівень нічного ДАТ – у 1,6 рази ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО. У порівнянні з пацієнтами, які хворіють на ОА та АГ рівень добового ДАТ у пацієнтів III групи підвищується на 13,2% ($p < 0,05$), денного на 12,4% ($p < 0,05$).

Досліджуючи рівень варіабельності САТ у пацієнтів з ОА за коморбідності з АГ та ожирінням встановлено достовірне його зростання у 2,4 рази порівняні з ПЗО ($p < 0,05$) та з пацієнтами I групи у 2,1 рази ($p < 0,05$). Водночас достовірно підвищується і рівень варіабельності денного ДАТ у 2,4 рази ($p < 0,05$) та нічного ДАТ у 1,9 рази ($p < 0,05$) порівняно з даними клінічно здорових осіб.

Більшість дослідників вважає, що дослідження та зміни артеріального тиску у нічний час являються більш важливими та інформативними, ніж АТ у денний час, для прогнозу розвитку кардіоваскулярних ускладнень, та фатальних подій [7]. Так, при проведенні Dublin Outcome Study,

було виявлено, що при підвищенні у нічний час САТ на 10 мм.рт.ст. ризик смертності збільшився на 21% [10]. Аналізуючи ступені нічного зниження АТ та характеру розподілу добового профілю виявлено, що серед 52 хворих III групи лише 16 пацієнтів (31%) характеризувались, як «dipper», а 36 (69%) осіб з несприятливими типами добового профілю: «non-dipper» - 23(44%), «night-peakers» - 9(17%), «over-dipper» - 4(8%). Небезпечними у прогностичному відношенні вважаються такі типи добового профілю, як «non-dipper» та «night-peakers», тому що недостатнє зниження АТ у нічний період асоціюється з великою частотою розвитку фатальних катастроф, більш частим розвитком гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, частотою та ступеню мікроальбумінурії [14,16]; а розвиток феномену «over-dipper» супроводжується гіперперфузійними ускладненнями, що підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту чи тромбоемболії легеневої артерії, що особливо небезпечно при супутній коронарній патології та ураженні сонної артерії [2].

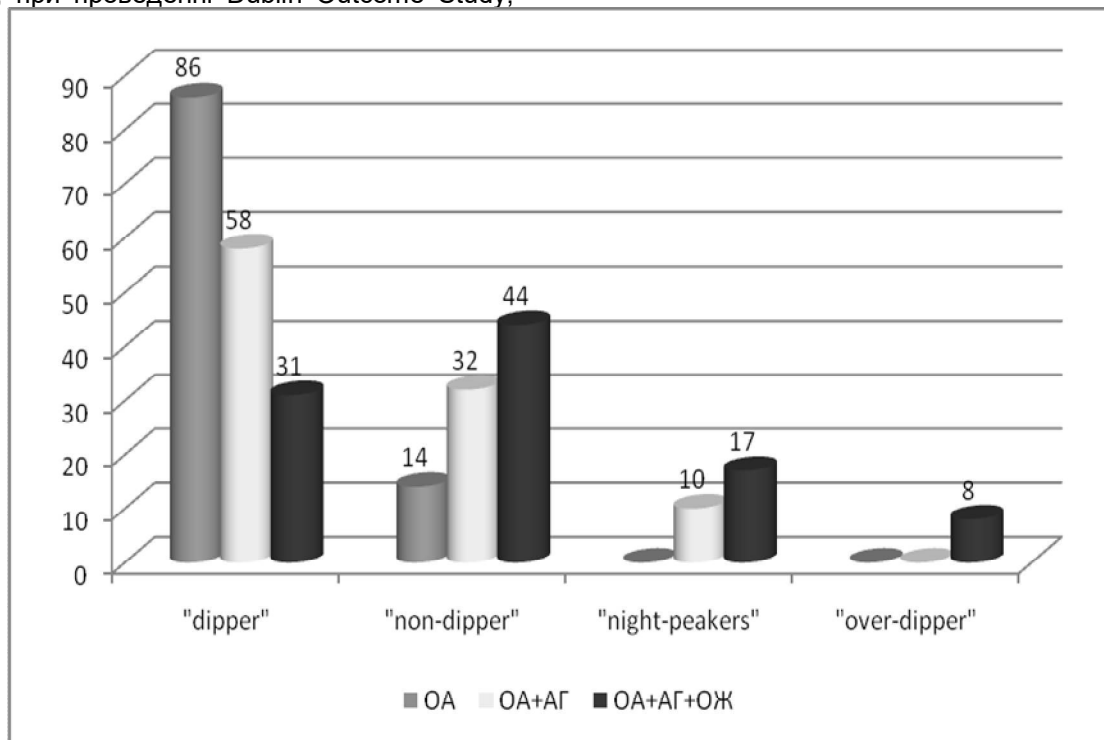


Рис. Показники циркадного ритму у пацієнтів з ОА, АГ та ожирінням.

Досліджуючи показники добового профілю у пацієнтів з ОА та есенціальною АГ і без супутньої патології встановлено, що в цих групах 22 (58%) і 28 (86%) пацієнтів мали фізіологічний профіль АТ «dipper». В той час, як в II групі були «non-dipper» у 12 (32%) та «night-peakers» - 4(10%) хворих, а в I групі у 4 (14%) пацієнтів добовий профіль - «non-dipper» (рис.).

Висновок

Пацієнти з ОА та коморбідною есенціальною АГ і ожирінням характеризувались достовірно

вищими середньоінтегральними значеннями артеріального тиску, вищим рівнем варіабельності артеріального тиску, так, встановлено, що коморбідність із ожирінням сприяє зростанню середнього САТ в денні години на 10,3% ($p < 0,05$), а в нічні години на 14,4% ($p < 0,05$), а також збільшенням кількості пацієнтів із наявністю несприятливих циркадних ритмів артеріального тиску: «non-dippers» (44%), «night-peakers» (17%), «over-dipper» (8%) в порівнянні з хворими на ОА та АГ без ожиріння, а також у порівнянні з пацієнтами на ОА без супутньої патології.

Перспективи подальших досліджень

Визначити та аналізувати такі показники ДМАТ, як індекс часу навантаження гіпертензією, швидкість та величину ранкового підвищення артеріального тиску із визначенням індивідуального кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з остеоартрозом, артеріальною гіпертензією та ожирінням.

Література

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації; проект / Робоча група з артеріальної гіпертензії Укр. асоц. кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 1. – С. 96–152.
2. Ахунова С. Практические аспекты метода суточного мониторинга артериального давления / С. Ахунова, И. Кирилюк // Практическая медицина. – 2011. – № 3. – С. 104–112.
3. Значення добового моніторингу артеріального тиску у практиці сімейного лікаря. Методичні рекомендації для лікарів-інтернів, лікарів-курсантів та практичних лікарів усіх спеціальностей та студентів старших курсів / [М.М. Гечко, К.І. Чубірко, І.В. Чопей та ін.]. - Ужгород, 2013. – 24 с.
4. Кривеньшев А. Реформа часовых зон России и циркадный ритм человека / А. Кривеньшев // World Time Zone. – 2012. – С. 1–8.
5. Черняга-Ройко У.П. Вариабельність артеріального тиску – стратегічна мішень комбінованої антигіпертензивної терапії чи міф експериментальних досліджень? / У.П. Черняга – Ройко, М. С. Сороківський / Здоров'я України. – 2012. – № 1. – С. 1–4.
6. Hall A.J. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis / A.J. Hall, B. Stubbs, M.A. Mamas [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. - 2016. – Vol. 23, № 9. - P. 938-946.
7. Collins R. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease — Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context / R. Collins,

- R. Peto, S. MacMahon [et al.] // Lancet. - 1990. - Vol. 335. - P. 827–838.
8. Chan K.W. Comorbidities of patients with knee osteoarthritis / K.W. Chan, H.Y. Ngai, K.K. Ip [et al.] // Hong Kong Med. J. – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 168–172.
9. Casteda S. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes / S. Casteda, J.A. Roman-Blas, R. Largo, G. Harrero-Beaumont // Rheumatology. – 2013. - № 6. - P. 258-260.
10. Dolan E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study / E. Dolan, A. Stanton, L. Thijs [et al.] // Hypertension. - 2005. - Vol. 46. - P. 156-161.
11. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension. - 2013. - Vol. 31, № 7. - P. 1281-1357.
12. Goldring M.B. Inflammation in osteoarthritis / M.B. Goldring, M. Otero // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 23, № 5. – P. 471–478.
13. Calvet J. High prevalence of cardiovascular co-morbidities in patients with symptomatic knee or hand osteoarthritis / J. Calvet, C. Orellana, M. Larrosa [et al.] // Scand. J. Rheumatol. – 2015. – № 27. – P. 1–4.
14. Kario K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensive / K. Kario, T.G. Pickering, T. Matsuo [et al.] // Hypertension. - 2001. - Vol. 38, № 4. - P. 852–857.
15. Courties A. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis / A. Courties, O. Gualillo, F. Berenbaum, J. Sellam // Osteoarthritis Cartilage. - 2015. - Vol. 23, № 11. - P. 1955-1965.
16. O'Brien E. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society / E. O'Brien // BMJ. - 2000. - № 320. - P. 1128-1134.
17. Warkman J.C. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? / J.C. Warkman // Ann. Pharmacother. – 2007. – № 41. - P. 1163-1173.

Реферат

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ, ЭСSENЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Танас Е.В., Хухлина О.С.

Ключевые слова: артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, остеоартроз, артериальная гипертензия, ожирение.

В статье проанализированы результаты суточного мониторирования артериального давления у пациентов с остеоартрозом, эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением. Установлено, что пациенты с остеоартрозом и сопутствующими заболеваниями характеризуются более высокими средними значениями артериального давления и увеличением вариабельности АД. Результатом коморбидности остеоартроза с артериальной гипертензией и ожирением является увеличение среднего САД в дневные часы на 10,3% ($p < 0,05$), а в ночные на 14,4% ($p < 0,05$), что приводит к увеличению количества пациентов с неблагоприятными типами суточного профиля артериального давления: «non-dippers» (44%), «night-peakers» (17%), «over-dipper» (8%) по сравнению с больными остеоартрозом с сопутствующей артериальной гипертензией без ожирения, а также в сравнении с пациентами на остеоартроз без коморбидной патологии.

Summary

PERFORMANCE INDICATORS OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS, ESSENTIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Thanas E.V., Huhlina O.S.

Key words: blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring, osteoarthritis, hypertension, obesity.

The article described the analysis of the results of 24-hour monitoring of blood pressure in patients with osteoarthritis, essential hypertension and obesity. It was found that patients with osteoarthritis and related conditions were characterized by higher average values of blood pressure and increased blood pressure variability. Comorbidity of osteoarthritis, hypertension and obesity results in increase in the mean daily BP by 10.3% ($p < 0.05$), and in the night by 14.4% ($p < 0.05$) that leads to an increase in the number of patients with unfavourable types of circadian blood pressure profile: «non-dippers» (44%), «night-peakers» (17%), «over-dipper» (8%) compared to the patients with osteoarthritis and concomitant hypertension without obesity, as well as compared to the patients with osteoarthritis without any comorbidity.

УДК 616.71/.72-018.4-007.234-007.24-002-008.9-056.257-053.81-079.4

Терешкін К.І.

ПРОГНОСТИЧНЕ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ, НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

На основі порівняльного клініко-інформаційного аналізу (застосовано однофакторний дисперсійний аналіз) частоти окремих клінічних та генеалогічних факторів серед хворих на ОА з та без порушень СФСКТ (остеопенія, остеопороз) визначені інформативні анамнестичні індикатори та прогностична цінність поліморфних варіантів генотипу по гену рецептора вітаміну D (VDR), лактази (LCT) та фарнезил-дифосфат синтази (FDPS). На основі показників їх прогностичного значення складено табличний алгоритм, застосування якого можливе як в умовах амбулаторно-поліклінічної допомоги, так і у разі залучення генетичних методів дослідження. Точність прогнозування із використанням вказаного прогностичного алгоритму залежить від обсягу залучених інформативних індикаторів. Однак урахування клініко-анамнестичних особливостей хворих на ОА, а також рентгенологічної стадії захворювання у цих пацієнтів здатне забезпечувати необхідний рівень точності прогнозу розвитку порушень СФСКТ. До алгоритму внесені лише незалежні ознаки прогнозування. У випадках, коли сила кореляційного зв'язку ($\pm r_{xy}$) між факторами була більшою ніж $\pm 0,70$, один із факторів виключався із переліку індикаторів. Застосування опрацьованого табличного алгоритму реалізує прогностичний підхід до оцінки ризику розвитку остеопенічних порушень у хворих на ОА.

Ключові слова: остеартроз, остеопороз, поліморфізм гена лактази, поліморфізм гена рецептора вітаміну D, поліморфізм гену фарнезил-дифосфат синтази, ожиріння, апелін.

Дослідження виконано у межах НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України, зокрема кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб «Клінічні, метаболічні та імунні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів у хворих різного віку з патологією опорно-рухової системи та шляхи їх медикаментозної корекції», № держ. реєстрації 0113U002270.

Вступ

Остеопороз (ОП) і остеартроз (ОА) відносять до числа найбільш поширених захворювань, мають загальну тенденцію до прогресування з віком. Обидва захворювання характеризуються хронічним больовим синдромом, що істотно знижує якість життя і призводить до ранньої інвалідизації пацієнтів [7].

У похилому і старечому віці ОП і ОА зустрічаються з високою частотою і можуть бути, по думку різних авторів, як взаємодоповнюючими, взаємопов'язаними, так і взаємовиключними захворюваннями [4,8,12]. Дослідження взаємини між ОА і ОП проводять на різних рівнях – популяційному, організмівому, тканинному, клітинному і молекулярному. Вивчають мінеральну щільність кісткової тканини, схожість і відмінність в прояві болю і функціональної активності пацієнтів, а також використовують експериментальні моделі, методи генетики і біомеханіки [1,2].

ОП – одне з найбільш поширених метаболічних захворювань, що виявляється порушенням якості кісткової тканини і підвищенням ризиком переломів. У всьому світі в структурі захворюваності і смертності ОП займає провідне місце серед населення старших вікових груп. Однак в останні роки прояви остеопенії і остеопорозу зустрічаються і у молодих людей. Це пов'язане з соматичною патологією, ендокринними захворюваннями, способом життя, дефіцитом кальцію та вітаміну D в харчуванні і іншими факторами [6,9].

Мета дослідження

Вивчення клініко-генеалогічних факторів ризику остеопенічних станів у осіб молодого віку, хворих на остеартроз на тлі ожиріння, та у розробці алгоритму оцінки індивідуального ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у цих пацієнтів.

Матеріали та методи досліджень

У дослідженні задіяні 96 пацієнтів (24 чоловічої та 72 жіночої статі) у віці $35,54 \pm 0,9$ р. з верифікованим діагнозом ОА, які додатково обстежені для визначення поліморфізму гену (виконано з використанням наборів фірми «Літех» (Росія) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням флюоресцентних міток на шести каналному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Оцінку тяжкості проявів ОА виконано за методикою WOMAC [11]. Оцінку стадії процесу виконано з використанням рентгенологічних критеріїв [3]. Діагностику порушень структурно-функціональним станом кісткової тканини (СФСКТ) виконували за результатами рентгенологічної кісткової денситометрії на апараті «Explorer QDR W» (Hologic); критеріями оцінки були: показник відхилення кісткової маси (BMD), зокрема T- та Z-критерії [10]. Визначали вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові з використанням наборів «Phoenix» (USA), методом ІФА. При узагальненні результатів використано методи клініко-статистичного аналізу та варіаційної статистики (розрахунок середніх вели-

чин, похибок, одностороннього критерію достовірності Ст'юдента), а також елементи поліноміального аналізу, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм варіаційної статистики: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Визначення прогностичного значення окремих клініко-генеалогічних факторів базувався на вивченні їх частоти, інформативності та прогностичних коефіцієнтів із застосуванням дисперсійного аналізу [5]. Зокрема, нами здійснено ви-

вчення прогностичного значення таких факторів як: обтяжений сімейний анамнез по ОА, наявність в анамнезі переломів, розподіл пацієнтів за їх індивідуальним генотипом по генам VDR, LCT і FDPS, вік маніфестації, рентгенологічна стадія ОА та інші.

У табл. 1, наведено фактори у послідовності зменшуваної інформативності. По кожному із 10 аналізованих можливих факторів ризику, нами визначені 6 найбільш значимих ($p < 0,05$), які і використано у табличному алгоритмі (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Частота та прогностичне значення (у ранговій послідовності) окремих клініко-генеалогічних факторів оцінки ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз

Гени та їх поліморфні клінічні варіанти		Пацієнти з остеоартрозом				ПК, пат	I, біт	p=
		без порушень СФСКТ (n=39)		з порушенням СФСКТ (n=57)				
		абс.	P±m, %	абс.	P±m, %			
наявність переломів в анамнезі	так	4	10,3±4,9	43	75,4±5,7 ^a	+8,7	2,824	0,0001
	ні	35	89,7±4,9	14	24,6±5,7	-5,6	1,834	
	η=40,0%	39	100,0	57	100,0	-	4,658	
наявність сімейного анамнезу ОА	так	5	12,8±5,4	43	75,4±5,7 ^a	+7,0	2,410	0,0001
	ні	34	87,2±5,4	14	24,6±5,7	-5,5	1,723	
	η = 37,0	39	100,0	57	100,0	-	4,132	
генотип по гену VDR	bb	14	35,9±3,7 ^a	5	8,8±3,7	-6,1	0,830	0,001
	Bb	14	35,9±3,7	19	33,3±6,2	-0,3	0,004	
	BB	11	28,2±7,2	33	57,9±6,5 ^a	+3,1	0,464	
	η = 12,0	39	100,0	57	100,0	-	1,298	
генотип по гену LCT	CC	9	23,1±6,7	30	52,6±6,6 ^a	+3,6	0,529	0,040
	CT	23	59,0±7,9	25	43,9±6,6	-1,3	0,097	
	TT	7	17,9±6,1 ^a	2	3,5±2,4	-7,0	0,512	
	η = 10,0%	39	100,0	57	100,0	-	1,138	
вік маніфестації остеоартрозу	до 30 р.	5	12,8±5,4	24	40,4±6,5 ^a	+5,0	0,685	0,013
	30-35 р.	14	35,9±7,7	12	22,8±5,6	-2,0	0,129	
	понад 35 р.	20	51,3±8,0	21	36,8±6,4	-1,4	0,104	
	η = 7,0%	39	100,0	57	100,0	-	0,918	
рентген стадія остеоартрозу	I-II	29	74,4±7,0 ^a	28	49,1±6,6	-1,8	0,227	0,013
	III- IV	10	25,6±7,0	29	50,9±6,6 ^a	+3,0	0,375	
	η = 5,0%	39	100,0	57	100,0	-	0,603	
маса тіла, ІМТ	<25,0	4	10,3±4,9	14	24,6±5,7 ^a	+3,7	0,271	0,122
	25+30	13	33,3±7,5	21	36,8±6,4	+0,5	0,008	
	>30	22	56,4±7,9 ^a	22	38,6±6,4	-1,6	0,147	
	η = 2,0%	39	100,0	57	100,0	-	0,426	
генотип по гену FDPS	AA	20	51,3±8,0	31	54,4±6,6	+0,2	0,004	0,462
	AC	18	46,2±8,0	22	38,6±6,4	-0,8	0,029	
	CC	1	2,6±2,5	4	7,0±3,4	+4,3	0,097	
	η = 1,0%	39	100,0	57	100,0	-	0,131	
обсяги ураження суглобів	однобічне	18	46,2±8,0	25	43,9±6,6	-0,2	0,003	0,362
	двобічне	14	35,9±7,7	25	43,9±6,6	+0,8	0,035	
	полі-	7	17,9±6,1	7	12,3±4,3	-1,7	0,047	
	η = 1,0%	39	100,0	57	100,0	-	0,085	
рівень апеліну плазматичного	< M±m	24	61,5±7,8	35	61,4 ±6,4	-0,1	0,001	0,226
	M±m	2	5,1±3,5	5	8,8±3,7	+2,3	0,042	
	> M±m	13	33,3±7,5	17	29,8±6,1	-0,5	0,008	
	η = 2,0%	39	100,0	57	100,0	-	0,051	
Стадія за порушенням функціонального стану	I-II	23	59,0±7,9	30	52,6±6,6	-0,5	0,016	0,461
	III-IV	16	41,0±7,9	27	47,4±6,6	+0,6	0,020	
	η = 1,0%	39	100,0	57	100,0	-	0,036	

Примітка: ^a – достовірні відмінності у частоті розподілу хворих на остеоартроз залежно від наявності / відсутності порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ); η – сила впливу фактора, I – інформативність фактора (біт), ПК – прогностичний коефіцієнт відповідної градації фактора (пат), p – достовірність різниці між групами порівняння.

Так, найбільш інформативним виявився такий фактор, як наявність у анамнезі переломів; цей фактор достовірно ($p < 0,0001$) частіше був заре-

єстрований серед хворих на ОА з поєднаним порушенням СФСКТ, ніж серед хворих на ОА без порушень СФСКТ (відповідно, у (75,4±5,7)%)

та (10,3±4,9)% пацієнтів), інформативність фактора склала $I=4,658$ біт, а сила впливу – $\eta=40,0\%$. Визначено, що прогностичне значення у

разі наявності переломів в анамнезі становить $ПК = +8,7$ пат, при відсутності $ПК = -5,6$ пат (табл. 2).

Таблиця 2
Алгоритм оцінки індивідуального ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини хворих на остеоартроз

Клініко-генеалогічні фактори	Прогностичні коефіцієнти при різних індивідуальних варіантах обстеження	
	градації фактора	ПК
переломи кісток в анамнезі	так	+8,7
	ні	-5,6
сімейний анамнез остеоартрозу	так	+7,0
	ні	-5,5
варіант генотипу по гену VDR	bb	-6,1
	Bb	-0,3
	BB	+3,1
	CC	+3,6
варіант генотипу по гену LCT	CT	-1,3
	TT	-7,0
	до 30 р.	+5,0
вік маніфестації остеоартрозу до 30 років	30-35 р.	-2,0
	понад 35 р.	-1,4
рентген стадія остеоартрозу	I-II	-1,8
	III- IV	+3,0

Важливим за інформативністю фактором ризику порушень СФСКТ у хворих на ОА виявився обтяжений сімейний анамнез. Наявність сімейного анамнезу достовірно ($p<0,0001$) частіше було зареєстровано у 43-х хворих, що мали порушення СФСКТ, проти 5-ти пацієнтів без порушень (відповідно, у (75,4±5,7)% та (12,8±5,4)% пацієнтів). Інформативність фактора склала $I=4,132$ біт, сила впливу – $\eta=37,0\%$. Прогностичне значення у разі наявності сімейного анамнезу ОА становить: $ПК = +7,0$ пат, при відсутності $ПК = -5,5$ пат.

Розподіл пацієнтів, хворих на ОА, за варіантами поліморфізму гену VDR виявив, що порушення СФСКТ достовірно частіше ($p<0,001$) мали пацієнти з гомозиготним генотипом BB – 33 пацієнта, проти 11 осіб (відповідно, (57,9±6,5)% та (28,2±7,2)%). Водночас пацієнти з гомозиготним генотипом bb, навпаки, достовірно рідше ($p<0,001$) мали порушення СФСКТ: 14 проти 5-ти осіб (відповідно, (35,9±3,7)% та (8,8±3,7)% пацієнтів). Інформативність фактора ризику склала – $I = 1,298$ біт, сила впливу – $\eta = 12,0\%$. Прогностичне значення поліморфізму гену VDR у разі наявності у пацієнта, хворого на ОА, генотипу BB становить – $ПК = +3,1$ пат, генотипу bb – $ПК = -6,1$ пат.

Наступним за інформативністю фактором ризику порушень СФСКТ у хворих на ОА став розподіл пацієнтів за варіантами поліморфізму гену LCT. Виявлено, що порушення СФСКТ достовірно частіше ($p<0,040$) мали пацієнти з гомозиготним генотипом CC – 30 осіб, проти 9-ти пацієнтів (відповідно, (52,6±6,6)% та (23,1±6,7)%). Водночас пацієнти з гомозиготним генотипом TT достовірно рідше ($p<0,040$) мали порушення СФСКТ: 7 пацієнтів проти 2-х осіб (відповідно, (17,9±6,1)% та (3,5±2,4)% пацієнтів). Інформативність фактора склала $I = 1,138$ біт, сила впливу – $\eta = 10,0\%$. Прогностичний коефіцієнт розвитку

порушень СФСКТ у разі наявності у пацієнта, хворого на ОА, генотипу CC становить $ПК = +3,6$ пат, генотипу TT – $ПК = -7,0$ пат.

Також важливим за інформативністю фактором ризику порушень СФСКТ є вік маніфестації ОА. Виявлено, що серед хворих на ОА порушення СФСКТ достовірно частіше ($p<0,036$) мали пацієнти, у яких вік маніфестації захворювання був менше 30-ти років – 23 особи проти 5-ти (відповідно, (40,4±6,5)% та (12,8±5,4)%). $I = 0,918$ біт, $\eta = 7,0\%$. Прогностична значимість у разі наявності у пацієнта віку маніфестації ОА < 30-ти років становить – $ПК = +5,0$ пат.

Аналіз впливу рентгенологічної стадії ОА на порушення СФСКТ показав, що пацієнти з III та IV рентгенологічною стадією достовірно частіше ($p<0,013$) мали схильність до розвитку остеопенічних станів (відповідно, (50,9±6,6)% та (25,6±7,0)%), ніж пацієнти з I та II стадіями (відповідно, (74,4±7,0)% та (49,1±6,6)%). Інформативність фактора склала $I=0,603$ біт; сила впливу – $\eta=5,0\%$. Прогностичне значення фактору ризику порушень СФСКТ у разі наявності у пацієнта III та IV рентгенологічної стадії ОА склав $ПК = +3,0$ пат; за наявності I-шої та II-гої рентгенологічної стадії цей показник склав $ПК = -1,8$ пат.

Водночас, окремі клініко-анамнестичні та генетичні фактори виявилися прогностично незначимими стосовно порушень СФСКТ у хворих на ОА.

Так, проведений аналіз впливу маси тіла на формування остеопенічних станів виявив, що серед хворих на ОА з $ІМТ<25,0$ порушення СФСКТ достовірно ($p<0,122$) мали 14 осіб, не мали – 4 пацієнта (відповідно, (24,6±5,7) та (10,3±4,9)%). Серед хворих на ОА з $ІМТ>30,0$ (за наявності ожиріння) достовірно ($p<0,05$) зареєстровано 22 пацієнта з 39-ти із відсутністю порушень СФСКТ, проти 22-х з 57-ми із наявністю порушень (відповідно, (56,4±7,9) та (38,6±6,4)%).

Пацієнти, що мали надмірну масу тіла (ІМТ 25 ± 30) характеризувались практично однаковою частотою порушень СФСКТ (відповідно, $(33,3 \pm 7,5)$ та $(36,8 \pm 6,4)\%$ пацієнтів, $p > 0,05$). За даними дослідження інформативність цього фактора була відносно низькою ($I = 0,426$), тому констатовано практичну відсутність прогностичної цінності впливу надмірної маси тіла та ожиріння на порушення СФСКТ у хворих на ОА.

Аналіз розподілу пацієнтів за варіантами поліморфізму гену FDPS виявив, що гетерозиготні варіанти АС практично однаково ($p < 0,462$) часто реєструвались у геномі хворих і з та без порушень СФСКТ (відповідно, $(38,6 \pm 6,4)$ та $(46,2 \pm 8,0)\%$). Аналогічні співвідношення отримані і для гомозиготних варіантів поліморфізму по цьому гену (табл. 1). Низька інформативність цього фактора ($I = 0,131$) зумовила відсутність прогностичної цінності стосовно формування порушень СФСКТ у хворих на ОА.

Проведений аналіз впливу фактора обсягу ураження суглобів на порушення СФСКТ показав, що у хворих на ОА як за наявності одностороннього та двобічного ураження суглобів, так і поліостеоартрозу, формування остеопенічних станів реєструвалося з однаковою частотою, як і відсутність порушень (відповідно, $(43,9 \pm 6,6)$ та $(46,2 \pm 8,0)\%$ – при односторонньому ураженні, $(43,9 \pm 6,6)$ та $(35,9 \pm 7,7)\%$ – при двобічному ураженні суглобів, $(12,3 \pm 4,3)$ та $(17,9 \pm 6,1)\%$ – при поліостеоартрозі). Однак, низька інформатив-

ність і цього фактора ($I = 0,085$) також зумовила відсутність прогностичної цінності стосовно формування остеопенічних станів у хворих на ОА.

Аналізуючи вплив рівня плазматичного апеліну і прогностичне значення цього фактора (градації фактора визначені як похідна від середніх значень вмісту по групі хворих на ОА) нами виявлено, що хворі на ОА, у яких рівень плазматичного апеліну був нижче середнього рівня, однаково часто ($p < 0,226$) зареєстровані в групі без порушень СФСКТ та з порушеннями СФСКТ (відповідно, $(61,5 \pm 7,8)\%$ та $(61,4 \pm 6,4)\%$) та, практично з однаковою частотою були представлені в інших градаціях цього фактора. Саме такий розподіл і визначив практичну відсутність прогностичної цінності стосовно формування порушень СФСКТ у хворих на ОА.

Останнім з проаналізованих факторів ризику порушень СФСКТ у хворих на ОА була стадія за порушенням функціонального стану (ПФС). Однак, як у попередньому випадку, у хворих на ОА при різних ПФС-стадіях, порушення СФСКТ реєструвались однаково часто, як і їх відсутність. Слід зазначити найнижчу інформативність, серед усіх проаналізованих факторів, ризику розвитку остеопенічних станів ($I = 0,036$).

Таким чином, по кожному із факторів нами визначені його прогностична цінність (рис. 1), діагностичне значення та сила впливу, що забезпечило виконання персоніфікованої оцінки ризику ОА за комплексом факторів.

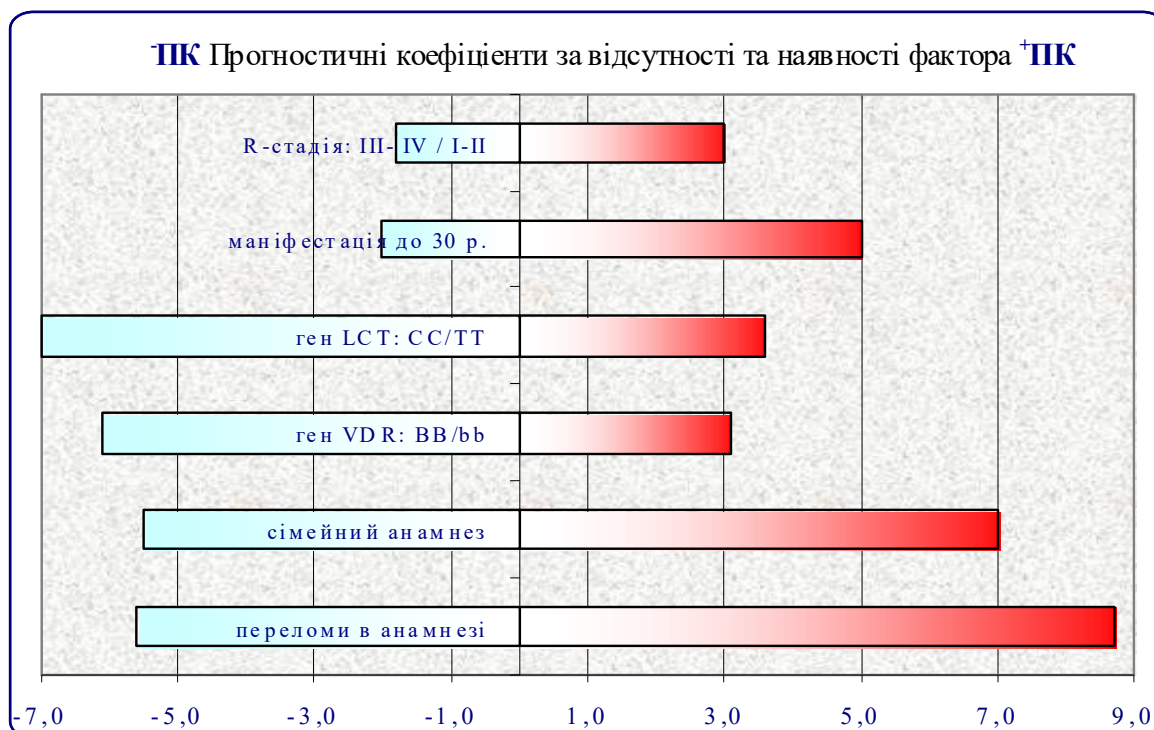


Рис. 1. Прогностичні коефіцієнти окремих клініко-генеалогічних факторів ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз.

Для цього, за даними проведеного порівняльного аналізу факторів, із застосуванням стандартизованої процедури визначення їх прогно-

стичного значення опрацьовано алгоритм прогнозування ризику ОА, який базується на використанні прогностичного значення інформативних

факторів і структурно має вигляд таблиці, що містить індикатори оцінки – прогностичні коефіцієнти (ПК) і шкалу оцінки результату прогнозування.

До алгоритму внесені лише незалежні ознаки прогнозування. У випадках, коли сила кореляційного зв'язку ($\pm r_{xy}$) між факторами була більшою ніж $\pm 0,70$, один із факторів виключався із переліку індикаторів. Застосування опрацьованого табличного алгоритму реалізує прогностичний підхід до оцінки ризику розвитку ОА. Принцип прийняття прогностичного рішення у прогностичному алгоритмі (ПА) зводиться до додавання ПК, за умов послідовного аналізу наведених у табличному алгоритмі індикаторів [12]. Відомо, що ПА не тільки враховує наявні індикатори, але і зводить до мінімуму кількість кроків прогнози-

чної технології за рахунок застосування інформативних критеріїв (табл. 2).

Приклад 1, який демонструє застосування алгоритму: Леонід В., 33 роки. Для прогнозування ризику розвитку порушень СФСКТ у конкретного пацієнта використовуємо дані анамнезу, згідно яких, у Олексія Н. мали місце переломи кісток кінцівки ($ПК_1=+8,7$) та обтяжений наявністю ОА сімейний анамнез (у батька двобічний гонартроз; $ПК_2=+7,0$). Наявність цих двох клініко-анамнестичних факторів, навіть без залучення генетичних досліджень, дозволяє визначити, що Леонід В. має високий ризик формування розвитку порушень СФСКТ на тлі ОА, оскільки $ПС=8,7+7,0>15,0$ (рис. 2).

Стратифікаційні групи (СГ) хворих на остеоартроз з різним рівнем ризику формування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини				
СГ – 1	$ПС_{\min} \leq -15$	СГ- 2	$ПС_{\max} \geq +15$	СГ – 3
мінімальний ризик		невизначений ризик	високий ризик	

Рис. 2. Шкала оцінки індивідуального ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз.

Приклад 2, який демонструє застосування алгоритму: Олександр Т., 35 років. Для прогнозування ризику розвитку порушень СФСКТ у конкретного пацієнта використовуємо дані анамнезу та результати генетичних досліджень, згідно яких, у Олександра Т. мали місце переломи кісток кінцівки ($ПК_1=+8,7$), сімейний анамнез стосовно ОА – не обважчений; $ПК_2=-5,5$, а $ПС=8,7-5,5=+3,2$.

За результатами генетичних досліджень виявлено, що Олександр Т. має поліморфний варіант генотипу BB варіант генотипу по гену VDR ($ПК_3=+3,1$) та CC варіант генотипу по гену LCT ($ПК_4=+3,6$), а клінічна маніфестація ОА у Олександра відбулася у віці до 30 років ($ПК_5=+5,0$) і на момент обстеження цей пацієнт має III рентгенологічну стадію захворювання ($ПК_6=+3,0$). Виходячи із наявних у пацієнта клініко-генеалогічних факторів, підраховуємо прогностичну суму: $ПС = (+8,7) + (-5,5) + (+3,1) + (+3,6) + (+5,0) + (+3,0) = +17,9$. Оскільки досягнуто значення максимальної прогностичної суми ($ПС_{\max}=15,0$), технологію прогнозування закінчено. Висновок: у Олександра Т., який хворіє на ОА, має місце високий ризик порушень СФСКТ (що підтверджено результатами денситометрії: $BMD = 0,857$; T-критерій = $-1,7$; Z-критерій = $-0,8$ – остеопенія).

Верифікацію цього табличного алгоритму виконано серед пацієнтів двох груп (57 з та 39 без порушень СФСКТ) та з'ясовано, що частота помилок першого роду (визначено високий ризик за відсутності патології) склала $\alpha=5,0\%$, а поми-

лок другого роду (визначено низький ризик за наявності патології) $\beta=7,2\%$. Отже, специфічність прогностичного алгоритму становить – $92,8\%$, а його чутливість – $95,0\%$, що дозволяє рекомендувати його у якості етапу скринінгового обстеження хворих на ОА [5].

Висновки

На основі порівняльного клініко-інформаційного аналізу частоти окремих клінічних та генеалогічних факторів серед хворих на ОА з та без порушень СФСКТ (остеопенія, остеопороз) визначені інформативні анамнестичні індикатори та прогностична цінність поліморфних варіантів генотипу по генам VDR, LCT, FDPS. Опрацьовано алгоритм прогнозування ризику ОА, який базується на використанні прогностичного значення інформативних факторів і структурно має вигляд таблиці, що містить індикатори оцінки – ПК, і шкалу оцінки результату прогнозування. Застосування опрацьованого табличного алгоритму реалізує прогностичний підхід до оцінки ризику розвитку ОА.

Перспективи подальших досліджень з цієї проблематики пов'язані з обґрунтуванням напрямків терапевтичної корекції задля зниження ризику порушень СФСКТ у осіб молодого віку з коморбідним перебігом остеоартрозу та ожиріння.

Література

1. Корж Н.А. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? / Н.А. Корж, Н.Н. Яковенчук, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2013. - № 4. - С. 102-110.

2. Насонов Е.Л. Остеопороз и остеоартроз: взаимоисключающие или взаимодополняющие болезни? / Е.Л. Насонов // Consilium medicum. - 2000. - Т. 2, № 6. - С. 248-252.
3. Романов Г.Н. Современные проблемы возраст-ассоциированных заболеваний: остеоартроз и остеопороз / Г.Н. Романов, Э.В. Руденко // Медицинские новости. - 2012. - № 8. - С. 26-29.
4. Pelletier J.-P. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and 108 differences in experimental models / J.-P. Pelletier // Osteoporosis Int. - 2013. - Vol. 24, S. 1. - P. S71.
5. Adachi J.D. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and differences / J.D. Adachi // Osteoporosis Int. - 2013. - Vol. 24, Supp. 1. - P. S73.
6. Cortet B. Assessment of pain in osteoarthritis and osteoporosis: similarities and differences / B. Cortet // Osteoporosis Int. - 2013. - Vol. 24, S. 1. - P. S71.
7. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В. В. Поворознюка, П. Плутовськ. - Донецьк : Заславський О. Ю., 2014. - 262 с.
8. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика і лічення / под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. - X. : Золотые страницы, 2002. - 648 с.
9. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. - Москва : ГЭОТАР-медиа, 2005. - 288 с.
10. Kellgren J.H. Radiological assessment of osteoarthritis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. - 1957. - Vol. 16(4). - P.494-502.
11. Радченко В.А. Костная денситометрия в клинической практике / В.А. Радченко, С.Б. Костерин, Н.В. Дедух, Е.А. Побел // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2015. - № 2. - С. 100-108.
12. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. - Л. : Медицина. - 1990. - 176 с.

Реферат

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-ГЕНЕОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРОЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ

Терешкин К.И.

Ключевые слова: остеоартроз, остеопороз, полиморфизм гена лактазы, полиморфизм гена рецептора витамина D, полиморфизм гена фарнезил-дифосфат синтазы, ожирение, апелин.

На основании сравнительного клинико-информационного анализа (применен однофакторный дисперсионный анализ) частоты отдельных клинических и генеалогических факторов среди больных ОА с и без нарушений СФСКТ (остеопения, остеопороз), определены информативные анамнестические индикаторы и прогностическая ценность полиморфных вариантов генотипа по генам рецептора витамина D (VDR), лактазы (LCT) и фарнезил-дифосфат синтазы (FDPS). На основании показателей и их прогностического значения составлен табличный алгоритм, применение которого возможно как в условиях амбулаторно-поликлинической помощи, так и в случае привлечения генетических методов исследования. Точность прогнозирования с использованием указанного прогностического алгоритма зависит от объема привлеченных информативных индикаторов. Однако учет клинико-анамнестических особенностей больных ОА, а также рентгенологической стадии заболевания у этих пациентов способен обеспечивать необходимый уровень точности прогноза развития нарушений СФСКТ. В алгоритм внесены только независимые признаки прогнозирования. В случаях, когда сила корреляционной связи ($\pm r_{xy}$) между факторами была больше чем $\pm 0,70$, один из факторов исключался из перечня индикаторов. Применение разработанного табличного алгоритма реализует прогностический подход к оценке риска развития остеопенических нарушений у больных ОА.

Summary

PREDICTIVE AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC VALUE OF CLINICAL AND GENEALOGICAL RISK FACTORS IN DISORDERS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE IN YOUNG INDIVIDUALS WITH OSTEOARTHRITIS AND OBESITY
Tereshkin K.I.

Key words: osteoarthritis, osteoporosis, lactase gene polymorphisms, gene polymorphism of D vitamin receptor, gene polymorphism of farnesil diphosphate synthase, obesity, apelin.

On the basis of a comparative clinical-information analysis (by using ANOVA) of the frequency of individual clinical and genealogical factors among patients with OA, with and without impairment of SFCBT (osteopenia, osteoporosis), defined informative anamnestic indicators and predictive value of polymorphic variants of genotype of the genes of the receptor of vitamin D, lactase (LCT) and farnesil diphosphate synthase (FDPS). On the basis of indicators and their predictive value we developed table algorithm, which may be used to provide outpatient care, and in the cases involving genetic methods. The accuracy of prediction by using predictive algorithm depends on the amount of informative indicators available. However, consideration of the clinical and medical history characteristics of patients with OA, as well as radiographic stage of disease in these patients can provide the required level of accuracy in predicting the development SFCBT disorders. The algorithm involves only signs of independent predicting. In cases where the power of correlation ($\pm r_{xy}$) between the factors is more than ± 0.70 , one of the factors is excluded from the list of indicators. Application of this table algorithm implements predictive approach in assessing the risk of osteopenic disorders in patients with OA.

УДК 616.714+616.831]-001:616.831-073.7

Школьник В.М., Фесенко Г.Д.

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОДИНАМІЧНИХ ЗМІН ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Різноманітні типи перебігу травматичної хвороби головного мозку та широкий діапазон віддалених наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ) зумовлює необхідність удосконалення підходів до їх діагностики та лікування. Уточнити особливості нейродинамічних змін головного мозку у пацієнтів в віддаленому періоді ЧМТ в залежності від тяжкості перенесеної травми. Досліджено 100 хворих з віддаленими наслідками ЧМТ, розподілених на три групи в залежності від ступеню тяжкості перенесеної травми. Всім хворим було проведено дослідження спонтанної біоелектричної активності головного мозку з кількісним аналізом основних ритмів та класифікацією типу електроенцефалограми (ЕЕГ) за Жирмунською. Додатково групі з 30 хворих проведено дослідження зорових довголатентних викликаних потенціалів. З підвищенням тяжкості перенесеної травми спостерігаються статистично достовірні зміни розподілу типів ЕЕГ у пацієнтів з віддаленими наслідками ЧМТ. Значно зменшується кількість пацієнтів з організованим α -ритмом та збільшується переважно частка пацієнтів з десинхронним, дезорганізованим та грубо дезорганізованим типами ЕЕГ (III, IV та V типи ЕЕГ за Жирмунською). За амплітудними та частотними показниками основних ритмів ЕЕГ групи пацієнтів з різним ступенем тяжкості ЧМТ в анамнезі достовірно не відрізнялись. При підвищенні тяжкості перенесеної ЧМТ виявлено статистично достовірне збільшення питомої ваги β -ритму та повільно-хвильової активності δ - і θ -діапазонів, зменшення частки α -ритму та збільшення коефіцієнту асиметрії α -ритму. Для пацієнтів в віддаленому періоді ЧМТ характерно подовження латентних періодів проміжних та пізніх компонентів зорових викликаних потенціалів. Для пацієнтів в віддаленому періоді ЧМТ характерні значні зміни спонтанної та викликанної біоелектричної активності головного мозку, частина з яких погіршуються з підвищенням тяжкості перенесеної травми.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, електроенцефалографія, зорові викликані потенціали.

Робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри медико-соціальної експертизи і реабілітації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Розробка критеріїв медико-соціальної експертизи і реабілітаційного потенціалу хворих та інвалідів з наслідками пошкоджень опорно-рухового апарату у поєднанні з соматичною патологією», № державної реєстрації 0112U000541, реєстраційний шифр ІН.01.12.

Вступ

Наслідки черепно-мозкової травми (ЧМТ) представляють собою складну медико-соціальну проблему. Це зумовлено високою розповсюдженістю ЧМТ, щорічним зростанням захворюваності на цю патологію, травмуванням переважно працездатної частини населення та вкрай високою різноманітністю можливих віддалених наслідків [1,5].

Перебіг травматичної хвороби головного мозку може бути досить різним: від повного одужання з регресією всіх проявів, до прогресування з появою нових симптомів. Навіть клінічне покращення в стані пацієнтів, які перенесли ЧМТ, не завжди означає завершення в перебігу патологічних процесів, які були запущені в гострому періоді [3]. Це зумовлює необхідність удосконалення підходів до діагностики та лікування наслідків ЧМТ.

Дослідження електроенцефалограми та викликаних потенціалів має значення для оцінки функціонального стану мозку хворого, оскільки дозволяє виявити як можливу епілептоїдну активність так і загальнономозкові зміни. Динаміка ЕЕГ та зміни викликаних потенціалів у віддаленому посттравматичному періоді привертає увагу дослідників у зв'язку з питаннями відновлення функцій та реабілітації. Адже відомо, що патологічні зміни при аналізі результатів даних дослі-

джень зберігаються довше за клінічні прояви патології, а іноді передують клініці погіршення стану хворого (наприклад епілептичним нападам). Дослідження ЕЕГ та викликаних потенціалів дозволяє виявити динаміку змін стану мозку в різні терміни після травми, показати зміни в зоні вогнищового ураження.

Мета дослідження

Уточнити особливості нейродинамічних змін головного мозку у пацієнтів в віддаленому періоді ЧМТ в залежності від тяжкості перенесеної травми.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено 100 пацієнтів, які проходили лікування в неврологічних відділеннях Дніпропетровської обласної клінічної лікарні та «Науково-дослідницького інституту медико-соціальних проблем інвалідності МОЗУ». Хворі були розподілені на три групи: I група – з легкою ЧМТ в анамнезі, II група – з середньої тяжкості ЧМТ, III група – з тяжкою ЧМТ.

В I групу були включені 32 пацієнти (середній вік $39,78 \pm 8,76$) з них жінок – 4 (12,5%), чоловіків – 28 (87,5%). В II групу були включені 35 пацієнтів (середній вік $39,09 \pm 7,03$), з них жінок – 2 (5,72%), чоловіків – 33 (94,29%). В III групу були включені 33 пацієнти (середній вік $40,15 \pm 10,94$), всі чолові-

ки. Такий гендерний розподіл пов'язаний з більш частим травмуванням чоловіків.

Для аналізу спонтанної біоелектричної активності головного мозку всім хворим було проведено дослідження електроенцефалограми за стандартною методикою (фоновий запис, реакція активації, проби з фотостимуляцією та гіпервентиляцією) та довголатентних зорових викликаних потенціалів (ЗВП) на 20 каналному електроенцефалографі виробництва Medic-XAI (Харків). Для ритмів альфа (α), бета (β), дельта (δ) та тета (θ) діапазонів розраховувались наступні показники: середня амплітуда (мкВ), середня частота ритму (Гц), індекс ритму та коефіцієнт асиметрії. При аналізі використовувалась класифікація типів ЕЕГ за Жирмунською.

Для оцінки характеру реагування нервової системи на зовнішні подразники 30 хворим було проведено дослідження довголатентних ЗВП. Були проаналізовані латентні періоди та амплітудні характеристики основних компонентів ЗВП.

Статистичний аналіз виконано за допомогою програм Statistica 10 та Excel 2007. Кількісні показники, розподіл яких відрізнявся від нормального, представлені у вигляді значень медіани (Me), верхнього (75%) та нижнього (25%) квантилів. Показники, розподіл яких був нормальним, представлені в вигляді середньої (M) та стандартного відхилення (SD).

Результати дослідження та їх обговорення

При визначенні типів ЕЕГ за класифікацією

Е.А. Жирмунської їх розподіл між групами пацієнтів відрізнявся із статистичною достовірністю відмінностей ($p=0,022$).

Кількість пацієнтів з організованим α -типом ЕЕГ (I тип за Жирмунською), що вважається найбільш відповідаючим нормі, значно зменшується з підвищенням тяжкості перенесеної ЧМТ. Він зустрічався в 59,4% випадків серед пацієнтів I групи, в 28,6% в II та в 12,1% випадків в III групі.

В групах пацієнтів з середньої тяжкості та тяжкою ЧМТ в анамнезі збільшувалась частка пацієнтів з десинхронним, дезорганізованим та грубо дезорганізованим типами ЕЕГ (III, IV та V типи ЕЕГ за Жирмунською), в меншій мірі з гіперсинхронним типом (II тип ЕЕГ). Частка хворих в I, II та III групах з десинхронним типом ЕЕГ (III тип ЕЕГ) склала 12,5%, 22,9% та 27,3%, з дезорганізованим типом 12,5%, 25,7% та 30,3%, з грубо дезорганізованим 6,3%, 8,6% та 15,2% відповідно. Частка пацієнтів з гіперсинхронним типом ЕЕГ в досліджуваних групах склала для I групи – 9,4%, для II групи – 14,3% та 15,2% для III групи. Подібні відмінності між групами є свідченням того, що з підвищенням тяжкості перенесеної ЧМТ відзначаються поглиблення порушень спонтанної біоелектричної активності головного мозку в вигляді переважання патологічних типів ЕЕГ (десинхронного, дезорганізованого та грубо дезорганізованого) (рис.).

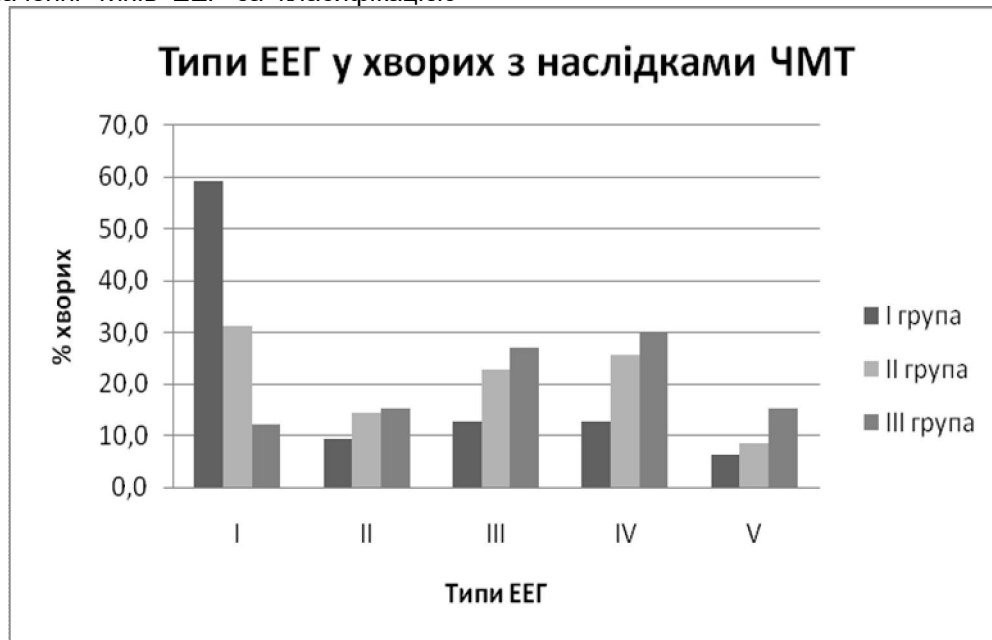


Рис. 1. Розподіл типів ЕЕГ у пацієнтів з наслідками ЧМТ різного ступеню тяжкості.

За амплітудними та частотними показниками основних ритмів ЕЕГ достовірних відмінностей між групами визначено не було.

Інші результати були отримані при аналізі індексів основних ритмів ЕЕГ в досліджуваних групах. З підвищенням ступеню тяжкості перенесеної ЧМТ збільшувались показники індексів β -,

δ - та θ - ритмів, показник індексу α -ритму навпаки збільшувався. Статистично достовірні відмінності були визначені для показників індексів α -, β -, δ - та θ -ритмів між I та III групами, та для θ -ритму між I та II групами. Медіани індексів основних ритмів ЕЕГ представлені на рисунку 2.

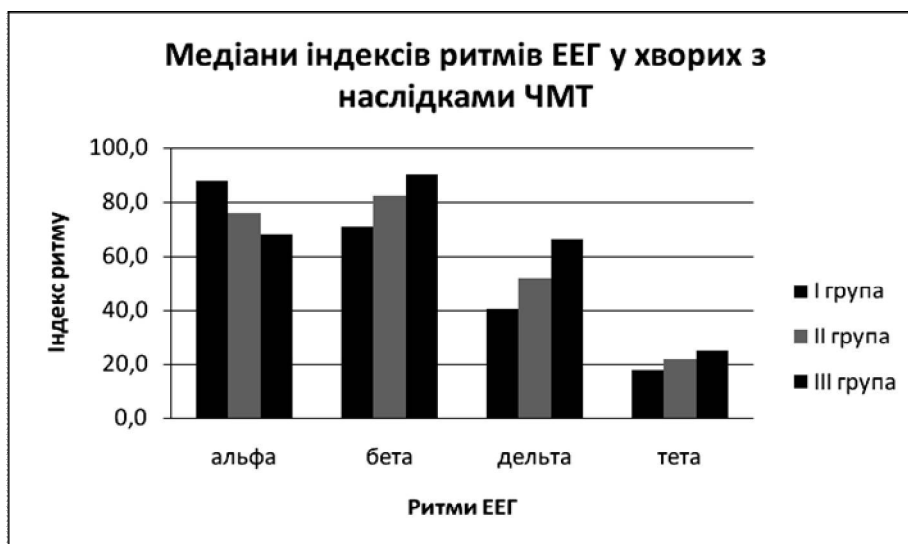


Рис. 2. Показники індексів ритмів ЕЕГ в групах пацієнтів з наслідками ЧМТ різного ступеню тяжкості.

Таким чином питома вага повільно-хвильової активності δ та θ діапазонів збільшується від I до III групи хворих, що свідчить про наявність більш складних нейродинамічних порушень в групах з тяжкою ЧМТ в анамнезі.

При аналізі коефіцієнтів асиметрії виявлено статистично достовірне збільшення даного показника для α -ритму з підвищенням тяжкості ЧМТ ($p < 0,001$). Медіани коефіцієнту асиметрії α -ритму склали 9,0 (25% – 5,5, 75% – 14,0), 11,0 (25% – 8,0, 75% – 19,0) та 18,0 (25% – 11,0, 75% – 27,0) для I, II та III груп відповідно. Відмічалось також збільшення коефіцієнтів асиметрії δ - та θ -ритмів з підвищенням тяжкості ЧМТ, але без достовірності відмінностей між групами. Показники коефіцієнту β -ритму між досліджуваними групами майже не відрізнялись.

Подібні відмінності між досліджуваними групами свідчать про наявність більшого ступеню порушень міжпівкулевих зв'язків в групах з тяжкою ЧМТ в анамнезі.

У переважної більшості хворих відмічались ознаки порушень функціонального стану головного мозку в вигляді слабкої модульованості та нерегулярності α -ритму, порушень зональних відмінностей, зниженого вольтажу, підвищеної кількості повільно-хвильової активності, зниженої реакції активації та вибіркового засвоєння низьких частот при ритмічній фотостимуляції.

При дослідженні взаємозалежностей кількісних показників ЕЕГ та когнітивної дисфункції виявлено, що найбільша кількість статистично достовірних кореляційних зв'язків стосується повільно-хвильової активності та результатів тестування уваги та короточасної пам'яті. В усіх групах відмічається достовірне погіршення показників за тестом Шульте при збільшенні індексів δ - та θ -ритмів, а також зниження об'єму безпосереднього відтворення за тестом Лурія при збільшенні амплітуди θ -ритму. Зростання проявів повільно-хвильової активності ймовірно є проявом тих самих складних посттравматичних

нейрональних порушень, які лежать і в основі формування когнітивної дисфункції.

При дослідженні викликані біоелектричної активності головного мозку методом довголатентних зорових викликаних потенціалів встановлені наступні дані. Середні показники латентних періодів ранніх компонентів ($P1$, $N1$), які є відображенням первинної відповіді зорової кори на афферентний потік по швидких волокнах зорового шляху, знаходяться в межах нормативних значень [4].

Відмічається подовження латентних періодів проміжних компонентів зорових викликаних потенціалів ($P2$, $N2$), що свідчить про порушення відповіді кори на афферентний потік від неспецифічних та асоціативних ядер таламуса, ядер стріарного комплексу і порушення обробки інформації в асоціативних зонах зорової кори та на межі скроневої та тім'яної долей [4,2].

Також встановлено подовження латентних періодів пізніх компонентів зорових викликаних потенціалів ($P3$, $N3$), які відображають первинну когнітивну відповідь кори на афферентний потік від неспецифічних систем лімбіко-ретикулярного комплексу [4,2] (табл.).

Отримані дані свідчать про збереження у пацієнтів в віддаленому періоді ЧМТ рецептивної функції зорової кори та порушення синтетичної та когнітивної фаз обробки мозком інформації [2]. Це найбільш ймовірно є наслідком ушкодження кірково-підкіркових нейрональних зв'язків травматичного ґенезу.

Середні значення амплітудних показників всіх компонентів зорових викликаних потенціалів знаходяться в межах нормативних.

Аналіз взаємозалежностей значень латентних періодів та амплітуд з показниками когнітивних функцій виявив наявність статистично достовірного зниження результатів тестування за шкалою лобної дисфункції при подовженні латентності компоненту $P3$.

Таблиця
Амплітудні характеристики (мкВ) та латентні періоди (мс)
компонентів зорових викликаних потенціалів у хворих з наслідками ЧМТ

Амплітудні показники	M±SD	Показники латентностей	M±SD
П1 латентний період зліва	10,03±3,9	П1Н1 амплітуда зліва	4,07±51,9
Н1 латентний період зліва	36,53±13,8	Н1П2 амплітуда зліва	4,90±2,8
П2 латентний період зліва	110,53±21,8	П2Н2 амплітуда зліва	6,63±2,6
Н2 латентний період зліва	148,53±23,2	Н2П3 амплітуда зліва	12,13±3,9
П3 латентний період зліва	246,13±48,6	П3Н2 амплітуда зліва	6,03±5,9
Н3 латентний період зліва	290,93±47,5	П1Н1 амплітуда справа	4,31±3,3
П1 латентний період справа	22,40±17,3	Н1П2 амплітуда справа	5,60±3,4
Н1 латентний період справа	67,60±24,0	П2Н2 амплітуда справа	7,08±3,2
П2 латентний період справа	105,87±19,2	Н2П3 амплітуда справа	12,60±4,3
Н2 латентний період справа	147,33±25,0	П3Н2 амплітуда справа	6,84±6,5
П3 латентний період справа	242,93±49,3		
Н3 латентний період справа	292,93±51,9		

Висновки

Для пацієнтів в віддаленому періоді ЧМТ характерні значні зміни спонтанної та викликанної біоелектричної активності головного мозку.

Порушення спонтанної біоелектричної активності проявляється переважанням патологічних типів ЕЕГ (десинхронного, дезорганізованого та грубо дезорганізованого), частка яких достовірно збільшується з підвищенням тяжкості перенесеної ЧМТ.

Тяжкість ЧМТ не впливає на частотно-амплітудні характеристики основних ритмів ЕЕГ, але при підвищенні тяжкості перенесеної ЧМТ достовірно збільшуються індекси повільно-хвильової, β -активності та коефіцієнт асиметрії α -активності, зменшується індекс α -активності. Аналогічно збільшуються і коефіцієнти асиметрії δ - та θ -ритмів, але без достовірності відмінностей. Це свідчить про наявність більшого ступеню нейродинамічних порушень, в т.ч. і міжпівкульових зв'язків, в групах з тяжкою ЧМТ в анамнезі.

Зміни викликанної біоелектричної активності у хворих в віддаленому періоді ЧМТ характеризується подовженням латентних періодів проміжних та пізніх компонентів викликаних потенціалів, що свідчить про порушення кіркових

підкіркових нейрональних зв'язків внаслідок перенесеної травми.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи той факт, що виявлені при аналізі ЕЕГ та ЗВП патологічні зміни можуть корелювати з певними клінічними проявами наслідків ЧМТ, такими як, наприклад, показники когнітивних функцій, та дозволяють виявити динаміку змін стану мозку, видається перспективним дослідження значення подібних змін для реабілітаційного прогнозу у цієї категорії пацієнтів.

Література

1. Живолупов С.А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С.В. Коломенцев // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 10. – С. 42-46.
2. Школьник В.М. Параклинические методы исследования в неврологии / В.М. Школьник, А.Н. Бараненко, А.В. Погорелов - Днепропетровск : ДГМА, 2005. – 149 с.
3. Потапов О. О. Травматическая хвороба головного мозку: діагностика, перебіг та прогнозування / О. О. Потапов, О. П. Кмита // Вісник СумДУ. Серія «Медицина». – 2012. – № 2. – С. 59-67.
4. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 488 с.: ил.
5. Хобзей Н.К. Эпидемиология инвалидности вследствие черепно-мозговых травм в Украине / Н.К. Хобзей, Е.Г. Педаченко, В.А. Голик [и др.] // Україна. Здоров'я нації. – 2011. – № 3 (19). – С. 30-34.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Школьник В.М., Фесенко Г.Д.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, электроэнцефалография, зрительные вызванные потенциалы.

Разнообразные типы течения травматической болезни головного мозга и широкий диапазон отдаленных последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) обуславливает необходимость совершенствования подходов к их диагностике и лечению. Цель - уточнить особенности нейродинамических изменений головного мозга у пациентов в отдаленном периоде ЧМТ в зависимости от тяжести перенесенной травмы. Исследовано 100 больных с отдаленными последствиями ЧМТ, распределенных на три группы в зависимости от степени тяжести перенесенной травмы. Всем больным было проведено исследование спонтанной биоэлектрической активности головного мозга с количественным анализом основных ритмов и классификацией типа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) по Жирмунской. Дополнительно группе из 30 больных проведено исследование зрительных длиннотентных вызванных потенциалов. С повышением тяжести перенесенной травмы наблюдаются статистически достоверные изменения распределения типов ЭЭГ у пациентов с отдаленными последствиями ЧМТ. Значительно уменьшается количество пациентов с организованным α -ритмом и увеличивается доля пациентов с десинхронным, дезорганизованным и грубо дезорганизованным типами ЭЭГ (III, IV и V типы ЭЭГ по Жирмунской). По амплитудным и частотным показателям основных ритмов ЭЭГ группы пациентов с различной степенью тяжести ЧМТ в анамнезе достоверно не отличались. При повышении тяжести

перенесенной ЧМТ выявлено статистически достоверное увеличение удельного веса β -ритма и медленно-волновой активности δ - и θ -диапазонов, уменьшение доли α -ритма и увеличение коэффициента асимметрии α -ритма. Для пациентов в отдаленном периоде ЧМТ характерно удлинение латентных периодов промежуточных и поздних компонентов зрительных вызванных потенциалов. Для пациентов в отдаленном периоде ЧМТ характерны значительные изменения спонтанной и вызванной биоэлектрической активности головного мозга, часть из которых ухудшаются с повышением тяжести перенесенной травмы.

Summary

CHARACTERISTICS OF NEURODYNAMIC CHANGES IN BRAIN DEPENDING ON SEVERITY OF TRAUMATIC CRANIOCEREBRAL INJURY
Shkolnyk V. M., Fesenko H. D.

Key words: craniocerebral injury, electroencephalography, visually evoked potentials.

Various types of the courses of traumatic disease of the brain, and a wide range of long-term effects of craniocerebral injury (CCI) determine the necessity to improve approaches to their diagnosis and treatment. *Aim.* To specify neural changes in the brain in patients in long-term period of CCI depending on the severity of the trauma. *Materials and methods.* We examined 100 patients with long-term consequences of CCI and divided them into three groups depending on the severity of trauma. Electroencephalography (EEG) analysis with classification of EEG type according to Zhyrmunsky was performed for all the subjects under the study. In addition, the evaluation of long latency components of the visually evoked potentials was performed in the group of 30 patients. *Results.* Statistically significant changes occur in the distribution of EEG types in the patients with long-term consequences of CCI with an increase in the severity of trauma. The number of patients with the organized α -rhythm was significantly reduced due to the proportional increase in patients with desynchronism, disorganized and severely disorganized types of EEG pattern (III, IV and V types of EEG according to Zhyrmunsky). Amplitude and frequency parameters of the main EEG rhythms between the groups of patients with different severity of CCI in the past history did not differ significantly. We established a statistically significant increase in the proportion of individuals with β -rhythm and slow-wave activity of δ - and θ -ranges, along with a decrease in the proportion of α -rhythm and increased asymmetry of α -rhythm with increasing severity of TBI. EEG is characterized by the elongation of the latency periods of intermediate and late components of visual evoked potentials in patients in the long-term period of CCI. *Conclusion.* Significant changes in spontaneous and evoked bioelectric activity of the brain are specific for patients in the long-term period of CCI, some of which worsen with increasing severity of trauma.

UDC 616.12-073.97:[616.127-02:616.441-008.61:616.12-008.331.1

Shuper V.A., Shuper S.V.

HOLTER ECG MONITORING AND ASSESSMENT OF THE HEART RATE VARIABILITY IN THE DIAGNOSTICS OF THE THYROTOXIC CARDIOMYOPATHY WITH SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

The paper presents the results of study of the diagnostic capabilities of Holter ECG monitoring and assessment of heart rate variability in patients with thyrotoxic cardiomyopathy and secondary arterial hypertension. This study demonstrates the high efficiency of the use of these instrumental methods in diagnosis of structural, metabolic and regulatory disorders of the cardiovascular system in patients with thyrotoxic cardiomyopathy and secondary arterial hypertension. This technique enables to carry out dynamic monitoring of the effectiveness of the therapy and to plan post-hospital rehabilitation.

Key words: thyrotoxic cardiomyopathy, secondary arterial hypertension, Holter ECG monitoring, assessment of heart rate variability

This work is a fragment of the complex research project "characteristics of comorbidity courses of internal diseases, risk factors and mechanisms of mutual aggravation, pharmacotherapy", state registration number 0114U002475.

Introduction

Thyrotoxic cardiomyopathy (thyrotoxic heart - TH) is a very common chronic condition in the group of metabolic and endocrine cardiomyopathies and is considered the one of the challenges of cardiology [nowadays [3, 6, 9]. TH is becoming the leading syndrome of the thyroid hyperfunctional diseases accompanied by the development of arrhythmias, secondary arterial hypertension, heart failure, etc. [4, 5, 12, 16]. It has been established that the TH develops mainly in young working-age

population with thyrotoxicosis, and often does not acquire the full reverse development even in hyperthyroidism compensation. It is usually characterized by chronic, progressive course [11, 13, 15, 17].

Application of non-invasive instrumental methods of diagnoses of cardiac diseases (Holter monitoring (HM) of ECG and assessment of heart rate variability (HRV)) allows us to objectify and specify metabolic, hemodynamic and autonomic disturbances in TH to optimize the treatment of these patients [1, 7, 8]. In addition, the use of these methods in complex diagnoses of the TH and during treat-

ment helps to evaluate the effectiveness of prescribed therapy, to develop objective selection criteria of drug doses, to conduct monitoring of treatment and rehabilitation of patients with TH [10, 14].

The purpose of the study

To evaluate the diagnostic capabilities of Holter monitoring of ECG and assessment of heart rate variability in the diagnosis and dynamic monitoring of the thyrotoxic heart with secondary arterial hypertension.

Materials and methods

The study included 53 patients with clinical presentations of TH and secondary arterial hypertension (38 women and 15 men) aged from 25 to 66 years (mean age was 44.3 ± 5.5 years). The control group consisted of 25 individuals without identified somatic pathology (20 women and 5 men) with the mean aged 41.3 ± 2.6 years.

The diagnosis of TH and secondary arterial hypertension was established after standard clinical and instrumental examinations. We did not include to the study patients with cardiovascular pathology (ischemic heart disease, myocardial infarction, congenital and acquired heart diseases, essential arterial hypertension), diabetes mellitus, obstructive lung disease, and severe kidney and liver disorders.

Holter monitoring of ECG and assessment of HRV were carried out according to the recommendations of experts of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology (1999) [2] on the device "Diacard" AO "Solveig" (Ukraine) at the beginning of in-patient treatment and in 10-14 days after the admission from the hospital. We analyzed the characteristics and source of rhythm, average, maximum and minimum heart rate per day and per hour, the frequency and characteristics of arrhythmias, the level of elevation and depression ST-segment depending on the physical, emotional activity, level of arterial pressure, and use of medication.

The following parameters of HRV were determined: time parameters - SDNN index (ms), RMSSD (ms), and pNN50 (%); spectral parameters - high-frequency component of the spectrum, HF (ms^2), low frequency component of the spectrum - LF (ms^2), and very low frequency component VLF (ms^2). Also we analyzed the LF/HF ratio like an indicator of the balance of sympathetic and parasympathetic autonomic regulation. For determination of the spectral parameters, we used nonparametric method of fast Fourier transformation. We also measured statistical parameters: the amplitude of mode (AM_0 , %) and the Bajevsky index (IB, U).

Results and discussion

Criteria for diagnosis of TH with secondary arterial hypertension included clinical findings, anamnesis, objective and subjective data of the cardiovascular system pathology, level of BP elevation, ECG data (rhythm and conduction disorders, myocardium hy-

pertrophy), Echocardiography data (hyper- or hypodynamic syndrome, hypertrophy of heart walls, dilatation of the heart cavities, mitral valve prolapse) in the presence of hyperfunction of the thyroid gland (confirmed by the elevated levels of T_3 , T_4 or decreased serum concentration of TSH).

During the daily HM of ECG the significant increase in average, minimum and maximum heart rate were revealed in all patients. Absence of significant decrease in heart rate at night was suggested as a manifestation of hyperdynamic syndrome. Different disorders of the heart functions (automatism, excitability and conductivity) were evaluated as a result of the morphological heterogeneity of the myocardium and development of cardiosclerosis, diffuse disorders of repolarization as a consequence of metabolic disturbances in the heart muscle. The level of maximum heart rate in the studied patients was 152.14 ± 3.60 per minute. Ventricular extrasystole was detected in 49% of patients, the number of extrasystoles per day was 25.30 ± 5.65 and does not go beyond a low-grade classes. Atrial extrasystole was detected in 64% of patients, and the number of extrasystoles per day was 104.52 ± 11.61 ; 19% of patients recorded both versions of extrasystoles. Disturbances of repolarisation in HM of ECG was recorded in all patients in form of ST-segment depression and flattened or biphasic T-wave that can be assessed as a significant impairment of myocardial metabolism in patients with TH and secondary arterial hypertension.

Daily analysis of HRV revealed the pronounced increase in sympathetic influence on the cardiac activity regulation (increase of AM_0 (63.45 ± 1.85 %), IB (454.34 ± 25.37 U), the relative increase of the LF and VLF spectral components) and inhibition of the parasympathetic part of autonomic regulation (decrease of RMSSD (14.25 ± 0.56 ms), pNN50% (1.68 ± 0.54 ms), HF spectral component (121.18 ± 10.17 ms^2)) on the basement of decrease of the total HRV (SDNNi decrease to 26.21 ± 1.64 ms) and the total power of spectrum. The detected levels of analyzed parameters were significantly different from those in the control group ($p < 0.05$).

To estimate the relationships between the obtained parameters of HRV, medical history (disease duration), clinical data (heart rate, BP) and laboratory parameters (T_3 , T_4), multivariate correlation analysis was applied. There were revealed moderate and strong positive relationship between the T_3 , T_4 levels and heart rate ($r=0.55$), between the T_3 , T_4 levels and indicators of sympathetic activity (LF, AM_0) ($r=0.52-0.53$), between the heart rate level and indices of sympathetic activity (LF, AM_0) ($r=0.54$). Strong positive correlation between duration of disease and indicators of sympathetic activity (LF, AM_0) ($r=0.55$) was detected together with the strong positive correlation between level of the blood pressure and indices of sympathetic activity (LF, AM_0) ($r=0.67-0.55$). Moderate and strong negative correlation was revealed between the total variability, the parasympathetic activity (SDNNi,

RMSSD, HF) and the T_3 , T_4 levels in the blood ($r = -0,46 - -0,49$), and the level of heart rate ($r = -0,57 - -0,6$), moderate negative correlation between disease duration and spectral index of parasympathetic activity (HF) ($r = -0,45$).

Dynamic monitoring revealed significant positive changes of HRV parameters, but indicators of the total variability and parasympathetic activity (SDNNi and RMSSD, pNN50%, HF) remained significantly below normal. Indicators of sympathetic activity (AMo, IB) became normalized faster and were compared with control level. Spectral data did not reach the level of control during investigation. That was expressed in reduction of the total power of spectrum in comparing with levels of control due to the decrease in the content of its components. However, a relative index of the autonomic regulation balance (LF/HF) became normal (and was even below the level of control). Tendency of HRV parameters normalization depended of the BP level of investigated patients. Thus, analyzing the obtained data, the therapy of TH with secondary arterial hypertension was assessed as adequate and effective, it was recommended to be continued during post-hospital stage of treatment.

References

1. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов - М.: Медицина, 2000. - 212 с.
2. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования [Текст] / Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (American Heart Association Inc.; European Society of Cardiology) // Вестн. аритмол. - 1999. - №11. - С. 53-58.

3. Зимина М. С. Патогенетическое обоснование дополнительных методов медикаментозной коррекции при тиреотоксической кардиомиопатии / М.С. Зимина // Медицина сегодня и завтра. - 2005. - № 2 - С. 68-73.
4. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. — Донецьк : Видавель Заславський О.Ю., 2011. — 224 с.
5. Паньків В.І. Синдром тиреотоксикозу / В.І. Паньків // Международный эндокринологический журнал - 2012. - № 4 (44). - С.16-22.
6. Петунина Н. А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы / Н.А. Петунина // Фарматека. - 2007. - № 3. - С. 51-55.
7. Шпак Л.В. Вариабельность сердечного ритма у больных тиреотоксикозом до и после резекции щитовидной железы / Л.В. Шпак, Ю.А. Волкова // Терапевтический архив. - 2009. - № 3, Т. 81. - С. 58-61.
8. Osman F. Cardiovascular symptoms and cardiac rate and rhythm abnormalities improve with treatment in patients with hyperthyroidism / F. Osman, J.A. Franklyn, R.L. Holder [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 71-81.
9. Clinical Management of Thyroid Disease / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick. — Baltimore, Maryland : John Hopkins University School of Medicine, 2009. — 860 p.
10. Northcote R. J. Continuous 24-hour electrocardiography in thyrotoxicosis before and after treatment / R. J. Northcote, P. MacFarlane, C. M. Kesson [et al.] // Am. Heart J. - 1986. - Vol. 112 (2). - P. 339-344.
11. Dahl P. Thyrotoxic cardiac disease / P. Dahl, S. Danzi, I. Klein // Curr. Heart Fail Rep. - 2008. - Vol. 3. - P. 170-176.
12. Bahn R.S. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists / R.S. Bahn, H.B. Burch, D.S. Cooper [et al.] // Endocrine Practice. - 2011. - Vol. 17, № 3. - P. 456-520.
13. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system / I. Klein, K.N. Ojamaa // Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P. 501-509.
14. Moss D. Heart rate variability and biofeedback / D. Moss // Psychophysiology Today: The Magazine for Mind-Body Medicine. - 2004. - Vol. 1. - P. 4-11.
15. Siu C.W. Thyrotoxic Heart Disease / C.W. Siu, H.F. Tse, C.P. Lau // Journal of Hong Kong College of Cardiology. - 2005. - Vol. 13, № 1. - P. 16-20.
16. Cappola A.R. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults / A.R. Cappola, L.P. Fried, A.M. Arnold [et al.] // JAMA. - 2006. - Vol. 295. - P. 1033-1041.
17. Kravtsov V.V. Thyrotoxic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Toxic Goiter. Changes after Surgery / V.V. Kravtsov, V.O. Shidlovskiy, O.V. Shidlovskiy // Galician medical journal. - 2016. - Vol. 23, № 3. - P. 11-17.

Резюме

ХОЛТЕРІВСЬКЕ МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ ТА ОЦІНКА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ДІАГНОСТИЦІ ТИРЕОТОКСИЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ З ВТОРИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Шупер В.О., Шупер С.В.

Ключові слова: тиреотоксична кардіоміопатія, вторинна артеріальна гіпертензія, Холтерівське моніторування ЕКГ, оцінка варіабельності серцевого ритму.

В роботі представлені результати дослідження діагностичних можливостей Холтерівського моніторування ЕКГ та оцінки варіабельності серцевого ритму у хворих з тиреотоксичною кардіоміопатією і вторинною артеріальною гіпертензією. Проведені дослідження демонструють високу ефективність використання зазначених інструментальних методів дослідження в цілях первинної діагностики структурних, метаболічних та регуляторних порушень стану серцево-судинної системи у хворих із тиреотоксичною кардіоміопатією і вторинною артеріальною гіпертензією, а також для проведення динамічного моніторингу ефективності проведеної терапії та планування постстаціонарного лікування.

Резюме

ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ И ОЦЕНКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ДИАГНОСТИКЕ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ С ВТОРИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Шупер В.А., Шупер С.В.

Ключевые слова: тиреотоксическая кардиомиопатия, вторичная артериальная гипертензия, Холтеровское мониторирование ЭКГ, оценка вариабельности сердечного ритма.

В работе представлены результаты исследования диагностических возможностей Холтеровского мониторирования ЭКГ и оценки вариабельности сердечного ритма у больных с тиреотоксической кардиомиопатией и вторичной артериальной гипертензией. Проведенные исследования демонстрируют высокую эффективность использования указанных инструментальных методов исследования в целях первичной диагностики структурных, метаболических и регуляторных нарушений состояния сердечно-сосудистой системы у больных с тиреотоксической кардиомиопатией и вторичной артериальной гипертензией, а также для проведения динамического мониторинга

ефективності проводимої терапії и планирования постстационарного лечения.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

УДК 577.112.384:612.12:612.35].084.086

Бевзо В.В.

НЕФЕРМЕНТАТИВНА АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА КРОВІ ТА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Відомим підсилювачем смаку, аромату та заміником солі є глутамат натрію. Незважаючи на те, що біля 25% населення Землі є чутливими до глутамату натрію, він залишається широкоживаючою харчовою добавкою. Тому дослідження впливу глутамату натрію на рівень неферментативних антиоксидантів організму за умов тривалого вживання глутамату натрію є актуальним, що і було метою наших досліджень. Встановлено, що тривале введення 3 % розчину глутамату натрію щурів в дозі 30 мг/кг маси тіла протягом 4-х тижнів призводить до вірогідного підвищення вмісту відновленого глутатіону, вітамінів С та Е в гомогенаті печінки. Тоді як вміст церулоплазміну в крові та печінці тварин, що отримували глутамат натрію вірогідно знижується на 28 добу експерименту, що може призвести до зміни антиоксидантного статусу організму при тривалій дії, цієї харчової добавки.

Ключові слова: глутамат натрію, церулоплазмін, відновлений глутатіон, вітамін С, вітамін Е, сироватка крові, печінка, щури.

Робота є фрагментом НДР «Стрес-індуковані морфофункціональні та біохімічні зміни хроноперіодичної та гепаторенальної систем у ссавців», № державної реєстрації 0114U002472.

Вступ

Глутамат є однією з найбільш поширених амінокислот, що зустрічається в природі і є основним компонентом багатьох білків і пептидів більшості тканин. Глутамінова кислота, є глікогенною і заміною амінокислотою для людини і тварин, бере активну участь в енергетичному, білковому, жировому обміні, включається в синтез специфічних метаболітів, зокрема глутатіону і глутаміну [1].

Відомим підсилювачем смаку, аромату та заміником солі є глутамат натрію. Незважаючи на те, що біля 25% населення Землі є чутливими до глутамату натрію, він залишається широкоживаючою харчовою добавкою. При цьому допустимі норми можуть бути значно перевищені, що призводить до таких метаболічних та токсичних ефектів глутамату натрію як окислювальний стрес, гіперглікемічні стани, зміни ліпідного обміну та ожиріння.

Антиоксидантна система організму включає ферментативні та неферментативні антиоксиданти організму елементи якої є більш автономними і складаються, окрім ендогенних, також із екзогенних елементів, що робить цю систему набагато гнучкішою [2]. Тому дослідження впливу глутамату натрію на рівень неферментативних антиоксидантів організму за умов тривалого вживання глутамату натрію є досить актуальним. Це дозволить розширити спектр негативних аспектів впливу цієї харчової добавки на деструк-

тивні процеси в організмі та зробити практичні рекомендації щодо норм вживання даної харчової добавки.

Мета дослідження

Дослідити вплив 28-ми денного введення розчину 3 % розчину глутамату натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла на деякі показники неферментативної антиоксидантної системи сироватки крові та печінки щурів.

Матеріали і методи дослідження

Робота виконана на 90 білих нелінійних щурах масою 120–160 г, яких утримували в умовах віварію з дотриманням нормативів Європейської конвенції про захист тварин, ухвалених І національним конгресом України з біоетики [3]. Тварини були поділені на дві групи: інтактні та дослідні щури, які щодня отримували розчин 3 % водний розчин глутамату натрію по 1 мл в розрахунок 30 мг/кг маси тіла протягом 28 діб. Така доза відповідала 2 г глутамату натрію на середньостатистичну людину. Вибір даної дози обумовлений тим, що за даними літератури 1-2 г глутамату натрію на середньостатистичну людину не виявляє негативного впливу, тоді як 3 г глутамату натрію може бути небезпечним для здоров'я людини [4]. Глутамат натрію в кількості 30 мг розчиняли в 1 мл дистильованої води кімнатної температури. Контрольна група тварин отримувала таку ж кількість дистильованої води без глутамату натрію.

Дослідження показників сироватки крові та гомогенату печінки тварин проводили на 7, 14, 21 та 28 доби експерименту. Декапітацію тварин проводили під легким ефірним наркозом. В тварин відбирали кров та видаляли печінку. Отриманий біологічний матеріал використовували для подальших досліджень.

Для досліджень використовували сироватку крові тварин, яку отримували шляхом центрифугування цільної крові при 1500 об/хв протягом 15 хв. В сироватці крові визначали вміст церулоплазміну за методом Ревіна [5]. 5% гомогенат печінки тварин готували на 50 мМ трис-НСІ-буфері (рН 7,4), після чого центрифугували при 900 g, протягом 15 хв. У постядерному супернатанті визначали вміст відновленого глутатіону за утворенням комплексу відновленого глутатіону з реактивом Елмана. Вітамін С визначали за здатністю відновлювати 2,6-дихлорфеноліндофенол. Вітамін Е – за здатністю хлорного заліза окиснювати токоферол та утворювати забарвлений комплекс з α -

дипіридиллом [5]. Визначення загального білка в гомогенаті печінки тварин проводили за методом Лоурі [6].

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Excel, використовуючи t-критерій Стюдента. Вірогідною вважалась різниця, якщо значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених досліджень показали, що 4-х тижневе введення 3% розчину глутамату натрію в розрахунку 30 мг/кг маси тіла щурів призводило до зниження вмісту церулоплазміну в сироватці крові. Як видно з рис. 1, вміст церулоплазміну в сироватці крові дослідних тварин був практично на одному рівні з контролем протягом 3-х тижнів експерименту. Тоді як після 4-х тижневого введення тваринам глутамату натрію реєстрували вірогідне зниження вмісту церулоплазміну на 18 % порівняно з контролем.

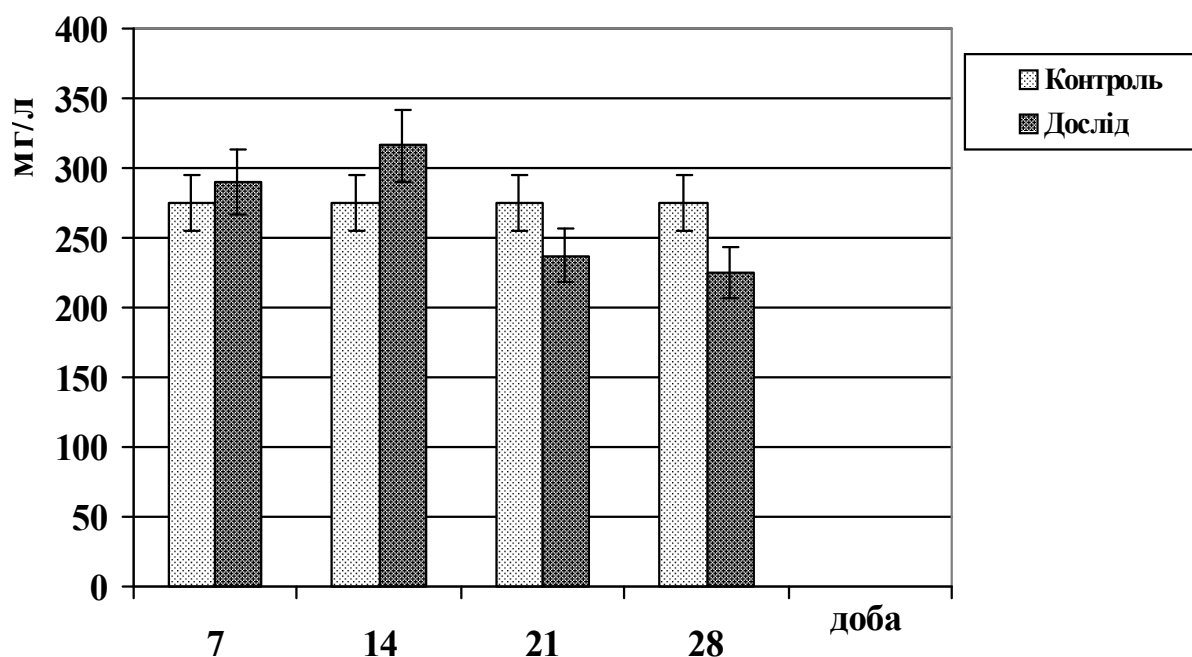


Рис. 1. Вміст церулоплазміну в сироватці крові щурів за умови 28-добового введення глутамату натрію дозі 30 мг/кг маси тіла.

Оскільки печінка є основним місцем синтезу церулоплазміну, то дослідження вмісту церулоплазміну проводили в гомогенаті печінки при тривалому введенні глутамат натрію. Найбільші зміни даного показника в гомогенаті печінки щурів спостерігали на 28 добу експерименту.

Так, відносно контрольної групи тварин, рівень церулоплазміну знижувався на 20 % (рис. 2). Встановлені зміни вмісту церулоплазміну в

сироватці крові та гомогенату печінки тварин після чотирьохтижневого введення глутамату натрію можуть свідчити про зрушення в системі антиоксидантного захисту, насамперед, про гальмування процесу перетворення двовалентного заліза до трьохвалентного, що сприятиме накопиченню Fe^{2+} , в результаті чого буде активуватися пероксидне окиснення ліпідів.

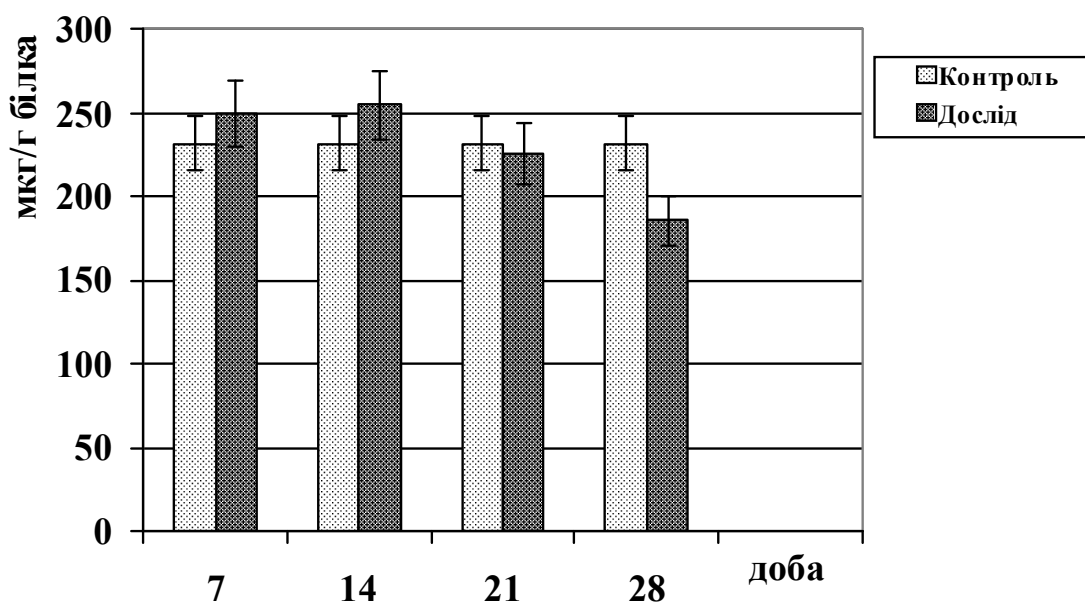


Рис. 2. Вміст церулоплазміну в гомогенаті печінки щурів за умови 28-добового введення глютамату натрію дозі 30 мг/кг маси тіла.

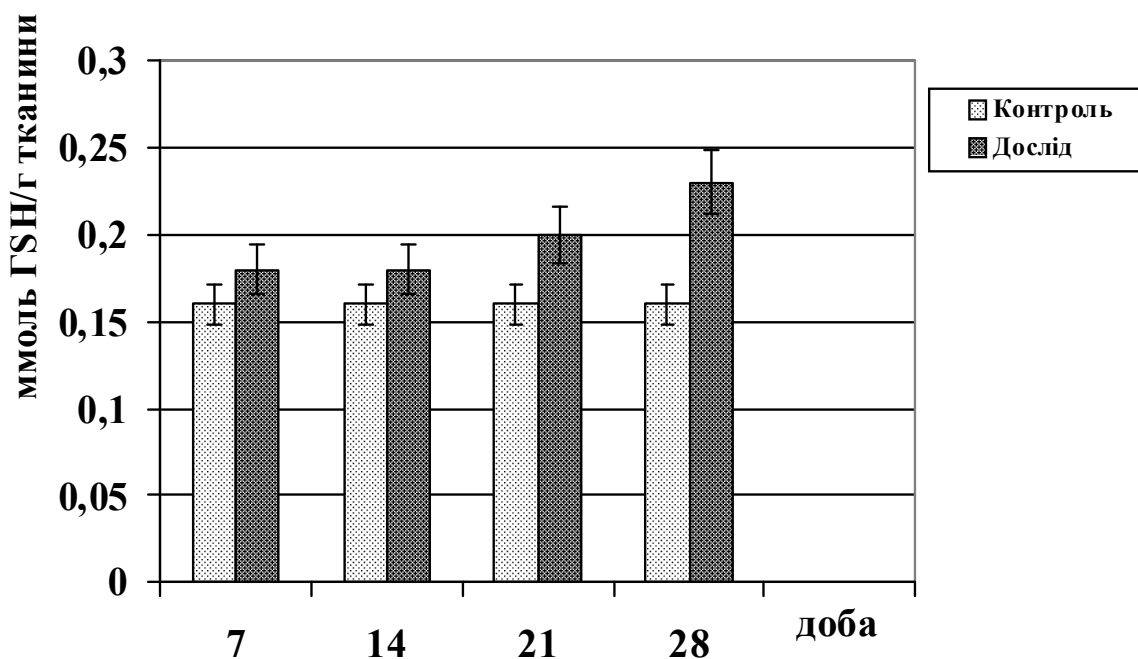


Рис. 3. Вміст відновленого глютатіону в гомогенаті печінки щурів за умови 28-ми добового введення глютамату натрію дозі 30 мг/кг маси тіла.

Відомо [7], що неферментативна антиоксидантна система організму забезпечує підтримання гомеостазу і провідна роль належить, насамперед, відновленому глютатіону, вітамінам С та Е. Як видно з рис. 3, вміст відновленого глютатіону в гомогенаті печінки дослідних тварин знаходився практично на одному рівні з контролем протягом 2-х тижневого експерименту.

Вірогідне зростання рівня відновленого глю-

татіону у гомогенаті печінки дослідних тварин порівняно з контролем відмічали на 21 та 28 доби експерименту на 28 та 42 % відповідно.

Зростання рівня відновленого глютатіону в печінці щурів за умови додаткового введення глютамату натрію є цілком закономірним, адже це головний орган де синтезується майже 90 % відновленого глютатіону із L-глютамінової кислоти.

При дослідженні рівня відновленої форми вітаміну С у гомогенаті печінки щурів після чотирьохтижневого введення глютамату натрію, фіксували збільшення його концентрації починаючи з 7-ї доби експерименту, що становило 156 мг/мг білка. Максимальне зростання рівня досліджуваного показника реєстрували на 21 та 28 доби експерименту, в порівнянні з контрольною групою у 1,4 і 1,5 рази відповідно (рис. 4).

Крім того, у ході експерименту було показано

вірогідне збільшення концентрації вітаміну Е в гомогенаті печінки щурів на 14, 21 та 28 доби після перорального введення тваринам глютамату натрію на 20 %, 35 % та 60 % відповідно у порівнянні з контролем (рис. 5).

Вітамін С і вітамін Е є синергістами. В нашому експерименті рівень вітаміну Е є вищим ніж вітаміну С, це, можливо, пов'язане з тим, що радикал вітаміну Е взаємодіє з аскорбіновою кислотою і тим самим відновлюється швидше.

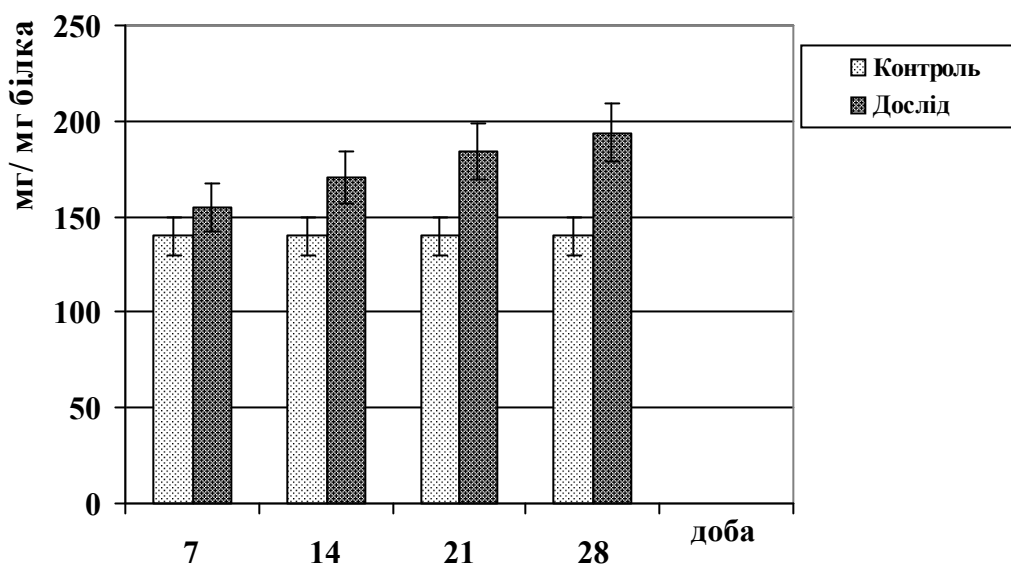


Рис. 4. Вміст відновленої форми вітаміну С в гомогенаті печінки щурів за умови 28-ми добового введення глютамату натрію дозі 30 мг/кг маси тіла.

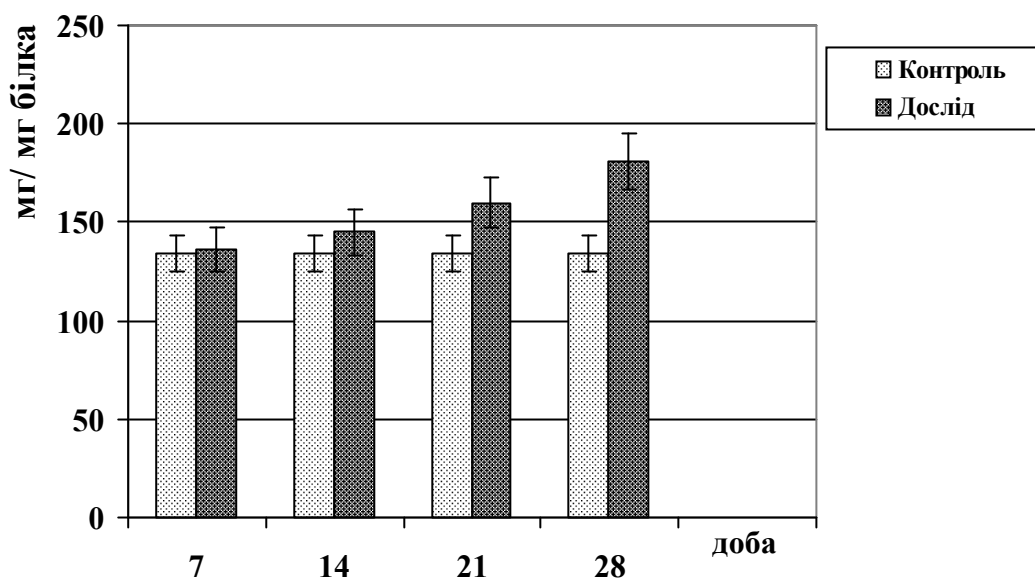


Рис. 5. Вміст α -токоферолу в гомогенаті печінки щурів за умови 28-добового введення глютамату натрію дозі 30 мг/кг маси тіла.

Отже, з отриманих результатів слідує, що в захисті тканин від окислювального пошкодження першочергове значення мають системи низькомолекулярних антиоксидантів з високим відновним потенціалом, такі як відновлений глутатіон, вітамін С і вітамін Е, рівень яких в гомогенаті печінки залишається високим протягом експерименту. Тоді як вміст церулоплазміну в крові та печінці тварин знижується після чотирьохтижневого введення 3% розчину глутамату натрію, що може призвести до зміни антиоксидантного статусу організму при тривалій дії, цієї харчової добавки. Такі зміни можна розглядати як адаптивну реакцію організму тварин на тривале вживання харчової добавки – глутамату натрію.

Висновки

1. Встановлено, що тривале введення 3 % розчину глутамату натрію щурам в дозі 30 мг/кг маси тіла протягом 4-х тижнів призводить до вірогідного підвищення в гомогенаті печінки вмісту відновленого глутатіону, вітамінів С та Е на 42, 50 і 60 % відповідно порівняно з контролем.

2. Вміст церулоплазміну в крові та печінці тварин знижується після чотирьохтижневого введення глутамату натрію на 18% і 20% відпо-

відно порівняно з контрольною групою щурів.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується дослідити стан прооксидантно-антиоксидантної системи крові та печінки щурів за умови тривалого введення глутамату натрію.

Література

1. Ivanov A. Opposing role of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in regulation of the extracellular signal-regulated kinases activity in cultured rat hippocampal neurons / A. Ivanov, C. Pellegrino, S. Rama, I. Dumalska // J. Physiol. – 2006. – Vol. 572, № 3. – P. 789–798.
2. Салига Н.О. Активність глутатіонові системи антиоксидантного захисту в щурів за дії L-глутамінової кислоти / Н.О. Салига // Український біохімічний журнал. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 40–47.
3. Мальцев А.И. Этическая оценка методик проведения исследований / В.И. Мальцев, Д.Ю. Белоусов // Ежедневная аптека. – 2001. – № 4. – С. 35
4. Курбат М.Н. L-Глутамат: современный взгляд на известную аминокислоту / М.Н. Курбат // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26, № 3. – С. 202–207.
5. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: справочное пособие / А.М. Горячковский. – Одесса : Экология, 2005. – С. 407–408.
6. Lowry O.H. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosenbrough, A.L. Farr // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 123, № 1. – P. 265–273.
7. Харченко В. В. Природні біоантиоксиданти та печінка / В. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 6. – С. 79–85.

Реферат

НЕФЕРМЕНТАТИВНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ

Бевзо В.В.

Ключевые слова: глутамат натрия, церулоплазмин, восстановленный глутатион, витамин С, витамин Е, сыворотка крови, печень, крысы.

Известным усилителем вкуса, аромата и заменителем соли является глутамат натрия. Несмотря на то, что около 25% населения Земли чувствительны к глутамату натрия, он остается широкоупотребляемой пищевой добавкой. Поэтому исследование влияния глутамата натрия на уровень неферментативных антиоксидантов организма в условиях длительного употребления глутамата натрия является актуальным, что и было целью наших исследований. Установлено, что длительное введение 3% раствора глутамата натрия крысам в дозе 30 мг/кг массы тела в течение 4-х недель приводит к достоверному повышению содержания восстановленного глутатиона, витамина С и витамина Е в гомогенате печени. Тогда как содержание церулоплазмينا в крови и печени животных, получавших глутамат натрия, достоверно снижается на 28 сутки эксперимента, что может привести к изменению антиоксидантного статуса организма при длительном воздействии этой пищевой добавки.

Summary

NON-ENZYMATIC ANTIOXIDANT SYSTEM OF BLOOD AND LIVER IN RATS UNDER PROLONGED CONSUMPTION OF SODIUM GLUTAMATE

Bevzo V.V.

Key words: sodium glutamate, ceruloplasmin, reduced glutathione, C vitamin, E vitamin, blood serum, liver, rat.

Sodium glutamate is known as flavour and aroma enhancer as well as salt substitute. Despite the fact that about 25% of the population is sensitive to sodium glutamate, it is still remaining to be one of the most widely used food additive. The purpose of the work presented was to study of the effect of sodium glutamate produced on the level of non-enzymatic antioxidants in the body under long-term consumption of monosodium glutamate. It has been found out the long-term consumption of 3% sodium glutamate by rats at a dose of 30 mg / kg body weight for 4 weeks resulted in a significant increase in the content of reduced glutathione, C vitamin and E vitamin E in the liver homogenate. While the content of ceruloplasmin in the blood and liver of animals given sodium glutamate, significantly decreased on the 28th day of the experiment. This suggests the long-term consumption of this food additive may lead to a change in the antioxidant status of the organism.

УДК 616.316-001-092.9:547.271

Богданов О.В., Костенко В.О.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ВПЛИВ ІНГІБІТОРА ЯДЕРНОЇ ТРАНСЛОКАЦІЇ ТРАНСКРИПЦІЙНОГО ФАКТОРА κB НА ОКИСНИЙ МЕТАБОЛІЗМ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ

У експерименті на 30 білих щурах досліджено вплив інгібітора активації NF- κB – JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл) бензол-1,2-діаміну) – на стан окисного (NO-синтазного) шляху метаболізму L-аргініну, рівень продукції супероксидного аніон-радикала, стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного (АО) захисту в м'яких тканинах пародонта за умов поєднаної токсичної дії нітрату та фториду натрію. Виявлено, що введення JSH-23 за умов експерименту зменшує в м'яких тканинах пародонта сумарну активність NO-синтази, збільшує активність орнітиндекарбоксилази, знижує у них продукцію супероксидного аніон-радикала НАДФН- і НАДН-залежними електронно-транспортними ланцюгами, а також НАДФН-оксидазою лейкоцитів, обмежує активність ПОЛ, підвищує АО потенціал.

Ключові слова: нітрати, фториди, ядерний фактор κB , NO-синтаза, супероксидний аніон-радикал, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, пародонт.

Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941).

До цього часу нез'ясованими залишаються питання поєднаної дії нітратів і фторидів, у тому числі на тканини пародонта. З одного боку, біологічні ефекти продуктів біотрансформації нітратів – нітрит-йонів, оксиду азоту (NO) – подібні до таких при дії фторидів: пригнічення анаеробного гліколізу, цитохромів, ферментів антиоксидантного (АО) захисту, збільшення утворення активних форм кисню та азоту, активація транскрипційного ядерного фактора κB (NF- κB), що дозволяє сподіватися на можливість певної синергічної дії наведених сполук. Але існують істотні відмінності у реалізації ефектів фторидів та неорганічних нітросполук [4, 10].

Показано, що процеси вільнорадикального та гіпоксичного некробіозу у тканинах пародонта при хронічній інтоксикації нітратом натрію у значній мірі пов'язані з функціональною активністю індукцибельної NO-синтази (iNOS) [6]. Нещодавно показано роль NF- κB в експресії генів iNOS, тому активність цієї ізоформи знижується при пригніченні транскрипції мРНК iNOS або порушенні ядерної транслокації NF- κB [15, 16].

Відома здатність фторидів активувати конститутивні та індукцибельну NOS [11], пригнічувати альтернативний щодо NOS – аргіназний (неокисний) шлях метаболізму L-аргініну [1].

Таким чином, значне погіршення екологічної ситуації, можливість поєднаної дії на організм людини нітратів і фторидів, відсутність даних щодо механізмів розвитку за цих умов метаболічних і функціональних змін у тканинах пародонта, можливість NF- κB -залежного порушення механізму авторегуляції концентрації NO та утворення токсичних активних форм кисню та азоту (АФК / АФА), зумовлює актуальність експериментального дослідження у цьому напрямку.

Метою роботи було вивчення впливу інгібітора активації NF- κB – JSH-23 – на стан окисного (NO-синтазного) шляху метаболізму L-аргініну,

рівень продукції супероксидного аніон-радикала, стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), АО захисту в м'яких тканинах пародонта щурів за умов поєднаної токсичної дії нітрату та фториду натрію.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на 30 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 поєднаного введення нітрату натрію (200 мг/кг маси тіла) та фториду натрію (10 мг/кг маси тіла) протягом 30 діб, у третій – протягом періоду 30-денної поєднаної дії нітрату та фториду натрію тваринам внутрішньоочередово вводили інгібітор ядерної транслокації NF- κB JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл) бензол-1,2-діамін, "Santa Cruz Biotechnology", ФРН) у дозі 1 мг/кг 2 рази на тиждень [14]. Евтаназію тварин виконували методом дислокації шийних хребців під ефірним наркозом.

Активність NOS визначали за різницею концентрації нітрит-йонів (NO^-) до та після інкубації гомогенату м'яких тканин пародонта у середовищі, що містить L-аргінін та НАДФН. Концен-

трацію NO^- визначали шляхом утворення діазосполук у реакції з сульфаніловою кислотою, а потім проводили реакцію з α -нафтилетилендіаміном [12]. Вміст пероксинітрит-йонів проводили з використанням реакції з йодидом калію в буферизованому середовищі при рН=7,0 спектрофотометрично за поглинанням на довжині хвилі 355 нм [9].

Загальну аргіназу активність визначали в гомогенаті м'яких тканин пародонта спектрофотометрично за приростом концентрації L-орнітину з використанням нінгідринового реактиву [7]. Активність орнітиндекарбоксилази визна-

чали за зниженням вмісту орнітину в інкубаційному середовищі методом Chinard у модифікації В.А. Храмова [8].

Утворення супероксидного аніон-радикала (САР) у гомогенаті тканин пародонта оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з індукторами у вигляді НАДН, НАДФН і бактеріальними ліпополісахаридами (пірогенал) [3].

Рівень ПОЛ у тканинах оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними сполуками забарвленого триметінового комплексу [2]. Активність АО системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю каталази [2]. Отримані дані обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

Показники	Серії дослідів		
	Інтактні тварини	Поєднане введення нітрату та фториду натрію	
		Контроль	+ JSH-23
NOS, — мкмоль NO ² /г·хв.	4.59±0.09	7.31±0.28*	4.50±0.16 **
Вміст NO ² , мкмоль/г	0.08±0.01	0.13±0.01*	0.10±0.01
Пероксинітрит, мкмоль/г	0.95±0.04	1.31±0.10*	1.01±0.11
Аргіназа, мкмоль/г·білка	1.70±0.23	0.62±0.17 *	1.54±0.40
Орнітиндекарбоксилаза, нмоль/г·хв.	225.4±14.4	132.5±23.7 *	241.9±14.1 **
Продукція САР, нмоль/г·с			
НАДФН-залежний ЕТЛ	20.11±1.02	38.22±1.21*	27.13±1.12 */**
НАДН-залежний ЕТЛ	22.52±1.01	38.99±1.01*	24.75±0.78 **
НАДФН-оксидаза лейкоцитів	1.08±0.16	1.98±0.07*	1.44±0.12 **
Концентрація ТБК-реактантів до інкубації	18.89±3.49	45.87±2.10*	21.73±3.30 **
після інкубації	36.35±2.75	76.15±1.06*	37.93±1.82 **
приріст	17.45±1.74	30.29±2.74*	16.20±4.94 **
Каталаза, мкат/г	0.28±0.02	0.15±0.02*	0.20±0.05

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з даними інтактних щурів; ** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними другої серії.

Отримані результати узгоджуються з тим фактом, що за участю NF-κB відбувається експресія гену iNOS [15].

Концентрація нітрит-йонів і пероксинітриту за умов бінарної інтоксикації нітратом і фторидом натрію суттєво не відрізняється від даних першої та другої серій.

Застосування JSH-23 за умов експерименту збільшує активність орнітиндекарбоксилази – до 241,9±14,1 нмоль/г·хв. (на 82,6%, $p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії, проте суттєво не впливає на активність аргінази.

Введення щурам JSH-23 за умов відтворення поєднаної 30-денної інтоксикації нітратом і фторидом натрію зменшує у м'яких тканинах пародонта вироблення супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними ЕТЛ (мікросомальним і NOS) – до 27,13±1,12 нмоль/г·с (на 29,0%, $p < 0,001$), НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ – до 24,75±0,78 нмоль/г·с (на 36,5%, $p < 0,001$), НАДФН-оксидазою лейкоцитів – до 1,44±0,12 нмоль/г·с (на 27,3%, $p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії.

NF-κB-опосередковане вироблення у ткани-

Результати дослідження та їх обговорення

Введення щурам JSH-23 за умов відтворення поєднаної 30-денної інтоксикації нітратом і фторидом натрію суттєво позначається на показниках системи NO у м'яких тканинах пародонта (див. табл.). Так, сумарна активність NOS знижується – відповідно до 4,50±0,16 мкмоль NO² /г·хв., тобто на 38,4% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії.

Таблиця

Вплив інгібітора ядерної транслокації NF-κB на окисний метаболізм у тканинах пародонта за умов поєднаного надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=30$)

нах пародонта АФК / АФА за умов бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію дає підстави для активації ПОЛ.

Введення JSH-23 за умов експерименту зменшує у м'яких тканинах пародонта концентрацію ТБК-активних сполук до та після 1,5-годинної інкубації гомогенату у залізоаскорбатному буферному розчині – відповідно до 21,73±3,30 мкмоль/кг (на 52,6%, $p < 0,001$) та 37,93±1,82 (на 50,2%, $p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії.

Застосування JSH-23 за наведених умов супроводжується зниженням приросту концентрації ТБК-активних речовин за час інкубації – до 16,20±4,94 мкмоль/кг (на 46,5%, $p < 0,05$) у порівнянні з даними другої серії, що вказує на суттєве підвищення АО потенціалу в м'яких тканинах пародонта. Проте введення JSH-23 істотно не впливає на активність каталази у м'яких тканинах пародонта у порівнянні з даними другої серії.

JSH-23, як відомо, порушує транслокацію NF-κB у ядро [14], де останній впливає на транскрипцію багатьох генів, експресія яких викликає

швидко індукцію прозапальних чинників – цитокінів (інтерлейкіни-1 β , -2, -6, -8, -12, фактор некрозу пухлини- α) та інших молекул: iNOS, циклооксигенази-2, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину, білків комплементу, білків-контролерів клітинного циклу і апоптозу (p53, циклін D1, c-IAP1, c-IAP2, FasL, Bcl-2, TRAF-1, TRAF-2 тощо) [13].

Таким чином, введення білим щурам інгібітора активації NF- κ B JSH-23 при моделюванні бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію зменшує в м'яких тканинах пародонта сумарну активність NOS, збільшує активність орнітиндекарбоксилази, знижує у них продукцію супероксидного аніон-радикала НАДФН- і НАДН-залежними електронно-транспортними ланцюгами, а також НАДФН-оксидазою лейкоцитів, обмежує активність пероксидного окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний потенціал.

Література

1. Геворкян М.Л. Строение активного центра печеночной аргиназы млекопитающих. II. Субстраты и ингибиторы / М.Л. Геворкян, М.А. Давтян // Биолог. 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.Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
3. Костенко В.О. Продукція супероксидного аніон-радикала та оксиду азоту у тканині нирок після хірургічного втручання / В.О. Костенко, О.І. Цебржинський // Фізіол. журн. – 2000. – Т.46, №5. – С.56-62.
4. Костенко В.О. Роль слинних залоз у механізмах ауторегуляції рівня оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушень / В.О. Костенко, А.М. Єлінська, Л.І. Ляшенко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 10-14.

5. Стасюк О. А. Роль ізоформ NO-синтази у механізмах порушень вільнорадикальних процесів у слинних залозах щурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію / О.А. Стасюк, В. О. Костенко // Світ медицини та біології. – 2012. – № 4. – С. 101-104.
6. 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 // Пробл. екол. та мед. – 2012. – Т. 16, № 3-4. – С. 48-51.
7. Храмов В.А. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сычороточной аргиназы / В.А. Храмов, Г.Г. Листопад // Лабораторное дело. – 1973. – № 10. – С. 591-592.
8. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В.А. Храмов // Клини. лабор. диагн. – 1997. – №4. – С. 14-15.
9. Шрайбман Г.Н. Спектрофотометрические методики определения пероксинитрита и нитрита / Г.Н. Шрайбман, Е.П. Дягилева, А.В. Скибина // Вестн. КемГУ. – 2011. – №1. – С. 200-206.
10. Agalakova N.I. Molecular mechanisms of cytotoxicity and apoptosis induced by inorganic fluoride / N.I. Agalakova, G.P. Gusev. – ISRN Cell Biology. – 2012. – V. 2012. – Art. 403835, 16 pages.
11. Chirumari K. Dose-dependent effects of fluoride on neurochemical milieu in the hippocampus and neocortex of rat brain / K. Chirumari, P.K. Reddy // Fluoride. – 2007. – V. 40, №2. – P. 101-110.
12. Hevel J.M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / J.M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – V. 266, № 34. – P. 22789-22791.
13. Jimi E. NF- κ B signaling pathways and the future perspectives of bone disease therapy using selective inhibitors of NF- κ B / Jimi E., Fukushima H. // Clin. Calcium. – 2016. – V.26, №2. – P. 298-304.
14. Kumar A. JSH-23 targets nuclear factor-kappa B and reverses various deficits in experimental diabetic neuropathy: effect on neuroinflammation and antioxidant defence / A. Kumar, G. Negi, S.S. Sharma // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – V. 13, № 8. – P.750-758.
15. Rahman A. Blocking NF- κ B: an inflammatory issue / A. Rahman, F. Fazal // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2011. – V. 8, № 6. – P. 497-503.
16. Singh A.K. High oxidative stress adversely affects NF κ B mediated induction of inducible nitric oxide synthase in human neutrophils: Implications in chronic myeloid leukemia / Singh A.K., Awasthi D., Dubey M. [et al.] // Nitric Oxide. – 2016. – V.58. – P. 28-41.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА ЯДЕРНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА κ B НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА КРЫС В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ИЗБЫТОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ НИТРАТА И ФТОРИДА НАТРИЯ

Богданов А.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: нитраты, фториды, ядерный фактор κ B, NO-синтаза, супероксидный анион-радикал, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система, пародонт.

В эксперименте на 30 белых крысах исследовано влияние ингибитора активации NF- κ B - JSH-23 (4-метил-N-(3-фенилпропил) бензол-1,2-диамина) – на состояние окислительного (NO-синтазного) пути метаболизма L-аргинина, уровень продукции супероксидного анион-радикала, состояние пероксидного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной (АО) защиты в мягких тканях пародонта в условиях сочетанного токсического действия нитрата и фторида натрия. Выявлено, что введение JSH-23 в условиях эксперимента уменьшает в мягких тканях пародонта суммарную активность NO-синтазы, увеличивает активность орнитиндекарбоксилазы, снижает в них продукцию супероксидного анион-радикала НАДФН- и НАДН-зависимыми электронно-транспортными цепями, а также НАДФН-оксидазой лейкоцитов, ограничивает активность ПОЛ, повышает АО потенциал.

Summary

EFFECT OF INHIBITOR OF NUCLEAR TRANSLOCATION OF TRANSCRIPTION FACTOR κ B ON OXIDATIVE METABOLISM IN PERIODONTAL TISSUES OF RATS UNDER EXCESSIVE COMBINED SODIUM NITRATE AND FLUORIDE INTAKE

Bogdanov A.V., Kostenko V.A.

Key words: nitrates, fluorides, nuclear factor κ B, NO-synthase, superoxide anion radical, lipid peroxidation, antioxidant system, periodontium.

This study was aimed to study the effects of NF- κ B activation inhibitor - JSH-23 (4-methyl-N-(3-phenylpropyl) benzene-1,2-diamine) on oxidative (NO-synthase) pathway of L-arginine metabolism, the level of superoxide anion radical production, lipid peroxidation (LPO) and antioxidant (AO) protection in the soft tissues of periodontium under excessive combined sodium nitrate and fluoride intake. The study was carried out 30 white rats. It has been found out the administration of JSH-23 in experimental conditions decreases the total activity of NO-synthase, increases ornithine decarboxylase activity, reduces superoxide anion radical production by NADPH- and NADH-dependent electron transport chains and leukocyte NADPH oxidase, limits LPO activity, enhances AO potential in the soft tissues of periodontium.

УДК 611.813.9.018.8:611.1

Боягина О.Д., Костиленко Ю.П.

ГЕМАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МИЕЛОАРХИТЕКТониКИ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

В настоящее время остается неизвестным вопрос о структуре процессов между кровью и миелинизированными нервными волокнами белого вещества головного мозга. Данное исследование направлено на выяснение этого вопроса применительно к мозолистому телу. Материалом служили плоские пластинки (толщиной 2 мм) из предварительно фиксированных в 10% растворе нейтрального формалина тотальных препаратов мозолистого тела мужчин и женщин в возрасте от 36 до 60 лет. Данные пластинки были разделены на две группы, одну из которых подвергали импрегнации в 1% растворе четырехоксида осмия, с последующей пластинацией в эпоксидной смоле. После полной полимеризации из полученных блоков были изготовлены тонкие полированные шлифы и серийные полутонкие срезы, красителем для которых служил 1% раствор метиленового синего на 1% растворе буры. Установлено, что местом расположения кровеносных микрососудов в мозолистом теле являются тонкие межфасцикулярные соединительнотканые (интерстициальные) прослойки, которые разделяют между собой фасцикулярные порции миелинизированных нервных волокон. В тесной окружности данных микрососудов (прекапиллярных артериол и истинных капилляров) по всему их протяжению располагаются (на некотором расстоянии друг от друга) глиальные клетки, которые по всем цитологическим признакам относятся к фибриллярным астроцитам, формирующим вокруг них так называемые периваскулярные лимитирующие глиальные оболочки.

Ключевые слова: мозолистое тело, миелоархитектоника, гематоэнцефалический барьер.

Данная работа является фрагментом НИР кафедры анатомии человека ХНМУ «Морфологические особенности органов и систем тела человека на этапах онтогенеза», № государственной регистрации 0114U004149.

Немаловажной проблемой неврологии является концепция о гематоэнцефалическом барьере, как о частном понятии общебиологического представления о гематоцеллюлярных барьерах, под которыми понимаются разграничительные, избирательно проницаемые, комплексы тканевых микроструктур, расположенных между кровью обменных микрососудов и рабочими клетками соответствующего органа. В конкретном приложении гематоэнцефалический барьер относится к серому веществу (коре) большого мозга, где он исключает доступ к нервным клеткам чужеродных и вредных веществ, являясь также препятствием для некоторых лекарственных препаратов при внутривенном их введении, тогда как они легко преодолевают гематоцеллюлярные барьеры других органов [7]. Что же касается белого вещества головного мозга (в частности мозолистого тела), то в настоящее время остается неизвестным вопрос о структуре опосредующих процессов между кровью и миелинизированными нервными волокнами. Во всяком случае нет никаких оснований считать, что структурная организация данных обменных процессов соответствует концепции о гематоэнцефалическом барьере. Но это вовсе не значит, что в белом веществе мозга отсутствует какой-то определенный тип гематоцеллюлярного барьера. Возникает вопрос, отличается ли он в принципиальном отношении от такового других органов?

Данное исследование направлено на выяснение этого вопроса применительно к мозолистому телу, которое является главным объектом наших научных интересов.

Объект и методы исследования

Исходным материалом служили иссеченные плоские пластинки (толщиной 2 мм) из предварительно фиксированных в 10% растворе нейтрального формалина тотальных препаратов мозолистого тела мужчин и женщин в возрасте от 36 до 60 лет. Получение этих препаратов было обеспечено благодаря договору между Харьковским национальным медицинским университетом и Харьковским областным бюро судебно-медицинской экспертизы.

Полученные таким образом тонкие пластинки, стандартизированной толщины, мозолистого тела были разделены на две группы, одну из которых подвергали импрегнации в 1% растворе четырехоксида осмия, как это принято в трансмиссионной электронной микроскопии. Другими словами, мы получали отдельно неосмированные и осмированные тканевые образцы мозолистого тела, которые затем подвергали пластинации в эпоксидной смоле, с той лишь разницей, что для первых использовали ее технический аналог в виде эпоксидного клея «Химконтакт-Эпокси», а для осмированных — эпон-812 [3].

После полной полимеризации из полученных блоков изготовлены тонкие полированные шлифы и серийные полутонкие срезы, красителем для которых служил 1% раствор метиленового синего на 1% растворе буры.

Изучение препаратов и микросъемка осуществлены с помощью светового микроскопа «Конус», оснащенного цифровой фотоприставкой.

Результаты исследования и их обсуждение

В целях получения общего плана строения мозолистого тела мы представим его в виде пластинки уплотненного белого вещества, расположенной между двумя отсеками цереброспинальной жидкости (субарахноидальной и жидкостью боковых желудочков). С обеих этих сторон (сверху и снизу) его собственное вещество отделено от данных жидкостных сред двумя лимитирующими глиальными оболочками: сверху его покрывает наружная, известная в литературе под названием серого покрытия, а снизу – внутренняя. Барьерными структурами первой оболочки являются фибриллярные астроциты, тогда как второй – эпендимальные клетки [4,5,7].

Это положение необходимо дополнить тем, что, как известно, кровеносные сосуды, имеющие непосредственное отношение к трофике мозолистого тела, содержатся в строме сосудистой оболочки, которая тесно связана с его наружной лимитирующей глиальной оболочкой [4,7]. Именно данная сеть кровеносных сосудов мягкой оболочки является источником образования ветвей, проникающих в мозолистое тело. На месте их погружения в наружную лимитирующую оболочку находятся многочисленные соединительнотканно-глиальные воронки или муфты, которые образуют вокруг ветвящихся в толще мозолистого тела кровеносных микрососудов периваскулярные пространства, являющиеся зонами нашего первоочередного интереса.

Установлено, что местом расположения кровеносных микрососудов в мозолистом теле являются тонкие межфасцикулярные соединительнотканые (интерстициальные) прослойки, которые разделяют между собой фасцикулярные (пучковые) порции миелинизированных нервных волокон [1]. При этом результаты наших исследований визуально подтверждают, что в тесной окружности данных микрососудов (прекапиллярных артериол и истинных капилляров), по всему их протяжению, располагаются (на некотором расстоянии друг от друга) глиальные клетки, которые по всем цитологическим признакам относятся к фибриллярным астроцитам, формирующим вокруг них так называемые [4] периваскулярные лимитирующие глиальные оболочки. Известно, что данные периваскулярные астроциты являются в результате прорастания по ходу кровеносных сосудов родственных им клеток со стороны наружной лимитирующей глиальной оболочки мозолистого тела.

Согласно данным литературы, периваскулярные глиальные оболочки формируют сплошные непрерывные футляры вокруг соответствующих кровеносных микрососудов, полностью исключаящих прямой контакт между сосудистой стенкой и нервными волокнами [8]. С такой точки зрения данный периваскулярный тканевой микрокомплекс принципиально не отличается от гематоэнцефалического барьера, за исключени-

ем того, что в первом варианте главными элементами являются фибриллярные астроциты, а во втором – плазматические. Поэтому нам понадобится краткая справка о том, в чем заключается различие между этими двумя видами макроглиальных клеток. Для этого достаточно напомнить, что в цитоплазме фибриллярных астроцитов (особенно в их отростках) содержится обилие фибриллярных структур (отчего они и получили свое название), которые, как известно, относятся к цитоскелетным образованиям, придающим этим клеткам устойчивые механические свойства, но не способствующим обменным селективным процессам между кровью и рабочими элементами, что присуще для плазматических астроцитов в составе гематоэнцефалического барьера.

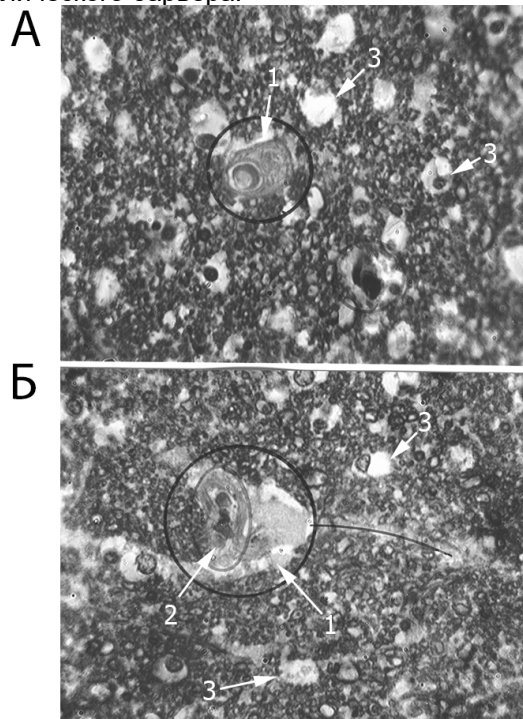


Рис. 1. Микроструктура фасцикулярных порций мозолистого тела взрослых мужчины (А) и женщины (Б). Полутонкие срезы осмированной ткани. Окраска метиленовым синим. $\times 100$ (иммерсия).

1 – межфасцикулярные прослойки интерстиция (красной и черной окружностями очерчены места нахождения кровеносных микрососудов, с прилежащими к ним телами фибриллярных астроцитов); 2 – артериола; 3 – интерфасцикулярные олигодендроциты среди миелинизированных нервных волокон разной толщины.

Но эти соображения, имея отвлеченный смысл, сами по себе не могут считаться достаточно убедительным доказательством без наличия дополнительных неопровержимых морфологических фактов. Такие факты нами установлены в процессе тщательного изучения серийных полутонких срезов осмированной ткани мозолистого тела. Оказывается, что фибриллярные периваскулярные астроциты не образуют вокруг микрососудов капиллярного типа

сплошных оболочек, ибо их тела (перикарионы фибриллярных астроцитов) располагаются по протяжению сосуда на некотором расстоянии друг от друга таким образом, что их связывают между собой только отходящие от них, касательно к сосудистой стенке, тонкие отростки. В общем виде это напоминает своеобразную астроцитарную оплетку, тесно примыкающую к стенке обменного микрососуда. Этим объясняется тот факт, что только в отдельных случаях на гистологических срезах можно встретить характерную картину тесного взаимоотношения между кровеносным микрососудом и охватывающим его телом фибриллярного астроцита (рис. 1). Во всех остальных случаях около сосудистой стенки удастся с трудом различить фрагменты астроцитарных отростков.

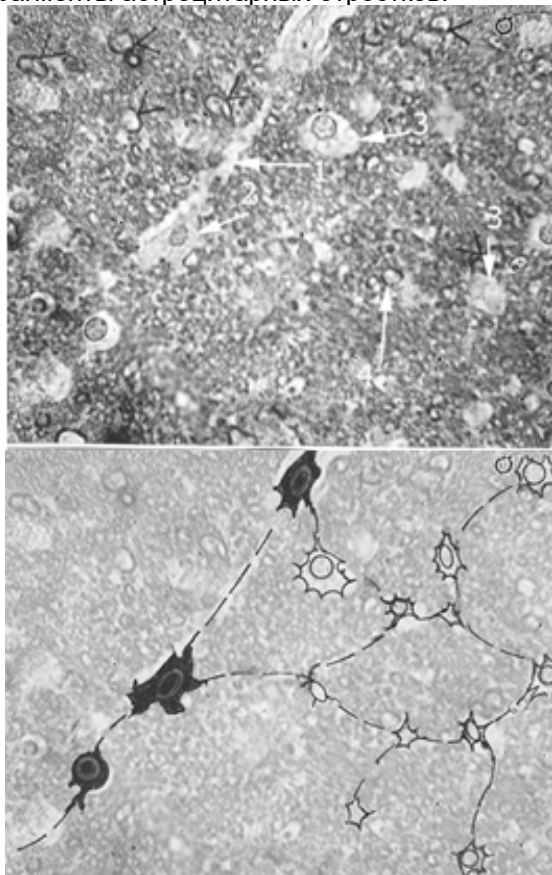


Рис. 2. Микроструктура фасцикулярных порционных мозолистого тела взрослой женщины. Неокрашенный полутоновый срез осмированной ткани. Объектив 100х (иммерсия). Внизу приложена неоконтрастированная микрофотография, использованная в качестве интерпретации топологических отношений между фибриллярными астроцитами, интерфасцикулярными олигодендроцитами и нервными волокнами.

1 – межфасцикулярные прослойки интерстиция; 2 – фибриллярные астроциты; 3 – интерфасцикулярные олигодендроциты; 4 – миелинизированные нервные волокна различной толщины (стрелками обозначены некоторые толстые нервные волокна).

Но кроме данных периваскулярных отростков тела фибриллярных астроцитов отдают в радиальной от себя ориентации ряд других, боковых, отростков, которые проникают в отдельные ин-

терстициальные щели между субфасцикулярными порциями миелинизированных нервных волокон, где они контактируют с клетками более многочисленной популяции макроглии – интерфасцикулярными олигодендроцитами; согласно данным литературы в мозолистом теле их в четыре раза больше, чем фибриллярных астроцитов [7]. Примечательно, если последние находятся только вокруг кровеносных микрососудов, то интерфасцикулярные олигодендроциты равномерно, в кластерном порядке, рассредоточены в особых ячейках среди отдельных минимальных совокупностей миелинизированных нервных волокон, которые мы называем сотовыми порциями мозолистого тела (рис. 2).

Очевидно, что функциональное предназначение этих двух типов глиальных клеток в коммуникационной системе мозолистого тела различно. Если интерфасцикулярные олигодендроциты отвечают за постоянное обновление миелиновых оболочек нервных волокон, то роль фибриллярных астроцитов заключается в обеспечении структурного постоянства микроциркуляторных процессов между кровеносными микрососудами и олигодендроцитами, благодаря чему становится возможной деятельность последних в процессе синтеза миелина. Промежуточным звеном в этих обменных процессах между кровью и олигодендроцитами является интерстициальное пространство, которое в мозолистом теле на микроскопическом уровне организации представляет собой распростертую во все стороны от обменного микрососуда щелевую сеть, ячейки которой замыкаются вокруг внутрифасцикулярных сотовых порционных нервных волокон. Следует отметить важную деталь: непосредственно среди последних какие-либо кровеносные микрососуды отсутствуют, что исключает полностью прямую васкуляризацию миелинизированных нервных волокон. По нашему мнению, трофические процессы последних сводятся к постоянному обновлению только их миелиновых оболочек, тогда как изолированные ими отростки нервных клеток (нейриты) функционально поддерживаются за счет так называемого аксонного (лонгитудинального) транспорта, берущего начало от тел (перикарионов) нервных клеток коры большого мозга, трофика которых обеспечивается посредством гематоэнцефалического барьера, о наличии которого в белом веществе, то есть среди миелинизированных нервных волокон, говорить не приходится. В мозолистом теле между последними и обменными микрососудами находится, как было сказано выше, довольно простертая интерстициальная щелевая сеть, структурное постоянство которой, по нашему мнению, поддерживается за счет стромальных свойств фибриллярных астроцитов, с той, показательной тому, ориентацией, что их тела тесно примыкают к сосудистой стенке, формируя вокруг нее подобие оболочки, а отростки, направленные в

разные стороны, внедряются в интерстициальные щели фасцикулярных порционных, где вступают в контакт с отростками олигодендроцитов.

Если описанная выше картина структурной упорядоченности обменных процессов между кровью и миелинизированными нервными волокнами мозолистого тела полностью расходуется с концепцией о гематоэнцефалическом барьере, то, может быть, в литературе имеется пример ее сходства с организацией гематоцеллюлярных барьеров в других органах? Оказывается, что такой пример (правда, единственный в этом роде) нам известен. Речь идет о статье Ю.П. Костиленко и соавт. [2] под названием «Значение адвентициальных фибробластов в структурных отношениях между сосудисто-нервными комплексами и ацинусами слюнных желез». В ней приводятся данные, согласно которым в слюнных железах их концевые отделы (ацинусы) разделены между собой тонкими интерстициальными прослойками, среди которых выделяются узловые зоны, являющиеся местом расположения кровеносных капилляров, которые сопровождаются тонкими пучками немиелинизированных нервных волокон. Примечательной особенностью данного микрососудисто-нервного пучка является то, что несколько снаружи от него находятся периваскулярные (адвентициальные) фибробласты с отходящими от них отростками ламеллярной формы. При этом одни из них, охватывая снаружи микрососудисто-нервный пучок, образуют для него подобие оболочки, тогда как другие проникают в узкие интерстициальные щели, разделяющие, как правило, два смежных ацинуса.

Понятно, что эти периваскулярные (адвентициальные) фибробласты мы уподобляем фибриллярным (периваскулярным) астроцитам, хотя они, как известно, имеют различное происхождение: первые являются производными мезенхимы, а вторые – нейроэктодермы. Но функциональное предопределение клеток нередко зависит не от источника их дифференцировки, а от того места, которое они занимают в структурно-функциональной системе того или иного органа. В цитологии такое свойство называется клеточной компетенцией [6].

Но в приводимом нами примере слюнных желез данный периваскулярный комплекс включает и нервные проводники, которые оказывают регуляторное влияние на интенсивность кровотока по соответствующим микрососудам в зависимости от секреторной активности ацинарных glanduloцитов. Естественно, возникает вопрос: располагают ли такой же иннервацией кровеносные микрососуды мозолистого тела? К сожалению, в литературе на этот счет отсутствуют

какие-либо сведения, а те методы, которые мы использовали в своих исследованиях, не дают возможности это установить.

Выводы

Проводя параллель между структурной организацией микрососудисто-тканевых отношений слюнных желез и мозолистого тела, мы должны отметить, что подобие между ними показательно только в периваскулярной зоне, тогда как в остальной части они разительно отличаются, ибо в железах их представляют ацинусы, состоящие из секреторных glanduloцитов, а в мозолистом теле – сотовые порционные, состоящие из интерфасцикулярных олигодендроцитов и минимальных совокупностей миелинизированных нервных волокон. Но если на это посмотреть с более общей принципиальной точки зрения, то мы увидим между ними и нечто общее, в том смысле, что как ацинарные glanduloциты, так и интерфасцикулярные олигодендроциты наделены секреторными свойствами с той разницей, что первые продуцируют органические вещества слюнной жидкости, а вторые – миелин для оболочек нервных волокон.

Перспективы дальнейших исследований

Мы думаем, что наш принципиальный подход к поиску структурной универсальности в организации гематоцеллюлярных отношений в разных функциональных системах организма может оказаться плодотворным при изучении их в норме и при патологии, ибо, например, нарушение в системе комиссуральных проводящих путей головного мозга, по нашему мнению, касается в первую очередь данных узловых звеньев.

Литература

1. Боягина О.Д. Современные представления о мозолистом теле как о спайке нового плаща / О.Д. Боягина // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, Вип. 3 (51), Ч. 2. – С. 293-299.
2. Костиленко Ю.П. Значение адвентициальных фибробластов в структурных отношениях между сосудисто-нервными микрокомплексами и ацинусами слюнных желез / Ю.П. Костиленко, Е.А. Девяткин, Е.Б. Тумакова // Вісник морфології. – 1996. – Т.1. – С. 15-17.
3. Костиленко Ю.П. Метод изготовления гистологических препаратов, равноценных полутонким срезам большой обзорной поверхности, для многоцелевых морфологических исследований / Ю.П. Костиленко, И.В. Бойко, И.И. Старченко // Морфология. – 2007. – №5. – С. 94-96.
4. Немечек С. Введение в нейробиологию / Немечек С. – Прага : Авиценум, 1978. – С. 396-399.
5. Питерс А. Ультраструктура нервной системы / А. Питерс, С. Палей, Г. Уэбстер. – Москва : Мир, 1972. – С. 90-112.
6. Хэм А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак. – Москва : Мир, 1983. – Т. 1. – С. 242-248.
7. Хэм А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак. – Москва : Мир, 1983. – Т. 3. – С. 200-215.
8. Ego H. Microsurgical anatomy of perforating branches of anterior communicating artery / H. Ego, H. N'Da, L. Viart [et al.] // Morphologie. – 2015. – Vol. 99, № 324. – P. 6-13.

Реферат

ГЕМАТОЦЕЛЮЛЯРНА ОРГАНІЗАЦІЯ МІЕЛОАРХІТЕКТОНІКИ МОЗОЛИСТОГО ТІЛА ЛЮДИНИ

Боягіна О.Д., Костиленко Ю.П.

Ключові слова: мозолисте тіло, міелоархітектоніка, гематоенцефалічний бар'єр.

В даний час залишається невідомим питання про структуру процесів між кров'ю та мієлінізованими нервовими волокнами білої речовини головного мозку. Дане дослідження спрямоване на з'ясування цього питання стосовно мозолистого тіла. Матеріалом служили плоскі пластинки (товщиною 2 мм) попередньо фіксованих у 10% розчині нейтрального формаліну тотальних препаратів мозолистого тіла чоловіків і жінок у віці від 36 до 60 років. Дані пластинки були розділені на дві групи, одну з яких піддавали імпрегнації в 1% розчині чотирьохокису осмію, з подальшою пластинацією в епоксидній смолі. Після повної полімеризації з отриманих блоків були виготовлені тонкі поліровані шліфи та серійні напівтонкі зрізи, барвником для яких служив 1% розчин метиленового синього на 1% розчині бури. Встановлено, що місцем розташування кровоносних мікросудин у мозолистому тілі є тонкі міжфасцикулярні сполучнотканинні (інтерстиціальні) прошарки, які ділять між собою фасцикулярні порції мієлінізованих нервових волокон. У тісному колі даних мікросудин (прекапілярних артеріол і справжніх капілярів) по всій їх довжині розташовуються (на деякій відстані один від одного) гліальні клітини, які за всіма цитологічними ознаками відносяться до фібрилярних астроцитів, що формують навколо них так звані периваскулярні лімітуючі гліальні оболонки.

Summary

HEMATOCELLULAR ORGANIZATION OF HUMAN CORPUS CALLOSUM

Boiagina O.D., Kostilenko Yu.P.

Key words: corpus callosum, myeloarchitectonics, blood-brain barrier.

Nowadays the questions on the interrelation of the processes between blood and myelinated nerve fibres of the white matter of the brain remain unclear. This study aims to clarify this issue in relation to the corpus callosum. Flat plates (2 mm thick) made from pre-fixed in 10% neutral formalin whole mounts of the corpus callosum taken from 5 men and 5 women aged 36 – 60 years were used in the study. These plates were divided into two groups. One of the groups was subjected to the impregnation in 1% osmium tetroxide solution, and then the plates were plastinated in the epoxy resin. After complete polymerization the blocks obtained were used to make serial semi thin sections. To dye these sections we used 1% solution of methylene blue per 1% borax solution. It was found out that the blood microvessels in the corpus callosum are located in thin interfascicular interstitial (connective tissue) interlayers, which divide the fascicular portions of myelinated nerve fibres. Closely around these micro vessels (true precapillary arterioles and capillaries) throughout all their entire length glial cells are arranged (spaced apart). According to all cytological characteristics they all belong to the fibrillary astrocytes forming around them so-called limiting perivascular glial membranes.

УДК612.1:616-073.432.19

Гаврелюк С.В., Левенец С. В.

ВЛИЯНИЕ СИМПАТИКОТОНИИ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Старобельск

Кабинет ультразвуковой диагностики, г. Славянск

В работе рассматриваются актуальные вопросы изучения механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к воздействию иммобилизационного стресса на фоне симпатикотонии с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС. Исследования выполнены на трех сопоставимых группах стодневных крыс, которые обследовались методом ультразвукового сканирования на протяжении десятидневного срока воздействия иммобилизационного стресса на фоне симпатикотонии. В результате проведенного эксперимента было установлено, что хронический иммобилизационный стресс в организме здоровых стодневных лабораторных крыс приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосуда по эксцентрическому типу, потере сосудистой стенкой упруго-эластических свойств и способности к компенсации патологических изменений. В то время как сопровождение хронического иммобилизационного стресса симпатикотонией с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС сохраняло нормальный диаметр брюшной аорты, структуру КИМ и компенсаторные способности стенки сосуда. Однако, повышалась чувствительность эндотелия к ацетилхолину и развивались нарушения гемодинамики.

Ключевые слова: симпатикотония, дисфункция эндотелия, брюшная аорта, параметры гемодинамики.

Данная работа является фрагментом общей темы кафедры анатомии, физиологии человека и животных Луганского национального университета имени Тараса Шевченко «Механизмы адаптации организма при влиянии эндогенных и экзогенных факторов среды» под номером государственной регистрации темы 019800026641.

Еще в середине 20-го века Г. Ф. Ланг сформулировал нейрогенную теорию патогенеза артериальной гипертензии, согласно которой снижение тормозных влияний центральной нервной системы на симпатическую нервную систему (СНС) и нарушение синтеза и обмена норадреналина приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса [1].

За последние два десятилетия понимание процессов, обеспечивающих реактивность сосудов, существенным образом расширилось, что связано с выявлением роли эндотелия сосудов в регуляции сосудистого тонуса и адаптивных реакциях сердечно-сосудистой системы [2].

Согласно современным представлениям, СНС и эндотелиальные клетки находятся в функциональном антагонизме, поддерживая тонус кровеносных сосудов в рабочем состоянии [3]. При этом СНС играет центральную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, а эндотелий играет ключевую роль в местной регуляции периферического сосудистого тонуса и структуры стенки сосудов [4]. Активность СНС обратно пропорциональна функции эндотелия, увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), по сравнению с парасимпатическим, уменьшает вазодилатацию в состоянии покоя и при стимуляции сосудорасширяющими медиаторами [4,5].

Имеются исследования, демонстрирующие связь между повышенной симпатической активностью и жесткостью сосудистой стенки, которая не зависит от возраста, массы тела, частоты сердечных сокращений, частоты пульса и артериального давления [6]. Другие данные свидетельствуют о большей значимости низкой ак-

тивности парасимпатического отдела ВНС в повышении жесткости артерий или дисбаланса между симпатическими или парасимпатическими влияниями [7,8].

Кроме того, было высказано предположение, что через механизм автономной нейропатии, вызванной симпатической гиперактивностью, атерогенезу может способствовать хронический стресс [9].

Однако, до сих пор мало исследований, посвященных непосредственно изучению взаимосвязи между симпатической нервной системой и сосудистой функцией в условиях адаптации к стрессу.

Целью исследования

Оценка изменения ультразвуковых характеристик гемодинамики и функции эндотелия брюшной аорты на модели длительной симпатикотонии при хроническом стрессе.

Объект и методы исследования

Данное исследование было проведено у 30 стодневных самцов лабораторных крыс линии Вистар массой 180–200 г.

В качестве модели была выбрана симпатикотония с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС, что достигалось введением α - и β -адреномиметика адреналина тартрата, действие которого совпадает с эффектом возбуждения симпатических нервных волокон.

Как метод стрессорного воздействия был выбран иммобилизационный стресс, поскольку он является наиболее часто используемой в научных исследованиях моделью эмоционального

стресса, а также в реальных условиях (в виде гиподинамии) – одним из важных стрессорных факторов, приводящих к ускоренному старению организма [10]. Имобилизационный стресс моделировали, помещая крыс в специальную пластиковую камеру-пенал, ограничивающую их движения в течение четырех часов при комнатной температуре окружающего воздуха.

Животные содержались в обычных условиях вивария на стандартном рационе по 10 особей в клетке при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище.

Животные были разделены на 3 группы по 10 в каждой: I группа – контрольная – животные, которым ежедневно подкожно вводили 0,3 мл 0,9 % раствора NaCl, II группа – животные, которых подвергали имобилизационному стрессу и III группа – животные, которым ежедневно подкожно вводили адреналина тартрат из расчета 0,05 мг·кг⁻¹ и подвергали имобилизационному стрессу. Длительность эксперимента составила 10 дней. Животных на 10-е сутки выводили из эксперимента путем декапитации в состоянии наркоза (калпосол из расчета 16 мг·кг⁻¹ массы животного внутрибрюшинно).

Перед началом и на 10-й день эксперимента проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшного отдела аорты, используя стационарный сканер «Харіо» (Toshiba, Япония) с широкополосным линейным датчиком с рабочей апертурой 40 мм и частотой 5-12 МГц [11]. В В-режиме проводили количественную оценку внутрипросветного диаметра сосуда (D), толщины комплекса интима-медиа (КИМ), эндотелий-зависимую (ЭЗД) и эндотелийнезависимую (ЭНЗД) дилатацию. В режиме импульсно-волновой доплерографии (PW-режим) осуществляли исследование количественных характеристик кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), индекс резистентности (RI) и систолодиастолическое отношение (S/D). Среднюю скорость кровотока (V_m) рассчитывали по формуле:

$$V_m = \frac{V_{ps} + 2V_{ed}}{3} \text{ см} \cdot \text{с}^{-1},$$

где V_{ps} – пиковая систолическую скорость кровотока, V_{ed} – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока.

Изменения диаметра сосуда оценивали в процентном отношении к исходной величине. Коэффициент дилатации (KD) брюшной аорты вычислялся по формуле:

$$KD = \frac{(D_1 - D_0)}{D_0} \times 100\%$$

где D₁ – диаметр брюшной аорты после введения медиатора дилатации, D₀ – исходный диаметр брюшной аорты.

ЭЗД и ЭНЗД оценивали как изменение диа-

метра брюшной аорты после болюсного введения в бедренную вену медиаторов дилатации, соответственно: ацетилхолина хлорида (из расчета 40 мг·кг⁻¹ массы животного) и нитроглицерина (из расчета 2 мг·кг⁻¹ массы животного).

Все манипуляции в ходе содержания и постановки эксперимента проводили в соответствии с биоэтическими принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 2005), «Общих этических принципах экспериментов на животных», принятых V Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью лицензионного компьютерного пакета программ Microsoft Excel 2007 и лицензионной программы GraphPad InStat (США). Определяли среднюю арифметическую выборки (M), стандартную ошибку средней арифметической (±m); достоверность различий (p) между выборками оценивали с использованием критерия Стьюдента, поскольку по критерию Шапиро-Уилка полученные данные отвечали нормальному закону распределения.

Результаты исследований и их обсуждение

Оценка изучаемых показателей свидетельствовала, что до начала эксперимента в обеих группах животных не отмечалось достоверной разницы.

На 10-й день эксперимента УЗИ брюшного отдела аорты у животных II группы, которых подвергали имобилизационному стрессу, выявило достоверное, в сравнении с исходными данными и группой контроля, увеличение внутрипросветного диаметра исследуемого сосуда (табл. 1) и изменения со стороны КИМ в виде утолщения и отсутствия характерной двухслойности. У животных III группы, которых подвергали имобилизационному стрессу на фоне симпатикотонии с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС, на 10-й день эксперимента статистически значимых изменений значений внутрипросветного диаметра брюшной аорты по сравнению с исходными значениями и группой контроля выявлено не было, а КИМ, как и в I группе, имел нормальную структуру, дифференцировку на слои, четкую линию поверхности и одинаковую толщину.

Кроме того, во II группе животных, было выявлено достоверные снижение V_{ps}, V_m и индексов, характеризующих периферическое сопротивление в сосуде и повышение V_{ed}. У животных III группы отмечалось достоверное снижение V_{ps}, V_{ed} и V_m, однако, индексы, характеризующие периферическое сопротивление в сосуде не имели достоверных отличий в сравнении с группой контроля.

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что

оценка ЭЗД во II группе животных выявила выраженную вазоконстрикцию брюшной аорты ($KD < 10\%$), в то время как у животных III группы по-прежнему дилатация сосуда сохранялась в пределах нормы ($KD > 10\%$) и отмечалась повышенная чувствительность к ацетилхолину. Показатели V_{ps} , V_{ed} и V_m в сравнении с группой контроля достоверно снижались у животных II и III группы. Кроме того, у животных II группы отмечалось увеличение RI и S/D , в то время как

в III и в контрольной группе эти индексы достоверно снижались. Полученные результаты указывали на дисфункцию эндотелия и развитие жесткости стенки брюшной аорты в результате эксцентрического ремоделирования брюшной аорты у животных II группы. В то время как у животных III группы отмечалось сохранение функции эндотелия, а также структуры и упруго-эластических свойств стенки исследуемого сосуда (см. табл. 1).

Таблица 1

Показатели гемодинамики в брюшной аорте крыс на 10-й день эксперимента при эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации (ультразвуковое исследование)

№ группы		D (мм)	КИМ (мм)	V_{ps} (см·с ⁻¹)	V_{ed} (см·с ⁻¹)	V_m (см·с ⁻¹)	RI	S/D	KD (%)
I группа	Исходные	1,52±0,1	0,28±0,04	159,4±2,1	11,37±1,6	59,6±2,7	0,93±0,01	15,0±2,2	-
	ЭЗД	1,83±0,1 **	-	135,8±3,2 **	21,53±2,3 **	60,4±3,2	0,84±0,02 **	6,4±1,2 **	21,2±5,5
	ЭНЗД	1,85±0,1 **	-	93,8±2,2 **	12,38±1,0	38,0±1,9**	0,87±0,01 **	7,8±1,5 **	22,3±4,5
II группа	Исходные	1,85±0,1 *	0,35±0,06	72,1±2,5 *	19,3±0,8 *	36,9±2,7 *	0,73±0,02 *	3,7±0,6 *	-
	ЭЗД	1,47±0,1 ***	-	47,4±4,5 ***	6,8±1,6 ***	20,3±2,3 ***	0,85±0,03 ***	6,8±1,2 ***	-20,5±7,6 *
	ЭНЗД	2,23±0,1 ***	-	64,9±4,2 *	11,4±0,8 **	29,2±1,1 ***	0,82±0,01 ***	5,6±0,9 ***	20,7±2,8
III группа	Исходные	1,33±0,1	0,3±0,05	53,9±2,4 *	4,8±0,8 *	21,2±1,2 *	0,91±0,01	11,3±1,6	-
	ЭЗД	1,8±0,06 **	-	68,5±2,7 ***	7,6±1,3 ***	21,9±2,4 *	0,89±0,01	9,1±1,7	33,5±8,7
	ЭНЗД	1,75±0,1 **	-	82,4±3,8 ***	18,2±1,5 ***	38,5±3,1 **	0,78±0,01 **	4,6±0,8 **	30,3±7,2

Примечания: ЭЗД – эндотелийзависимая дилатация; ЭНЗД – эндотелийнезависимая дилатация; D – внутрипросветный диаметр брюшного отдела аорты; КИМ – комплекс интима-медиа; V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока; V_{ed} – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; V_m – средняя скорость кровотока; RI – индекс резистентности; S/D систолодиастолическое отношение; * – достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с данными в контрольной группе; ** – достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с исходными данными.

Оценка ЭНЗД брюшной аорты выявила дилатацию брюшной аорты у животных всех групп, но у крыс II группы значения внутрипросветного диаметра были достоверно выше. При оценке

значений параметров скорости кровотока выяснилось, что после введения нитроглицерина у крыс II группы V_m не восстанавливалась даже до исходных значений, в то время как у живот-

ных III группы средняя скорость кровотока была такой же, как в группе контроля. Кроме того, у животных II группы отмечалось достоверное увеличение индексов, характеризующих периферическое сопротивление в сосуде, в то время как в III и в контрольной группах эти показатели достоверно снижались. Полученные результаты указывали на декомпенсацию изменений, произошедших в стенке сосуда животных, которые подвергались иммобилизационному стрессу без сопровождения симпатикотонией (см. табл. 1).

Выводы

Таким образом, в результате проведенного эксперимента было установлено, что хронический иммобилизационный стресс в организме здоровых стодневных лабораторных крыс приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосуда по эксцентрическому типу, потере сосудистой стенкой упруго-эластических свойств и способности к компенсации патологических изменений. В то время как сопровождение хронического иммобилизационного стресса симпатикотонией с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС сохраняет нормальный диаметр брюшной аорты, структуру КИМ и компенсаторные способности стенки сосуда. Однако, повышается чувствительность эндотелия к ацетилхолину и развиваются нарушения гемодинамики, которые компенсируются после введения нитроглицерина.

В последние годы, как одно из новых стратегических направлений при патологии сердечно-сосудистой системы и отдельных заболеваний сосудов, изучается стимуляция парасимпатической нервной системы [12,13]. Это обусловлено тем, что при заболеваниях сердца и сосудов выявляется повышенная активность симпатического отдела и сниженная активность парасимпатического отдела ВНС. Однако, результаты наших исследований доказывают, что у здоровых особей повышение тонуса симпатического отдела ВНС на фоне сохранения тонуса парасимпатического отдела ВНС создает благоприятные условия для адаптации сосудов к дли-

тельному стрессу.

Для понимания механизмов развития реакции стресс и дисфункции эндотелия при разных формах вегетативного дисбаланса необходимо проведение дополнительных исследований.

Литература

1. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь / Г. Ф. Ланг. – Л. : Медгиз, 1950. – 312 с.
2. Черток В.М. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов / В.М. Черток, А.Е. Коцюба. // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2012. - №2. - С. 17-26.
3. Bruno R.M. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease [Electronic resource] / R.M. Bruno, L. Ghiadoni, G. Seravalle, R. Dell'Oro, S. Taddei et al. // Physiol. - 2012. Access mode: <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00284>
4. Sverrisdóttir Y.B. Muscle Sympathetic Nerve Activity Is Related to a Surrogate Marker of Endothelial Function in Healthy Individuals / Y.B. Sverrisdóttir, L.M. Jansson, U. Hägg, L-M. Gan // PLOS ONE. - 2010. - №5(2). - P. 9257.
5. Lambert E. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults / E. Lambert, C.I. Sari, T. Dawood, J. Nguyen, M. McGrane [et al.] // Hypertension. - 2010. - №56(3). - P. 351-358.
6. Дрокина О. В. Клиническая значимость оценки жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия при дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. на получение наук. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / О. В. Дрокина - Омская гос. мед. академия. - Барнаул, 2014. - 23 с.
7. Семенкин А.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий / А.А. Семенкин, О.В. Дрокина, Г.И. Нечаева, Л.А. Живилова, А.Б. Женатов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2013. - Т.12, №3. - С. 29-34.
8. Chumaeva N. Early atherosclerosis and cardiac autonomic responses to mental stress: a population-based study of the moderating influence of impaired endothelial function / N. Chumaeva, M. Hintsanen, T. Hintsanen, N. Ravaja, M. Juonala [et al.] // BMC Cardiovascular Disorder. - 2010. - №10. - С. 16.
9. Marwah R.S. Is atherosclerosis a neurogenic phenomenon? / R.S. Marwah, J.D. Doux, P.Y. Lee, A.J. Yun // Med Hypotheses. - 2007. - №69. - P. 884-887.
10. Daviu N. Comparison of the effects of single and daily repeated immobilization stress on resting activity and heterotypic sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. / N. Daviu, C. Rabasa, R. Nadal, A. Armario // Stress. - 2014. - №17(2). - С. 176-185.
11. Гаврелик С.В. Возможности ультразвукового исследования сосудистого тонуса брюшного отдела аорты у лабораторных животных / С.В. Гаврелик // ScienceRise. - 2016. - №10 (6). - С. 4-8.
12. He X. Novel strategies and underlying protective mechanisms of modulation of vagal activity in cardiovascular diseases / X. He, M. Zhao, X. Bi, L. Sun, X. Yu [et al.] // Br. J. Pharmacol. - 2015. - №172. - P. 5489-5500.
13. Payrits T. Vagal stimulation – a new possibility for conservative treatment of peripheral arterial occlusion disease / T. Payrits, A. Ernst, E. Ladiits, H. Pokorny, I. Viragos et al. // Zentralbl Chir. - 2011. - №136. - С. 431-435.

Реферат

ВПЛИВ СИМПАТИКОТОНІЇ НА ПАРАМЕТРИ ГЕМОДИНАМІКИ І ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ
Гаврелик С.В., Левенець С.В.

Ключові слова: симпатикотонія, дисфункція ендотелію, черевна аорта, параметри гемодинаміки

У роботі розглядаються актуальні питання вивчення механізмів адаптації серцево-судинної системи до дії іммобілізаційного стресу на тлі симпатикотонії з підвищенням активності симпатичного відділу ВНС і нормальним тонусом парасимпатичного відділу ВНС. Дослідження виконані на трьох порівняльних групах стодобових щурів, які обстежувалися методом ультразвукового сканування протягом десятидобового терміну впливу іммобілізаційного стресу на фоні симпатикотонії. В результаті проведеного експерименту було встановлено, що хронічний іммобілізаційний стрес в організмі здорових стодобових лабораторних щурів призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, ремоделиванню судини по эксцентричному типу, втраті судинною стінкою пружньо-еластичних властивостей і здатності до компенсації патологічних змін. У той час як супровід хронічного іммобілізаційного стресу симпатикотонією з підвищенням активності симпатичного відділу ВНС і нормальним тонусом парасимпатичного відділу ВНС зберігало нормальний діаметр черевної аорти, структуру КИМ і компенсаторні можливості стінки судини. Однак підвищувалася чутливість ендотелію до ацетилхоліну і розвивалися порушення гемодинаміки.

Summary

IMPACT OF SYMPATHICOTONIA ON HEMODYNAMIC PARAMETERS AND FUNCTION OF ENDOTHELIUM IN MODELLED CHRONIC STRESS

Havrelyuk S.V., Levenets S.V.

Key words: sympathicotonia, endothelial dysfunction, abdominal aorta, hemodynamic parameters

This article describes relevant issues relating to the study of the mechanisms of adaptation of the cardiovascular system to immobilization stress under sympathicotonia against the background of increased activity of the sympathetic division of the higher nervous system and normal tone of parasympathetic division of the higher nervous system. The studies were carried out on three groups of identical 100-day old rats which were examined by ultrasound scan during 10-day exposure to immobilization stress against the sympathicotonia background. It has been found out the healthy laboratory rats exposed to the chronic immobilization stress developed endothelial dysfunction, vascular remodelling by eccentric type, loss of vascular wall elasticity and the ability to compensate for pathological changes. Under chronic immobilization stress accompanied by sympathicotonia with increased activity of the sympathetic division of the higher nervous system and normal tone of parasympathetic division we observed normal diameter of the abdominal aorta, structure and compensatory properties of vessel wall. However, we registered increased sensitivity of endothelium to acetylcholine and the developed of hemodynamic disturbances.

УДК 616.12+611.161 +616.379-08.64

Жураківська О.Я., Микулець Т.І., Жураківський В.М.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ КРОВОНОСНОГО РУСЛА МІОКАРДА ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Метою роботи є вивчення змін кровоносного русла міокарду щурів із стрептозотоциновим цукровим діабетом та при його корекції інсуліном та ексенатидом. Цукровий діабет моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотину (6 мг на 100г маси тіла). Встановлено, що на 56-у добу перебігу експериментального цукрового діабету розвиваються виражені ознаки діабетичної мікроангіопатії, яка проявляється зменшенням пропускної здатності артерійол і капілярів, деструктивними змінами ендотеліоцитів, потовщенням базальної мембрани, вираженими гемореологічними порушеннями. Щоденні ін'єкції ексенатиду та інсуліну призводять до: нормалізації рівнів глюкози і глікозильованого гемоглобіну в крові, відновлення морфометричних показників і ультраструктурної будови стінки судин гомомікроциркуляторного русла міокарду.

Ключові слова: мікроциркуляторне русло, міокард, цукровий діабет, ексенатид, інсулін.

У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і було частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечостатевої систем при цукровому діабеті» (№ держ. реєстрації 0113U000769).

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є однією з важливих медико-соціальних проблем охорони здоров'я в усьому світі, що обумовлено ранньою інвалідизацією і смертністю хворих [4,7]. За даними ВООЗ частота захворюваності на ЦД зростає у 4 рази кожних десять років. Основною причиною смертності у пацієнтів із ЦД є ураження серцево-судинної системи, зокрема розвиток діабетичної кардіоміопатії та виникнення таких грізних ускладнень як інфаркт міокарда [1,3,9]. За даними деяких авторів, ексенатид є антидіабетичним препаратом-інкретоміметиком, а саме, агоністом глюкагоноподібного пептиду-1, який достовірно підвищує 1-шу і 2-гу фази секреції інсуліну при гіперглікемії, сприяє зменшенню маси тіла хворих, знижує рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, а також діастолічний тиск і підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу [8,10].

Оскільки розвитку діабетичної кардіоміопатії сприяє виникнення коронарних мікроангіопатій

[2], тому метою нашого дослідження стало вивчення на гісто- та ультраструктурному рівнях морфофункціональних змін кровоносного русла міокарду щурів із стрептозотоциновим цукровим діабетом та при його корекції інсуліном та ексенатидом.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження послужили шматочки міокарду лівого і правого шлуночків 16 білих щурів-самців лінії Вістар масою 150-180 гр., які були поділені на 3 групи: 1 - контрольну (3 тварини), 2 – 4 тварини з модельованим стрептозотоциновим діабетом, 3 – 9 тварин з модельованим стрептозотоциновим діабетом, які отримували антидіабетичну терапію. Експериментальний ЦД (ЕЦД) у тварин 2-ї і 3-ї груп моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотину (розчиненого в 0,1 М цитратному буферному розчині з рН 4,5) в дозі 6 мг на 100 г маси. Контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вво-

дили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Тварини 3-ї групи з 14-го дня розвитку ЦД отримували антидіабетичну терапію: 3а підгрупа (3 тварини) отримувала ексенатид («Baetta», ЕліЛіллі, США) в дозі 0,04 мкг/100г/добу підшкірно ранком за 30 хвилин до годування; 3б підгрупа (3 тварини) отримувала підшкірні ін'єкції інсуліну гларгін («LantusSoloStar») в дозі 1 ОД/кг маси тіла/добу підшкірно ранком за 30 хвилин до годування; 3в підгрупа отримувала ранком підшкірно ін'єкції інсуліну гларгін в дозі 1 ОД/кг маси тіла/добу, а ввечері – ексенатид (0,02 мкг/кг маси тіла/добу підшкірно). Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом шляхом декапітації з наступним забором крові в пробірку для біохімічних досліджень.

Забирали матеріал на 56-ту добу експерименту. Рівень глюкози визначали щоденно з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми «Accu-Chec» (Німеччина). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові визначали в сертифікованій лабораторії «Діамеб» за допомогою діагностичного набору «ACCENT-200 HbA_{1c} DIRECT» (PZ Cormay S.A., Польща). Використали гістологічний (забарвлення гематоксилін і еозином, фукселін-пікрофуксином, за Хартон, ін'єкція судин паризьким синім) та електронномікроскопічний методи дослідження.

Гістологічні препарати і напівтонкі зрізи вивчали під світловим мікроскопом MC 300 (TXP) та фотографували за допомогою Digital camera for microscope DCM 900.

Морфометрію здійснювали на вказаних препаратах за допомогою програмного забезпечення NIH USA «Image J» в ручному режимі із урахуванням збільшень. Вимірювали площу капілярів, їх стінки, просвіту та індекс Вогенворта (ІВ) (відношення площі стінки судини до площі просвіту) [5]. Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету StatSoft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6.

Результати дослідження та їх обговорення

На 56-у добу від початку моделювання стрептозототинового ЦД у тварин 2-ї групи рівень глюкози і HbA_{1c} зростають до 18,21±0,22 ммоль/л (контроль 5,31±0,23 ммоль/л, p<0,001)

та 9,31±0,25% (контроль – 2,32±0,09%, p<0,01), що свідчить про розвиток важкої декомпенсованої форми ЦД. При ін'єкції паризького синього в гемомікроциркуляторному руслі міокарда візуалізувалися покручені та звужені артеріоли і капіляри, останні часто переривалися і не були заповнені ін'єкційною масою, при цьому венули були значно розширені з незначними аневризматичними випинаннями стінки. Ці зміни підтверджуються і даними морфометрії (табл.). При зафарбуванні судин за Хартон внутрішня еластична мембрана потовщена за рахунок набряку, розпушена, фрагментована, що свідчить про прогресуюче зниження пропускної здатності артеріального русла. Стінки артеріол потовщені, гомогенізовані з щілопоподібним просвітом. На субмікроскопічному рівні просвіти артеріол і капілярів заповнені еритроцитарними складками (рис. 1а). Найбільш виражених змін зазнають ендотеліоцити. Ядра ендотеліоцитів світлі, мають маргінально розташовані грудки хроматину, ядерна оболонка утворює значні інвагінації. Цитоплазма периферійної їх зони містить крупні вакуолі, деструктивно змінені мітохондрії. Люменальна плазмалема утворює мікровирости, випини у просвіт судин. Місцями ці випини відшаровуються, утворюючи мікроклазматоз. У капілярах навколо ендотеліоцитів простежується проліферація базальної мембрани у вигляді окремих пластин (рис. 1а). У окремих мікрогемосудинах спостерігається вогнищева десквамація пошкоджених ендотеліоцитів з оголенням базальної мембрани. У міоцитах артеріол виявляються дрібні і крупні вакуолі та їх секвестрація, внутрішня еластична мембрана нерівномірно потовщена (рис. 1б). Просвіт венул розширений, заповнений еритроцитами та тромбоцитами. В адвентиційній оболонці відмічається тенденція до збільшення кількості фібрил колагену, а також потовщення пучків колагенових волокон. Площа просвіту капілярів зменшувалась за рахунок збільшення площі їх стінки (табл.), що разом зі значним зростанням ІВ та ультраструктурними їх змінами вказує на зменшення їх пропускної здатності та порушення трансендотеліального обміну [5,6].

Таблиця
Морфометричні показники капілярів міокарду на 56-ту добу розвитку ЕЦД та його корекції

Група тварин	Площа судини (мкм ²)	Площа просвіту (мкм ²)	Площа стінки (мкм ²)	ІВ (%)
Контроль	25,81±2,87	14,43±2,89	10,71±1,31	76,13±14,27
ЦД	28,93±1,82	10,34±1,58*	18,08±2,54*	178,63±39,63*
3а	26,32±2,43	12,34±1,93#	14,01±2,33*#	112,53±13,24*#
3б	27,98±1,54	12,02±1,63*#	15,56±2,43*#	134,95±19,46*#
3в	27,62±2,58	15,21±3,34#	12,01±2,34#	78,96±15,21#

Примітки: * – достовірна різниця, порівняно з контрольною групою тварин, p < 0,05; # – достовірна різниця порівняно з тваринами з ЕЦД (2 група), p < 0,05.

Через 42 дні, від початку корекції ЕЦД, у тварин 3-ї групи рівні глюкози і HbA_{1c} в крові достовірно знижуються порівняно з 2-ю групою тварин і відповідно становлять: у 3а підгрупі

10,12±0,83ммоль/л (p=0,0209) та 6,84±0,69% (p=0,0209), у 3б – 8,39±0,97 ммоль/л (p=0,0209) та 5,93±0,32 % (p=0,0209), у 3в – 5,71±0,75 ммоль/л (p=0,0209) та 4,83±0,96 % (p=0,0209). У

Зв підгрупі рівні глюкози та HbA_{1c} були достовірно нижчими, порівняно з 3а та 3б підгрупами, і статистично значимо не відрізнялись від контрольних показників. У всіх підгрупах 3-ї групи тварин наповненість судин гемомікроциркуляторного русла паризьким синім була більш рівномірною порівняно з 2-ю групою тварин. Площа капілярів та їх стінки у 3в підгрупі достовірно не відрізнялась від контрольних величин, тоді як у 3а та 3б підгрупах товщина стінки капілярів й ІВ були достовірно вищими (табл.). Проте у 3-й групі тварин порівняно з 2-ю площею стінки та ІВ достовірно знижувались, що вказує на зменшення набряку стінки капілярів та відновлення їх пропускної здатності. На ультраструктурному рівні в артеріолах і капілярах 3а і 3б підгрупи зустрічаються еритроцитарні складжі, адгезія еритроцитів. У цитоплазмі ендотеліоцитів зустрічаються дрібні вакуолі та мітохондрії з частково зруйнованими гребенями. Такі якісні і кількісні зміни судин гемомікроциркуляторного русла пов'язані, очевидно, із високими рівнями глюкози та HbA_{1c} . У тварин 3в підгрупи структура стінки більшості артеріол, капілярів та венул не відрізнялася від контрольної групи тварин (рис. 1в). В окремих ендотеліоцитах виявлялися мітохондрії з просвітленим матриксом, дрібні вакуолі.

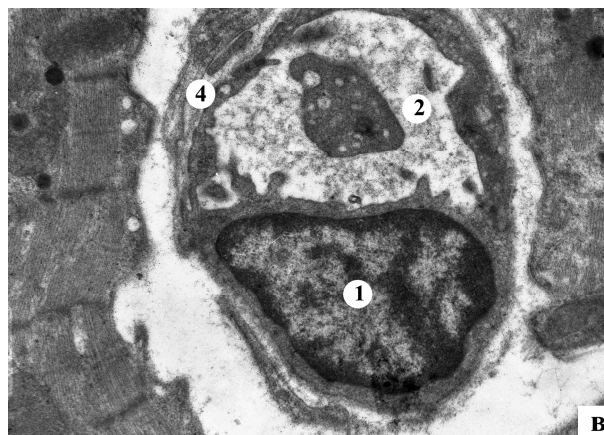
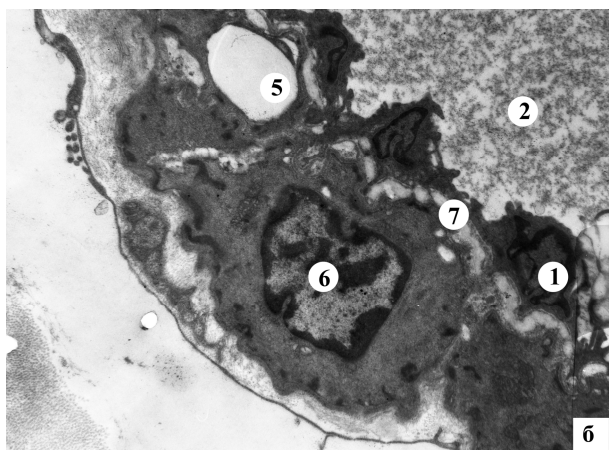
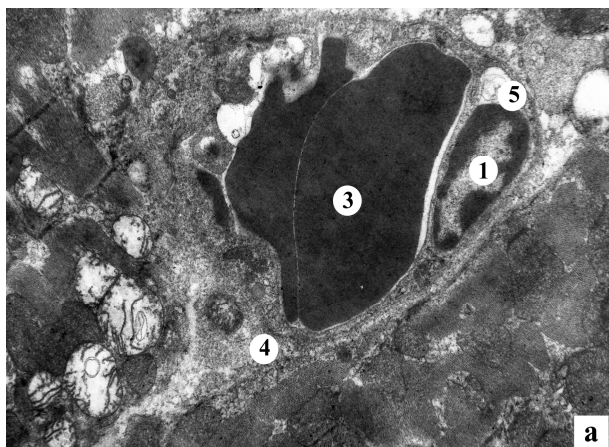


Рис. 1. Ультраструктурні особливості будови капілярів міокарда щурів зі стрептозоточиновим цукровим діабетом (а) та при його корекції (б). 3б.: а) 8000, б) 4800, в) 9600.

1 – ядро ендотеліоцита, 2 – просвіт судини, 3 – еритроцитарні складжі, 4 – базальна мембрана, 5 – вакуолі, 6 – ядро міоцита, 7 – внутрішня еластична мембрана.

Висновок

На 56-ту добу розвитку стрептозоточинового діабету спостерігаємо розвиток діабетичної мікроангіопатії міокарда, яка проявляється зменшенням пропускної здатності капілярів, на що вказує збільшення їх індексу Вонгеворта, деструктивними змінами ендотеліоцитів, потовщенням стінки артеріальних судин, потовщенням базальної мембрани, вираженими гемореологічними порушеннями (еритроцитарні складжі, підвищення адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів, мікроклазматоз), десквамацією ендотеліоцитів у судинах. Поєднана терапія експериментального цукрового діабету інсуліном та ексенатидом призводить до відновлення морфометричних показників і ультраструктурної будови ланок гемомікроциркуляторного русла міокарда за рахунок нормалізації рівнів глюкози, глікозильованого гемоглобіну у крові.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є вивчення змін у типових та атипових кардіоміоцитах, передсердних секреторних кардіоміоцитах та гемомікроциркуляторному руслі міокарда при експериментальному цукровому діабеті 1-го типу, що дозволить розкрити основні патогенетичні механізми розвитку діабетичних кардіоміопатій. Проведені дослідження сприятимуть пошуку більш адекватних методів корекції та профілактики діабетичних кардіоміопатій.

Література

1. Боровкова О.С. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій / О.С. Боровкова, А. Г. Іфтодій // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 132–135.
2. Джалілова Е.А. Ультраструктурна характеристика капілярної ланки лівих відділів серця щурів на пізніх етапах перебігу стрептозоточиновиндукованого діабету / Е.А. Джалілова, Ю.С. Головацький, Є.В. Пальтов // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 2. – С. 45–50.
3. Кузишин О.В. Біохімія цукрового діабету : 1. Теоретична частина (огляд) / О.В. Кузишин, Н.В. Ковалишин, Х.В. Алмашина // Медична хімія. – 2010. – №9. – С. 74–115.

4. Скибчик В. А. Хронічна серцева недостатність і цукровий діабет. Аналіз рекомендацій "Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання" Європейського кардіологічного товариства (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) / В.А. Скибчик, Т.М. Соломенчук // Український медичний часопис. – 2007. – Т. 3, № 59. – С. 17–23.
5. Славнов А.А. Морфологические изменения в стенке аорты после кровопотери / А.А. Славнов, В.Т. Долгих // Общая реаниматология. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 55–59.
6. Ткачук Ю.Л. Особливості структурної організації гемомікроциркуляторного русла надниркових залоз в нормі та при експериментальному цукровому діабеті / Ю.Л. Ткачук // Галицький лікарський вісник. – 2015. – № 4 (ч. 2). – С. 77–80.
7. Чуприняк Л. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения: уроки масштабных диабетологических исследований последних лет / Л. Чуприняк // Здоров'я України. – 2011. – № 15–16. – С. 44–45.
8. Heine R.J. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial / R.J. Heine, L.F. Van Gaal, D. Johns [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143, № 8. – P. 559–569.
9. Kunz J. Update on diabetic macroangiopathy / J. Kunz // Pathologie. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 192–204.
10. Li X.G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies on exenatide in diabetic rats / X.G. Li, L. Li, X. Zhou, Y. Chen [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. – 2012. – Vol. 33, № 11. – P. 1379–1386.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА МИОКАРДА ПРИ СРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ

Журакивская О.Я., Мыкулец Т.И., Журакивский В.М.

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, миокард, сахарный диабет, эксенатид, инсулин.

Целью работы является изучение изменений кровеносного русла миокарда крыс со стрептозототициновым сахарным диабетом и при его коррекции инсулином и эксенатидом. Сахарный диабет моделировали однократным внутривентральным введением стрептозототина (6 мг на 100г массы тела). Установлено, что на пятьдесят шестой день развития экспериментального сахарного диабета наблюдаются выраженные признаки диабетической микроангиопатии, которые проявляются уменьшением пропускной способности артериол и капилляров, деструктивными изменениями эндотелиоцитов, утолщением базальной мембраны, выраженными гемореологическими нарушениями. Ежедневные инъекции эксенатида и инсулина приводят к нормализации уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, восстановлению морфометрических показателей и ультраструктуры строения стенки сосудов гемомикроциркуляторного русла миокарда.

Summary

MORPHOLOGICAL CHANGES OF MYOCARDIAL VASCULAR BED IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS AND AFTER ITS CORRECTION

Zhurakivska O.Ya., Mykulets T.I., Zhurakivskiy V.M.

Key words: microcirculatory bed, myocardium, diabetes mellitus, exenatide, insulin.

The aim of this work is to study the morphological changes in myocardial vascular bed in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus and its correction by insulin and exenatide. Diabetes was modelled by single intraperitoneal injection of streptozotocin (6 mg per 100 g of body weight). In 56 days since diabetes had been modelled we discovered the signs of diabetic microangiopathy manifested by decreased arteriolar and capillary capacity, destructive changes of endotheliocytes, thickening of the basal membrane, expressed rheological disorders. Daily injections of exenatide and insulin led to the normalization of blood glucose and glycosylated haemoglobin and restored the morphometric parameters and structure of myocardial vessel.

УДК: 616-002.592-07: 612.017.1

Загаба Л.М., Кузовкова С.Д., Ліскіна І.В., Мельник О.О.

ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ ТА КІЛЬКІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ Т-ЛІМФОЦИТІВ У ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ З ТУБЕРКУЛЬОМОЮ ЗА РІЗНОЇ АКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

У статті наведені дані щодо представленості та кількісної характеристики основних субпопуляцій Т-лімфоцитів у легеневій тканині при хронічному перебігу легеневого туберкульозу у формі туберкульом (Тб). Метою дослідження було визначення особливостей локалізації та відносної кількості CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів у легеневій тканині з туберкульомом за різної активності специфічного запалення. За результатами традиційного гістологічного дослідження були сформовані 2 групи: 18 випадків із морфологічно високим ступенем активності специфічного запалення (основна група) та 16 випадків – з помірно-низьким ступенем активності (група порівняння) для подальшого імуногістохімічного (ІГХ) дослідження. ІГХ дослідження проводилося на автостейнері AUTOSTAINER 360-2D, з системою Ultra Vision Quanto HRP DAB для візуалізації продуктів реакції. Використані мишаче моноклональне антитіло (мкАТ) CD4 та кроляче мкАТ CD8. При мікроскопічному дослідженні визначали локалізацію CD позитивних клітин у грануляційному та фіброзному шарах капсули Тб, у лімфоїдних скупченнях та в гранульомах різної локалізації. Встановлено, що CD4+ та CD8+ клітини є постійним клітинним компонентом усіх гістологічних структур легеневої тканини у випадках Тб легень, незалежно від ступеня активності специфічного запального процесу. Виявлена вірогідно більша кількість CD4+ клітин у грануляційному шарі Тб, а CD8+ клітин – у фіброзному шарі капсули Тб при морфологічно високому ступені активності специфічного запального процесу ($p < 0,05$). У лімфоїдних скупченнях при морфологічно високій активності запального процесу визначена вірогідно більша кількість CD4+ лімфоцитів порівняно до CD8+ клітин ($p < 0,001$). У гранульомах спостерігалася вірогідно більша відносна кількість CD4+ клітин у групі з помірно-низьким ступенем активності специфічного запалення ($p < 0,05$). Значення імунорегulatoryного індексу CD 4+/CD 8+ клітини суттєво не змінювалося у різних структурах легеневої тканини з туберкульомом при різному ступені активності специфічного запалення, та загалом його величина суттєво не відрізнялася від нормального значення.

Ключові слова: туберкульома легень, імуногістохімічне дослідження, CD4+ та CD8+ Т-лімфоцити.

Робота виконана в межах НДР «Дослідити місцеві імунорегulatoryні реакції легеневої тканини хворих при хронічному туберкульозному запаленні» (№ державної реєстрації 0116U000187).

Вступ

Відомо, що в патогенезі туберкульозу стан імунної системи, її системна та місцеві реакції мають ключове значення, зокрема при вторинному туберкульозі легень [10,11,12]. У розвитку імунітету проти туберкульозної інфекції приймають участь антиген-презентуючі клітини (моноцити/макрофаги), дендритні клітини та різні субпопуляції Т-лімфоцитів. На сьогоднішній день представлені численні публікації щодо ролі лімфоцитів та макрофагів у формуванні протитуберкульозного імунітету за їх вмістом у периферичній крові хворих на різні форми легеневого туберкульозу. Зокрема, встановлено, що зміни рівня співвідношення різних субпопуляцій Т-лімфоцитів є важливим маркером формування імунної недостатності, у тому числі – порушень антиген-специфічної системної відповіді при туберкульозі [4,5]. Але у науковій літературі наразі недостатньо інформації щодо експресії різних субпопуляцій Т-лімфоцитів в ураженій туберкульозом легеневій тканині, зокрема, у вогнищах туберкульозного запалення та інших структурах легень при туберкульомах (Тб) легень з урахуванням ступеня активності специфічного процесу.

CD4+ клітини, або Т-хелпери, складають одну з найважливіших субпопуляцій Т-лімфоцитів, оскільки можуть сприяти розвитку як прозапаль-

ної (Th1), так і протизапальної (Th2) клітинної імунної відповіді. Відомо, що вони продукують IFN- γ і IL-2, які забезпечують розвиток клітинного імунного відгуку (Th1). Також Т-хелпери виробляють інтерлейкіни IL-4, IL-5, IL-10 та IL-13, які відповідають за розвиток гуморального відгуку (Th2) [6]. Таким чином, від кількості та функціонального стану Т-хелперів залежить спрямованість імунного відгуку та особливості проявів імунопатології [2]. До того ж, CD4+ клітини мають принципове значення для контролю мікобактеріальної інфекції у тому сенсі, що вони безпосередньо забезпечують своєчасне повноцінне формування гранульом та цілісність останніх [14]. При дослідженні легень людини, резектованих з приводу хіміорезистентного фіброзно-кавернозного туберкульозу, було визначено, що на внутрішній поверхні каверн майже відсутні CD4+ та CD8+ Т-клітини, тобто у цій зоні не відбувається прямий контакт цих клітин з макрофагами, що опосередковано сприяє росту і розповсюдженню *M. Tuberculosis* (МБТ) [13]. З інших наукових праць відомо, що відсутність або неактивний функціональний стан CD8+ лімфоцитів підвищує чутливість макроорганізму до мікобактеріальної інфекції, хоча CD8+ клітини не настільки критичні щодо розвитку імунної відповіді порівняно з CD4+ лімфоцитами. Отримані дані, що при недостатності або відсутності CD8+ лім-

фоцитів порушується функціонування гранульоми як відповідальної ланки контролю за інфекцією [15].

Ось чому є актуальним питання щодо вивчення зустрічальності та кількісної характеристики основних субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD4+ та CD8+ клітин) у легеневій тканині, зокрема, за хронічного перебігу легеневого туберкульозу у формі туберкульому. Такі відомості розширюють сучасні уявлення щодо імунопатології туберкульозу, у тому числі – залежно від форми-фази легеневого туберкульозу.

Мета роботи

Установити особливості локалізації та відносну кількість CD4+ та CD8+ Т лімфоцитів у легеневій тканині з туберкульомою за різної активності специфічного запалення.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для гістологічного та імуногістохімічного досліджень слугували 34 резектати легень з туберкульомами від хворих, яким було здійснене хірургічне лікування у клініці ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”. Сформовані 2 групи дослідження: 18 випадків із морфологічно визначеним високим ступенем активності специфічного запалення (основна група) та 16 випадків – з помірно-низким ступенем активності (група порівняння). Морфологічне визначення ступеня активності специфічного запалення у легеневій тканині проводили за раніше розробленою робочою класифікацією [1]. Для цього досліджували гістологічні препарати легеневої тканини, забарвлені за традиційною методикою гематоксилін-еозином.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження проводили за серійними парафіновими зрізами тканини товщиною 5–6 мкм. Дослідження проводилося на автостейнері AUTOSTAINER 360-2D виробництва компанії Thermo Fisher Scientific (США), для візуалізації продуктів гістохімічної реакції застосовували систему Ultra Vision Quanto HRP DAB. У роботі використані мишаче моноклональне антитіло (мкАТ) CD4 (клон 4B12, епітоп не визначений), робоче розведення 1:20 та кроляче мкАТ CD8 (клон SP16, епітоп С-кінцевої частини), робоче розведення 1:300 (Thermo Fisher Scientific (США)).

Морфометричні дослідження проводилися з використанням мікроскопів Olympus BX51 та Olympus BX41. Локалізацію клітин, мічених мкАТ, визначали методом світлової мікроскопії при робочому збільшенні мікроскопу $\times 400$, з переглядом до 30–40 полів зору мікроскопу в одному зразку. За допомогою цифрової фотокамери робили мікрофотографії усіх відібраних полів зору з використанням програми QuickPHOTO MICRO 2.3 У мікрофотографіях підраховували як CD позитивні клітини, так і CD негативні лімфоцити. CD позитивні клітини підраховували у 5 полях зору грануляційного та фіброзного шарів Тб, у 5-ти ділянках лімфоїдних скупчень біля Тб та на відстані від неї, в гранульомах з різною локалізацією.

Статистична обробка проводилася з використанням параметричних й непараметричних критеріїв. Обраховувалися й визначалися: середня арифметична показника та стандартна похибка середнього. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей проводилися методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стюдента-Фішера [3]. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За результатами ІГХ дослідження встановлено, що CD4+ та CD8+ клітини є постійним клітинним компонентом усіх гістологічних структур легеневої тканини у випадках Тб легень, незалежно від ступеня активності специфічного запального процесу. Найбільша частота виявлення значених субпопуляцій Т лімфоцитів спостерігалася в грануляційному та фіброзному шарах капсули Тб та у лімфоїдних скупченнях, у діапазоні від 77,8 % до 100,0 % випадків. Встановлено, що гранульоми, у складі яких були присутні CD4+ та CD8+ клітини, виявлені у легеневій тканині приблизно в половині випадків обох груп. Визначена відносна кількість CD 4+ та CD 8+ Т лімфоцитів у різних ділянках легеневої тканини з туберкульомою легень за різної активності специфічного запального процесу, отримані дані наведені в таблиці 1. Відносну кількість клітин розраховували як відсоток мкАТ-позитивних клітин до усіх наявних лімфоїдних клітин у полі зору, що вивчалася.

Таблиця 1
Відносний кількісний розподіл субпопуляцій Т лімфоцитів у легеневій тканині з туберкульомою за різної активності специфічного запалення (% , $P \pm \delta$)

Гістологічна структура	Відносна кількість CD 4+		Відносна кількість CD 8+	
	Основна група (n = 18)	Група порівняння (n = 16)	Основна група (n = 18)	Група порівняння (n = 16)
Грануляційний шар капсули Тб	37,9 \pm 3,9 *	28,3 \pm 2,5 *	32,5 \pm 3,1	29,4 \pm 2,0
Фіброзний шар капсули Тб	36,5 \pm 4,4	27,7 \pm 2,3	31,0 \pm 2,3 *	24,2 \pm 2,4 *
Лімфоїдні скупчення	30,3 \pm 2,5 **	27,1 \pm 2,1 **	13,0 \pm 1,1 **	14,7 \pm 1,5 **
Гранульоми	35,8 \pm 4,3 *	48,4 \pm 4,7 *	29,6 \pm 2,3	34,0 \pm 3,0

Примітки: 1. * – вірогідність різниці відповідного показника між основною групою та групою порівняння статистично підтверджена ($p < 0,05$); 2. ** – вірогідність різниці відповідного показника між основними субпопуляціями Т лімфоцитів обох груп дослідження статистично підтверджена ($p < 0,001$).

У некротичному вмісті туберкульоми обох груп зустрічалися лише поодинокі CD4+ та CD8+клітини.

Встановлено, що вірогідно більша кількість CD4+ клітин визначалася у грануляційному шарі Тб основної групи дослідження (рисунок). Відносна кількість CD8+клітин в грануляційному шарі Тб також була дещо більшою в основній групі порівняно до групи порівняння. Переважання відносної кількості CD4+ клітин в грануляційному шарі Тб основної групи, на нашу думку, свідчить про активну місцеву імунну реакцію в ураженій легеневій тканині саме за участю CD4+ клітин, на тлі фази загострення хронічного запалення. Зменшення кількості CD4+ клітин у грануляційному шарі Тб контрольної групи, можливо припустити, пов'язане зі зниженням активності специфічних запальних процесів, та, відповідно, зменшенням потреби у значній продукції як цитокінів, так і в імунних реакціях клітинного типу.

При визначенні характеру розташування CD позитивних клітин встановлено, що в грануляційному шарі Тб CD4+ клітини були дифузно розсіяні, тоді як CD8+клітини мали тенденцію до дифузно-вогнищового розташування.

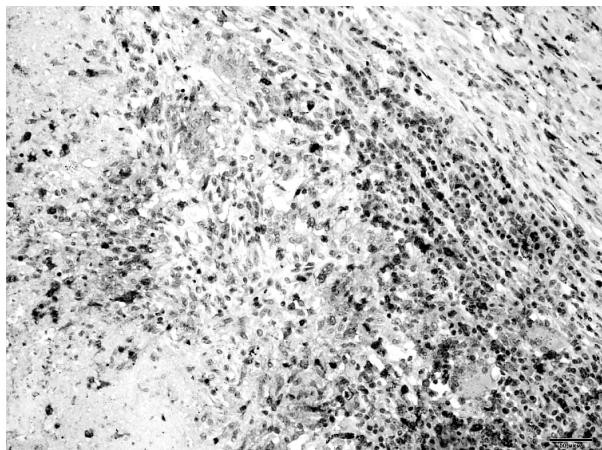


Рисунок – Грануляційний шар капсули туберкульоми з морфологічними ознаками високого ступеня активності специфічного запального процесу. Визначається дифузна інфільтрація CD4+ лімфоцитами (коричнево-помаранчеве забарвлення). Дозабарвлення гематоксилином. 36: x100.

У фіброзному шарі Тб виявляли CD8+клітини у вірогідно більшій кількості в основній групі, подібна тенденція встановлена і для CD4+ клітин.

У лімфоїдних скупченнях експресія CD4+та

CD8+клітин мала дифузний характер, причому ці клітини розташовувалися по периферії цих структур. Відносна кількість CD4+ та CD8+клітин була невеликою і суттєвої різниці між показниками груп спостереження не визначено. Водночас, в групі з високим ступенем активності в цих структурах вірогідно більше визначалась експресія CD4+ проти CD8+клітин ($p < 0,001$) порівняно до групи з помірно-низьким ступенем активності запального процесу.

Встановлено, що в гранульомах, незалежно від їх розташування, спостерігалася вірогідно більша кількість CD4+ клітин у групі порівняння ($p < 0,05$) проти основної групи дослідження. Також визначена тенденція щодо відносного збільшення експресії CD8+ клітин у групі з помірно-низьким ступенем активності. В нещодавніх наукових дослідженнях було встановлено, що загалом у складі гранульом кількісно переважають різні субпопуляції CD 4+ клітин, тоді як CD8+ клітини представлені у меншій кількості. Зростання відносної кількості CD4+ клітин при зниженні активності хронічного специфічного запального процесу можна частково пояснити акумуляцією CD4+FoxP3+ Treg клітин та неактивним станом інших ефекторних CD4+ клітин в цих структурах [8]. З іншого боку, згідно до наших результатів, кількісна частка CD8+ клітин гранульом суттєво не змінювалася. Таке спостереження можна пов'язати як зі збереженням активності цих клітин щодо складних механізмів елімінації збудника або ж посилення ними контролю щодо реплікації *M. Tuberculosis* у макрофагах гранульоми, так і з непереривною продукцією частиною цих клітин IFN- γ [7]. Також не можна виключати із уваги можливість продукції CD8+ клітинами гранулізину – речовини з мікобактеріостатичним ефектом, наслідком чого було стихання активності запального процесу.

Характер розташування у гранульомах CD4+та CD8+клітин був дифузним, але загалом вони формували своєрідну капсулу (клітинний шар) по периферії гранульом, тоді як центральну частину займали клітини макрофагального ряду, з або без присутності некротичних змін.

Розраховували також співвідношення CD4+/CD8+ Т лімфоцитів (імуnoreгуляторний індекс) у досліджуваних гістологічних структурах (таблиця 2).

Таблиця 2
Співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів у легеневій тканині при туберкульозах легень з різною активністю специфічного запалення (% , $P \pm d$)

Гістологічна структура	Співвідношення CD 4+/ CD 8+ клітин	
	основна група (n = 18)	група порівняння (n = 16)
Грануляційний шар Тб	1,2 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1
Фіброзний шар Тб	1,13 \pm 0,12	1,37 \pm 0,21
Лімфоїдні скупчення	2,57 \pm 0,21	2,31 \pm 0,21
Гранульоми	1,3 \pm 0,2	1,5 \pm 0,2

Розрахунки імуnoreгуляторного індексу не виявили значних коливань та вірогідних відмінностей показника між обома групами дослідження. У грануляційному шарі Тб на межі із внутріш-

нім вмістом співвідношення CD4+/CD8+ Т лімфоцитів у обох групах дослідження становило 1,2 \pm 0,1 та 1,1 \pm 0,1 відповідно, що, можливо, пов'язане із відносною рівновагою Т-хелперної

та цитотоксичної клітинних реакцій у цій зоні. У фіброзному шарі капсули Тб величина співвідношення CD4+/CD8+ Т лімфоцитів було дещо більшою у групі з помірно-низьким ступенем активності запального процесу, порівняно до групи з високим ступенем активності – $1,37 \pm 0,21$ та $1,13 \pm 0,12$ відповідно. У лімфоїдних скупченнях обох груп величина імунорегуляторного індексу була найбільшою й складала $2,57 \pm 0,21$ в основній групі та $2,31 \pm 0,21$ – у групі порівняння, тобто відносна кількість CD4+-клітин більше ніж у 2 рази перевищувала кількість CD8+ клітин, причому зростання індексу відбувалось за рахунок зниження саме відносної кількості CD8+ клітин у цих структурах. У гранульомах значення імунорегуляторного індексу складало $1,3 \pm 0,2$ у групі з високим ступенем активності специфічного запального процесу та $1,5 \pm 0,2$ – у групі з помірно-низькою активністю. Отримані нами величини імунорегуляторного індексу були цілком зіставними зі значеннями цього індексу у дорослих здорових осіб у дослідженні, коли автори вивчали клітинний склад периферичної крові з розрахунком імунорегуляторного індексу. За їх результатами, рівень відношення CD4+/CD8+ варіював у межах 0,75–2,30 [9]. Отримані нами показники імунорегуляторного індексу, можливо, обумовлені тим, що специфічне запалення при Тб має локальний характер, внутрішній некротичний вміст Тб зазвичай відокремлений фіброзною капсулою від оточуючих тканин, що не викликає суттєвих патологічних зрушень рівня співвідношення CD4+/CD8+ характерних для інтоксикації, імунодефіцитних чи імунодепресивних станів. Тобто, отримані нами рівні показника імунорегуляторного індексу є свідченням, що туберкульозне ураження у вигляді Тб не супроводжується патологічними зрушеннями місцевого імунітету.

Висновки

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, можна зробити наступні висновки. Імуногістохімічне дослідження продемонструвало, що CD4+ та CD8+ клітини є постійним клітинним компонентом усіх гістологічних структур легеневої тканини у випадках туберкульозу легень, незалежно від ступеня активності хронічного специфічного запального процесу.

Вірогідно більша кількість CD4+ клітин визначалася в грануляційному шарі туберкульозу, а у фіброзному шарі – CD8+клітин при морфологічно високому ступені активності специфічного запального процесу ($p < 0,05$).

Встановлено, що у лімфоїдних скупченнях вірогідно більша кількість CD4+ Т лімфоцитів порівняно до CD8+ клітин була при морфологічно високому ступені активності специфічного запального процесу ($p < 0,001$).

У гранульомах спостерігалася вірогідно більша відносна кількість CD4+ клітин у групі з помі-

рно-низьким ступенем активності специфічного запалення ($p < 0,05$).

Значення імунорегуляторного індексу CD 4+/CD 8+ клітин суттєво не змінювалося при різному ступені активності специфічного запалення у різних структурах легеневої тканини з туберкульозом та загалом його величина суттєво не відрізнялася від нормального значення.

Перспективи подальших розробок

Враховуючи виявлені особливості розподілу та відносної кількості основних субпопуляцій Т-лімфоцитів, надалі можна вважати доцільним продовження досліджень із вивчення інших субпопуляцій імунокомпетентних клітин при туберкульозному ураженні легень, проведення комплексного аналізу взаємного впливу таких клітин та їх взаємодії з мікобактеріями туберкульозу або ж з їх окремими антигенами на тканинному рівні з метою розширення наших уявлень щодо окремих ланок місцевих імунологічних реакцій в перебігу легеневого туберкульозу.

Література

1. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при туберкульозах легень : інформаційний лист / [І.В. Ліскіна та ін.] ; Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології. – К. : ДУ НІФП, 2010. – 4 с.
2. Горлова Е.Е. Патология иммунитета при туберкулезе (Обзор литературы) / Е.Е. Горлова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 35. – С. 37–44.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
4. Кисина Т.Е. Нарушения специфического иммунного ответа у больных туберкулезом легких / Т.Е. Кисина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2 – 3. – С. 270–271.
5. Хасанова Р.Р. Реактивность лимфоцитов крови при туберкулезе легких / Р.Р. Хасанова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 35–40.
6. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович – М. : Медицина, 2000. – 432 с.
7. Bozzano F. Immunology of tuberculosis / A. Dorhoi, S.H. Kaufmann // Semin Immunopathol. – 2016. – № 38 (2). – P. 153–166.
8. Brighenti S. Local immune responses in human tuberculosis: learning from the site of infection / S. Brighenti, J. Andersson // The Journal of Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 205 (2). – P. 316–324.
9. Hussaina T. CD4+, CD8+, CD3+ cell counts and CD4+/CD8+ ratio among patients with mycobacterial diseases (leprosy, tuberculosis), HIV infections, and normal healthy adults: a comparative analysis of studies in different regions of India / T. Hussaina [et al.] // J. of Immunoassay and Immunochemistry. – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 420–443.
10. Dorhoi A. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis / A. Dorhoi, S.H. Kaufmann // Semin Immunopathol. – 2016. – № 38 (2). – P. 153–166.
11. Hunter R.L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: an illustrated critical review / R. L. Hunter // Tuberculosis (Edinb.). – 2011. – Vol. 91, № 61. – P. 497–509.
12. Hunter R.L. Tuberculosis as a three-act play: A new paradigm for the pathogenesis of pulmonary tuberculosis / R. L. Hunter // Tuberculosis (Edinb.). – 2016. – Vol. 97. – P. 8–17.
13. Kaplan G. Mycobacterium tuberculosis growth at the cavity surface : a microenvironment with failed immunity / G. Kaplan [et al.] // Infect. Immun. – 2003. – № 71. – P. 7099–7108.
14. Miranda M.S. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defense mechanism providing a safety shelter for the bacteria? / M.S. Miranda [et al.] // Clinical and Developmental Immunol. – 2012. – Режим доступу : doi:10.1155/2012/139127.
15. Gideon H.P. Variability in tuberculosis granuloma T cell responses exists, but a balance of pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with sterilization / H.P. Gideon [et al.] // PLoS One. – 2015. – Режим доступу : doi: 10.1371/journal.ppat.1004603.

Реферат

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА Т-ЛИМФОЦИТОВ В ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ С ТУБЕРКУЛЕМОЙ ПРИ РАЗНОЙ АКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Загаба Л.М., Кузовкова С.Д., Лискина И.В., Мельник О.А.

Ключевые слова: туберкулема легкого, иммуногистохимическое исследование, CD4+ и CD8+ Т лимфоциты.

В статье приведены данные о представленности и количественной характеристике основных субпопуляций Т лимфоцитов в легочной ткани при хроническом течении легочного туберкулеза в форме туберкулем (Тб). Целью исследования было определение особенностей локализации и относительно-го количества CD4 + и CD8 + Т лимфоцитов в легочной ткани с туберкулемой при разной активности специфического воспаления. По результатам традиционного гистологического исследования были сформированы 2 группы: 18 случаев с морфологически высокой степенью активности специфического воспаления (основная группа) и 16 случаев – с умеренно-низкой степенью активности (группа сравнения) для дальнейшего иммуногистохимического (ИГХ) исследования. ИГХ исследование проводилось на автостейнере AUTOSTAINER 360-2D с системой Ultra Vision Quanto HRP DAB для визуализации продуктов реакции. Использованы мышиное моноклональное антитело (мкАТ) CD4 и кроличье мкАТ CD8. При микроскопическом исследовании определяли локализацию CD положительных клеток в грануляционном и фиброзном слоях капсулы Тб, в лимфоидных скоплениях и в гранулемах с различной локализацией. Установлено, что CD4 + и CD8 + клетки являются постоянным клеточным компонентом всех гистологических структур легочной ткани в случаях Тб легких, независимо от степени активности специфического воспалительного процесса. Выявлено достоверно большее количество CD4 + клеток в грануляционном слое Тб, а CD8 + клеток – в фиброзном слое капсулы Тб при морфологически высокой степени активности специфического воспалительного процесса ($p < 0,05$). В лимфоидных скоплениях при морфологически высокой активности воспалительного процесса выявлено достоверно большее количество CD4 + лимфоцитов по сравнению с CD8 + клетками ($p < 0,001$). В гранулемах наблюдалось достоверно большее относительное количество CD4 + клеток в группе с умеренно-низкой степенью активности специфического воспаления ($p < 0,05$). Значение иммунорегуляторного индекса CD 4 + /CD 8 + клеток существенно не менялось в различных структурах легочной ткани с туберкулемой при разной степени активности специфического воспаления, и в целом его величина существенно не отличалась от нормального значения.

Summary

DETECTION RATE AND QUANTITATIVE CHARACTERISTICS OF T-LYMPHOCYTES IN LUNG TISSUE HAVING TUBERCULOMAS UNDER VARIOUS ACTIVITY OF SPECIFIC INFLAMMATORY PROCESS

Zagaba L.M., Kuzovkova S.D., Liskina I.V., Melnik O.A.

Key words: lung tuberculoma, immunohistochemical study, CD4 + and CD8 + T lymphocytes.

The article presents data on the incidence and quantitative characterization of the major subpopulations of T lymphocytes in lung tissue in chronic pulmonary tuberculosis in the form of tuberculoma (TB). The aim was to identify the characteristics of the localization and the relative amount of CD4 + and CD8 + T lymphocytes in lung tissue with tuberculoma under different intensity of specific inflammation. According to the results of the standard histological examination there were formed 2 groups: 18 cases with morphologically highly specific inflammation (test group) and 16 cases with a moderately low level of inflammation (control group) for further immunohistochemistry (IHC) studies. IHC study was conducted by using autostainer AUTOSTAINER 360-2D with Ultra Vision Quanto HRP DAB system for visualizing the reaction products. We used a murine monoclonal antibody (MAb) CD4 MAb and rabbit CD8. Microscopic examination revealed the localization of CD positive cells in the granulation and fibrous layers of TB capsule, in lymphoid aggregates and in granulomas with different localization. It has been established that the CD4 + and CD8 + cells are the permanent cell component in all histological structures of lung tissue in cases of pulmonary TB, regardless of the specific activity of the inflammatory process. We revealed significantly greater number of CD4 + cells in the granulation layer TB and CD8 + T cells in the layer of fibrous TB capsules under morphologically highly specific activity of the inflammatory process ($p < 0.05$). The lymphoid aggregates morphologically with high inflammatory activity showed significantly greater number of CD4 + lymphocytes as compared to CD8 + cells ($p < 0.001$). Granulomas were observed to have significantly higher relative number of CD4 + cells in the group with moderately low specific activity of inflammation ($p < 0.05$). The value of the immunoregulatory index CD 4 + / CD 8 + cells did not change significantly in the different structures of the lung tissue with tuberculoma with varying degrees of specific inflammatory activity, and in general, its value is not significantly different from the normal values.

УДК 615:616.8-009.85-092.9-008

Кратенко А.С., Вовк К.В., Сокруто О.В., Николенко Е.Я.,
Александрова Н.К., Ларичева Л.В., Кандыба В.П., Квитчатая А.И., Летик И.В.

L-ТРИПТОФАН: ГИПОТЕНЗИВНОЕ, ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ, КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТРЕССЕ

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Харьковская национальная фармацевтическая академия

Харьковский национальный медицинский университет

В настоящее время эмоциональный стресс (ЭС) является общепризнанным фактором риска, способствующим возникновению сердечнососудистой патологии и сахарного диабета. Эмоциональные реакции отрицательного характера, создающие очаги застойного эмоционального возбуждения лежат в основе формирования стойкой гипертензии, ускоренного развития атеросклероза, ИБС, неврозов и т.д. Принимая во внимание значительный рост психозмоционального напряжения в жизни современного человека, поиск адекватной фармакологической стрессопротекции среди естественных метаболитов является актуальным и современным.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, L-триптофан.

Работа является фрагментом хоздоговорной темы института «Фармакологии и токсикологии АМН Украины» (г. Киев)
«Изучение антистрессовых свойств L-триптофана».

В настоящее время эмоциональный стресс (ЭС) является общепризнанным фактором риска, способствующим возникновению сердечнососудистой патологии и сахарного диабета [1,2]. Эмоциональные реакции отрицательного характера, создающие очаги застойного эмоционального возбуждения лежат в основе формирования стойкой гипертензии, ускоренного развития атеросклероза, ИБС, неврозов и т.д. [3]. Принимая во внимание значительный рост психозмоционального напряжения в жизни современного человека, поиск адекватной фармакологической стрессопротекции среди естественных метаболитов является актуальным и современным. Активно изучаются антистрессовые эффекты соединений, являющихся компонентами природной стрессозащитной системы организма [4,5], среди которых аминокислота L-триптофан позиционируется как для синтеза целого ряда метаболитов, в том числе со стрессоустойчивыми свойствами [6]. В большинстве работ антистрессовая активность L-триптофана связывается с его центральными эффектами, однако не исключается защитное действие на периферии, в частности, при ишемии миокарда [7]. ЭС активирует процессы свободно-радикального окисления в крови и тканях, что приводит к повреждению миокарда и эндотелия сосудов. Продолжительный стресс вызывает подъем артериального давления (АД), учащения сердечных сокращений, повреждает β -клетки островкового аппарата поджелудочной железы и снижает продукцию инсулина, вызывая диабетогенный эффект [8].

Цель работы

Изучить стрессозащитное действие L-триптофана на сердечнососудистую систему (ССС) и его метаболизм в условиях ЭС.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 72 половозрелых крысах линии «Вистар» обоего пола, массой 180-230 граммов. Моделью эмоционального стресса (ЭС) был «конфликт афферентных раздражений» по 2 часа в течение двух дней. Исследования выполнялись сразу после эмоционально-стрессового воздействия. Эксперименты проводились согласно положению «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985). Функциональное состояние сердечнососудистой системы оценивалось по частоте сердечных сокращений (ЧСС), амплитуде зубца Т и уровню АД. ЧСС и амплитуду зубца Т рассчитывали по ЭКГ (электрокардиограф ЭК ИТ-03М). АД регистрировали на хвостовой артерии крыс с помощью пьезодатчика. Уровень глюкозы в крови определяли ортотолуидиновым методом. Серотонин крови определяли флюориметрическим методом Л.Я. Прошиной. Определение содержания триптофана и кинуренина в плазме крови крыс производилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Фармакологическим объектом исследования был L-триптофан. Препарат вводился в виде взвеси перорально в дозе 50 мг/кг за 2 часа до ЭС. Результаты исследования обрабатывались с помощью t-критерии Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов прежде всего отражает статистически достоверное повышение АД, ЧСС и снижение амплитуды зубца Т на ЭКГ в условиях ЭС (табл. 1). Данные результаты свидетельствуют о положительном влиянии на экспериментально вызванную ишемию миокарда и подлежат дальнейшим исследованиям. Моделируемый ЭС приводит к возникновению выра-

женной гипергликемии (в 2,5 раза в сравнении с контролем). Введение L-триптофана статистически достоверно препятствует стрессорному

повышению уровня глюкозы в плазме крови, обнаруживая гипогликемический эффект в сравнении с контролем (табл. 2).

Таблица 1
Влияние L-триптофана на функциональные изменения сердечнососудистой системы у крыс в условиях ЭС

Условия опыта	Количество животных, n	АД, мм.рт.ст	ЧСС, уд/мин	Амплитуда зубца Т, мВ
Контроль	G	115±6,0	358±9,3	0,19±0,017
ЭС	G	133±8,8 ¹	453±14,8 ¹	0,11±0,012 ¹
Триптофан+ЭС	G	99±7,0 ²	414±23,4	0,14±0,02 ²

Примечание: ¹ - статистически достоверно в сравнении с контролем;

² - статистически достоверно в сравнении со стрессом.

Таблица 2
Влияние L-триптофана на содержание глюкозы в плазме крови крыс в условиях ЭС

Условия опыта	Количество животных, n	Содержание глюкозы в плазме крови, ммоль/л
Контроль	G	3,6±0,24
ЭС	G	8,5±1,26 ¹
Триптофан+ЭС	G	2,7±0,16 ²

Примечание: ¹ - статистически достоверно в сравнении с контролем;

² - статистически достоверно в сравнении со стрессом.

Таблица 3
Влияние L-триптофана на содержание триптофана, серотонина и кинуренина в плазме крови крыс в условиях ЭС

Условия опыта	Количество животных, n	Содержание триптофана, нмоль/л	Содержание серотонина, нмоль/л	Содержание кинуренина, нмоль/л
Контроль	G	27,4±3,4	0,3±0,04	1,58±0,24
ЭС	G	19,4±1,9 ¹	0,43±0,01 ¹	0,67±0,05 ¹
Триптофан+ЭС	G	5,1±0,8 ^{1,2}	0,24±0,01 ²	2,11±0,14 ²

Примечание: ¹ - статистически достоверно в сравнении с контролем;

² - статистически достоверно в сравнении со стрессом.

Показатели уровня содержания триптофана и его метаболитов в плазме крови при ЭС и в условиях использования L-триптофана были следующими (табл. 3).

Уровень триптофана и кинуренина статистически снижается при ЭС в плазме крови. При этом наблюдается повышение содержания серотонина. Полученные результаты соотносятся с данными литературы о снижении уровня триптофана в плазме при болевом стрессе [8] и повышении серотонина при иммобилизационном стрессе [9]. Можно предположить, что при ЭС происходит усиление метаболизма триптофана и накопление серотонина который обладает способностью повышать АД, свертываемость крови и является болевым нейромедиатором в периферических тканях. Снижение уровня кинуренина плазмы крови в условиях ЭС может свидетельствовать о его утилизации в связи со стрессовой активацией ферментных систем.

Введенный накануне ЭС L – триптофан снижает содержание триптофана в плазме крови ниже уровня. При этом серотонин и кинуренин статистически достоверно восстанавливается в плазме крови до контрольных цифр.

Обсуждение результатов исследования

В целом, препарат L – триптофан (50 мг/кг) достаточно эффективно предотвращает стрессорное напряжение ССС и стрессорную гипергликемию. При этом он восстанавливает уровень серотонина и кинуренина в плазме крови в условиях ЭС. Наряду с общепринятым мнением о триптофане, как о прекурсоре серотонина –

центрального антистрессового нейромедиатора, эта аминокислота обозначена как компонент антиоксидантной системы организма в условиях стресса. По-визуальному, стрессопротекторные эффекты L – триптофана обусловлены его поллитропным действием.

Выводы

1. Введение L –триптофана (50 мг/кг) однократно в желудок за 2 часа до ЭС ослабляет стрессовое напряжение ССС, что проявляется снижением АД, ЧСС и восстановлением зубца Т.
2. L–триптофан в условиях ЭС оказывает воздействие на метаболизм триптофана в различных структурах головного мозга, которое проявляется восстановлением уровня его метаболитов.
3. Антистрессовые эффекты L–триптофана обусловлены, возможно, его центральным нейротропным, антиоксидантным и метаболическим действием.

Перспективы дальнейших исследований

Описанные данные и полученные нами предварительные результаты позволяют считать актуальным дальнейшее изучение метаболизма L-триптофана и его стрессопротекторные эффекты.

Литература

1. Судаков К.В. Артериальная гипертензия при эмоциональном стрессе: нервные и гуморальные механизмы ее пролонгирования / К.В. Судаков // Физиологический журнал им. Сеченова. – 1993. – Т. 79, № 8. – С. 22-33.
2. McCowen K.C. Stress – induced hyperglycaemia / K.C. McCowen, A. Malbotra, B.R. Bistrain // Crit. Care Clin. - 2001. – Vol. 17. – P. 107-124.

3. Иззатизаде К.Ф. Нарушение обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К.Ф. Иззатизаде, А.В. Баша, Н. Демчук // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2004. - № 9. - С. 62-70.
4. Киричек Л.Т. Перспективы клинического применения стресспротекторов / Л.Т. Киричек, Е.Г. Дубенко, А.В. Перепелица [и др.] // Клиническая фармакология. - 2009. - № 2. - С. 116-119.
5. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л.Т. Киричек. - Х. : «Контракт», 2008. - 302 с.
6. Сурмач Е.М. Ишемическая болезнь сердца и депрессия: патофизиологические связи, роль метаболизма триптофана / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, Е.М. Дорошенко // Кардиология в Бельгии. 2013. - № 2 (24). - С. 21-31.
7. Власова Ю.Р. Некоторые стороны обмена триптофана при кровопотере и других видах стресса : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 03.01.04 «Биохимия» / Ю.Р. Власова. - Челябинск. - 1973. - 29 с.
8. Лобачева И.И. Содержание серотонина в периферических органах и тканях в норме и при действии стресса в процессе развития крыс / И.И. Лобачева // Изв. Сибирского отделения АН СССР. Серия биол. наук. 1982. - № 5, Вып. 1. - С. 112-116.
9. Федин А.И. Интенсивная терапия ишемического инсульта / А.И. Федин, С.А. Румянцев. - М. : «Медицинская книга», 2002. - 284 с.

Реферат

L-ТРИПТОФАН: ГІПОТЕНЗИВНА, ГІПОГЛІКЕМІЧНА, КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТРЕСІ

Кратенко А.С., Вовк К.В., Сокруто О.В., Ніколенко Є.Я., Александрова Н.К., Ларичева Л.В., Кандиба В.П., Квітчатая А.І., Летик І.В.
Ключові слова: емоційний стрес, L-триптофан.

В даний час емоційний стрес (ЕС) є загально визнаним чинником ризику, що сприяє виникненню серцево-судинної патології та цукрового діабету. Емоційні реакції негативного характеру, що створюють осередки застійного емоційного збудження, лежать в основі формування стійкої гіпертензії, прискореного розвитку атеросклерозу, ІХС, неврозів і т.д. Беручи до уваги значне зростання психоемоційного напруження в житті сучасної людини, пошук адекватної фармакологічної стрессопротекції серед природних метаболітів є актуальним і сучасним.

Summary

L-TRYPTOPHAN: HYPOTENSIVE, HYPOGLYCAEMIC, CARDIOPROTECTIVE EFFECTS AND PECULIARITIES OF METABOLISM IN MODELLED STRESS

Kratenko A.S., Vovk K.V., Sokruto O.V., Nikolenko E.Ya., Alexandrova N.K., Laricheva L.V., Kanduba V.P., Kvitchataya A.I., Letik I.V.
Key words: emotional stress, L-tryptophan.

Currently, emotional stress (ES) is a recognized as one of risk factors contributing into occurrence of cardiovascular disease and diabetes. Negative emotional reactions by setting up sites of long-lasting excitement underlie the development of stable hypertension, accelerated development of atherosclerosis, coronary heart disease, neurosis, etc. Taking into account the significant increase in emotional stress nowadays, the search for adequate pharmacological stress protection among natural metabolite is quite relevant and contemporary. L tryptophan (50 mg / kg) once in the stomach 2 hours before the EC reduces the stress voltage that is manifested by decreased blood pressure, heart rate and the recovery of T wave. L tryptophan under ES affects the metabolism of tryptophan in various brain structures that is manifested by reduction of the level of its metabolites. Antistress effects produced by L tryptophan can be associated with its central neurotropic, anti-oxidant and metabolic actions. Data described in this article and previously obtained suggest further study of the actual metabolism of L-tryptophan and stress-protective effects.

УДК 615.221:547.461.2

Литвинова О.М.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проведені скринінгові дослідження з вивчення взаємодії 50 нових похідних оксамінової кислоти з аналептиками. Встановлено, що сполуки, які досліджувались, мають виражену протисудомну активність. Серед похідних оксамінових кислот виявлені сполуки як ті, що потенціюють дію аналептиків, так і речовини, які надають захисний ефект від дії судинних отрут, що визначає перспективність їх подальшого вивчення.

Ключові слова: протисудомна активність, ЦНС, похідні оксамінової кислоти.

Робота виконана згідно програми НДР Національного фармацевтичного університету по проблемі «Створення нових лікарських препаратів», № держ. реєстрації 0198U007008.

Вступ

Однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я є пошук нових високоактивних і безпечних лікарських засобів [3].

Проведений аналіз доступної літератури свідчить про високу реакційну здатність дикарбонових кислот і продуктів їх циклізації – бензими-

дазолів і бензооксазолів, які володіють широким спектром, фармакологічної активності: нормалізують вуглеводний обмін, оксигенацію тканин, регулюють білковий обмін, проявляють гіпоглікемічну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну і нейротропну дію [1,5,6].

Враховуючи дані комп'ютерного прогнозу і даних літератури про вплив заміщених

оксамінових кислот на центральну нервову систему метою даного дослідження було вивчення взаємодії нових похідних оксамінових кислот з аналептиками.

Матеріали і методи дослідження

Протисудомну активність похідних оксамінової кислоти (спол. 1-50) визначали по тесту взаємодії з засобами, які збуджують центральну нервову систему [2,7]. Досліди проводили на білих щурах лінії Вістар масою 140-200 г по 6 тварин в кожній серії. Відібрані речовини вводили внутрішньочеревинно. Через 30 хвилин відтворювали клоніко-тонічні судоми підшкірним введенням коразолу (80 мг/кг) і кордіаміну (300 мг/кг). Критерієм оцінки протисудомного ефекту служила зміна характеру судорожного нападу. Захищеними від судом вважали всіх тварин, у яких мали місце тільки окремі здригання або

слабка клонічна фаза судом. Експерименти з тваринами проводилися згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986). Дані обробляли методами параметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [4].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати отриманих експериментальних даних представлені в таблиці. Аналіз представлених в таблиці даних показує, що у ряді арил-аміноетиламідів аренсульфонілоксамінових кислот (спол. 1-20) більшість речовин потенціювали дію аналептиків: коразолу і кордіаміну. Після їх введення через 20-30 хвилин у тварин спостерігали клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік і чіткою фазою тонічної екстензії.

Таблиця

Взаємодія заміщених оксамінових кислот з аналептиками в дослідах на білих щурах популяції Вістар

Сполука	Доза мг/кг	Важкість судом		Сполука	Доза мг/кг	Важкість судом	
		Коразол (80мг/кг)	Кордіамін (300 мг/кг)			Коразол (80мг/кг)	Кордіамін (300 мг/кг)
1	24,8	+	-	26	19,0	++	+
2	26,0	-	-	27	16,9	+	+
3	22,0	-	-	28	16,2	+	+
4	21,8	-	-	29	17,7	-	++
5	28,0	-	-	30	19,4	+	+
6	20,4	+	+	31	15,8	-	-
7	24,0	-	-	32	16,8	+	-
8	19,2	--	-	33	12,9	+	-
9	19,5	--	--	34	14,2	+	+
10	16,2	+	+	35	13,7	++	+
11	18,5	--	--	36	17,2	+	+
12	26,2	---	--	37	21,1	-	+
13	20,7	-	-	38	22,8	+	+
14	19,4	+	+	39	20,5	+	+
15	17,3	++	+	40	21,5	++	+
16	20,5	+	-	41	15,9	+	+
17	19,7	-	+	42	33,4	+	+
18	17,1	+	+	43	32,0	+	+
19	20,9	--	---	44	31,4	++	+
20	22,5	+	+	45	32,3	++	++
21	22,8	+	+	46	37,8	+	-
22	15,9	+	-	47	31,0	++	++
23	17,2	+	+	48	31,6	+++	+++
24	20,5	++	+	49	30,4	+	++
25	16,3	++	++	50	30,2	++	++
Фенобарбітал	10,0	+++	++++	Дифенін	10,0	++++	++++

Умовні позначення: - відсутність протисудомної дії; ++ протисудомна дія; +++ виражена протисудомна дія;

++++ повний захист від судом; -- виражені клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік і чіткою фазою тонічної екстензії; --- клоніко-тонічні судоми з летальним результатом.

Найбільш виражену потенціюючу дію судорожних трут спостерігали після введення сполук 12 і 19. У всіх тварин відмічалися клоніко-тонічні судоми з летальним результатом.

Слабкий захисний ефект надавали спол. 1, 10, 14, 18. Після введення даних речовин спостерігали збільшення латентного періоду перших судорожних проявів і зменшення тяжкості дії судорожних трут в порівнянні з контрольною групою. Більш виражена протисудомна дія (спол. 24, 25) була виявлена серед вивчених етилових ефірів в-N-ацил-N-ариламіно-

етилілоксамінової кислоти (спол. 21-26). Сполуки 21-23 і 26 надавали слабкий захисний ефект від дії судорожних отрут.

Серед N-ацил-N-ариламіноетиламідів аренсульфонілоксамінових кислот (спол. 27-41) виявлені сполуки 35 і 40, які проявляють протисудомну дію, збільшуючи латентний період настання клоніко-тонічних судом і зменшуючи їх важкість. У даному ряду не виявлено речовин, що потенціюють дію аналептиків. Слід зазначити, що найбільш виражена протисудомна дія серед всіх вивчених речовин надає сполука 48 (4 -

бром - аренсульфаміду - I - адамантилоксаминової кислоти), яка в дозі 31,6 мг/кг запобігає настанню клоніко-тонічних судом у тварин. Лише у деяких тварин відмічались одиничні судорожні здригання. Дана речовина захищає тварин від загибелі при дії досліджуваних судорожних трут. Слабкий захисний ефект від дії судорожних трут надають сполуки 42, 43, 47, 49 і 50.

Таким чином, введення в структуру молекули аренсульфаміду - I - адамантилоксаминової кислоти атома бром (спол.48) сприяє прояву найбільшої протисудомної дії серед всіх вивчених сполук.

Висновки

1. Встановлено, що сполуки, які досліджувались, мають виражену протисудомну активність, сполука 48 значно збільшує латентний період перших судорожних проявів і запобігає загибелі тварин від токсичної дії судорожних отрут.

2. Доцільне подальше вивчення сполук 9, 11, 12 і 19, які потенціюють дію психостимуляторів.

Перспективи подальших досліджень

Похідні оксамінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення лікарських засобів з протисудомними та аналептичними властивостями.

Література

1. Георгиянц В.А. Противосудорожная активность и ее зависимость от молекулярной структуры N, N', N'', N''' – тетразамещенных амидов 1,1,3,3-пропан-тетракарбоновой кислоты / В.А. Георгиянц // Вісник фармації. – 2013. – № 3 (55). – С. 18-23.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [Метод. рекомендації] / За ред. О.В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
3. Комpendиум 2015. Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. – К. : Морион, 2015. – 1408 с.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич - К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
5. Литвинова О.Н. Экспериментальное изучение аспектов терапевтического действия нового производного оксаминной кислоты / О.Н. Литвинова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2015. – № 2 (2). – С. 130-135.
6. Литвинова О.М. Экспериментальные исследования анальгетической активности новых похідних дикарбоновых кислот / О.М. Литвинова // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2(38). – С. 51-54.
7. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, Б.Б. Гацура. – М. : Медицина, 2000. – С. 117-320.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Литвинова О.Н.

Ключевые слова: противосудорожная активность, ЦНС, производные оксаминной кислоты.

Проведены скрининговые исследования по изучению взаимодействия 50 новых производных оксаминной кислоты с аналептиками. Установлено, что исследуемые соединения обладают выраженной противосудорожной активностью. Среди производных оксаминных кислот обнаружены соединения как потенцирующие действие аналептиков, так и вещества, оказывающие защитный эффект от действия судорожных ядов, что определяет перспективность их дальнейшего изучения.

Summary

ANTICONVULSANT EFFECTS OF OXAMINIC ACIDS DERIVATES

Lytvinova O.N.

Key words: anticonvulsant activity, CNS, oxaminic acids derivatives.

Screening studies on the interaction of 50 new derivatives of oxaminic acid with analeptics were carried out. It has been established that the test compounds have pronounced anticonvulsive effect. Among the derivatives of oxaminic acid there are compounds that potentiate effects of analeptics and substances producing a protective effect on the convulsive action of poisons. These properties require further in-depth study.

УДК 616.831.-005.1/7+576.7

Макаренко А., Ковтун А., Петров Ф., Васильева И.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ «АМПАССЕ», «М₂» И «ЦЕРЕБРАЛА» НА СИСТЕМНУЮ ГЛИАЛЬНУЮ КЛЕТОЧНУЮ РЕАКЦИЮ СЕНСОМОТОРНОГО ЦЕРЕБРОКОРТЕКСА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ГВУЗ «Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди», г. Переяслав-Хмельницький

Інститут захисту рослин НААНУ, г. Київ

Інститут продовольствених ресурсів НААНУ, г. Київ

ГУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ», г. Київ

В статье показаны результаты изучения влияния лекарственных средств из группы трофопропинов – «Церебрал» и «М₂» и средства «Ампассе», N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты кальциевую соль на состояние глиальной системы сенсомоторного цереброкортекса белых крыс при моделировании острого геморрагического инсульта (ГИ). Установлено, что «Ампассе» сбалансировано влияет на уровень всех типов глиоцитов, «М₂» обладает выраженным астроглиопротекторным действием, возвращая к норме показатель ГИК 1, а терапия средством «Церебрал» сопровождалась значительным увеличением числа микроглиоцитов, при этом частично увеличивалось число олигодендроцитов. Сравнительный анализ влияния антиинсультных средств на цереброкортекс опытных крыс с моделью ГИ свидетельствует о высокой чувствительности и селективности влияния изученных средств на отдельные пулы глиоцитов, образующих с нейронами отдельные клеточные образования головного мозга млекопитающих.

Ключевые слова: глиальная клеточная реакция, острый геморрагический инсульт, экспериментальное моделирование

Введение

В нейронауке выделяют большую группу лекарственных средств, обладающих нейропротекторными свойствами: постсинаптические антагонисты глутамата, пресинаптические ингибиторы глутамата, блокаторы кальциевых каналов, антиоксиданты, ноотропы и другие. Целесообразность их применения доказана многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями. В то же время остается недостаточно изученной система глиального гомеостаза клеточных образований мозга на действия патогенетических факторов острой недостаточности мозгового кровообращения (ОНМК) и механизмы их регуляции под влиянием лекарственных средств (Макаренко и др., 2014). Реакцию глиоцитов описывают общим термином глиоз без детализации и конкретизации особенностей реакции различных типов глиальных клеток на патологические факторы ОНМК [5,7].

Для стабилизации глиального гомеостаза при инсульте могут быть использованы трофопропиновые лечебные средства, такие как «М₂» и «Церебрал», которые позитивно влияют на состояние глио-глиальных взаимоотношений образований мозга с помощью биоактивных пептидов [16,17,18].

В качестве сравнения было избрано средство «Ампассе», которое было разработано, как эффективное и малотоксичное средство, обладающее психотропным и нейропротекторным действием. Данный препарат демонстрирует выраженное антигипоксическое действие, проявляющееся в способности предупреждать нарушение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях клеток мозга в острый

период черепно-мозговой травмы, уменьшая потребность нейронов в кислороде (Одинак М.М., 2001). Наличие антигипоксических свойств у данного препарата является общим признаком ноотропных и нейропротективных эффектов нейропротекторных средств [19].

Целью проведенного исследования явилось изучение динамики изменений глио-глиальных взаимоотношений, а также характера структурных и количественных изменений, развивающихся в глиальной системе сенсомоторного цереброкортексе опытных крыс в условиях моделирования острого монополушарного геморрагического инсульта (ГИ) и после его экспериментальной фармакотерапии лечебными средствами «Ампассе», «М₂» и «Церебралом».

Объект и методы исследования

Работа выполнена на 80 половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар, средний вес которых составлял $225,5 \pm 10,2$ г в начале эксперимента. Животные были разделены на контрольную и три экспериментальные группы, каждая из которых состояла из 20 особей. Использовалась авторская методика воспроизведения интрацеребральной посттравматической аутогеморрагии (модели геморрагического инсульта (ГИ)), стандартизированной по объему и степени поражения мозга. Очаг гематомы локализовался в области внутренней капсулы (С.І.) крыс. Данный вариант моделирования ГИ характеризуется минимальным повреждением не только ткани цереброкортекса, но и других нижерасположенных образований мозга [6]. Моделирование ограниченного кровоизлияния воспроизводилось у наркотизированных животных (10% тиопентал натрия, внутривенно, 60 мг/кг), посредством

осуществления механической деструкции ткани мозга в области внутренней капсулы (I.C., L = 4,8-7,0, H = 3,0-5,0; AP = 3,5-4,0) [20] правого полушария (ипсилатерального по отношению к гематоме). С этой целью в область C.I. с помощью стереотаксического прибора (СТМ-3, Россия) вводили специально изготовленный и девиантно отклоненный от оси канюли заточенный мандрен-нож, и выполняли 4-6 вращательных движений. Затем в зону деструкции дополнительно вводили 0,12-0,2 мл аутокрови подопытного животного. После оперативного вмешательства рану наглухо зашивали полиамидной нитью 10/0 ("Ethicon" Шотландия), покровные ткани в области шва обрабатывали 5% спиртовым раствором йода.

Через 10 дней после моделирования ГИ, 10 животным одной из экспериментальных групп интраперитонеально вводился препарат «Ампассе» в дозе 0,1 мг/кг в течение 14 дней, а крысам двух других – «М₂» в дозе 0,1 мг/кг в течение 10 дней и «Церебрал» – интраназально (по 2-3 капли в обе ноздри в дозе 0,15 мг/кг/сут) также в течение 10 дней. Все экспериментальные исследования на животных проводились согласно нормативам Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996).

Средство «Митохондрин» («М₂») представляет собой комплекс трофинотропных регуляторных олигопептидов с молекулярной массой 250-500 Да, полипептидов с молекулярной массой до 7000 Да и комплекса доминирующих аминокислот: глутаминовой и аспарагиновой, глицина, аланина, серина и валина, полученных из митохондриальной ткани (мозга, печени и поджелудочной железы) новорожденных молочных поросят. Действующими факторами «М₂» считаются вещества, образующиеся в тканях животных. Вследствие ряда последовательных родовых схваток, сопровождающихся развитием гипоксии [1].

«Церебрал» получают из коры больших полушарий головного мозга самок свиней, успешно перенесших геморрагический инсульт. По химическому составу препарат состоит из собой комплекса аминокислот (АК) и пептидов. Доминирующими АК в «Церебрале», как и в «Митохондринах» являются глутаминовая и аспарагиновая кислоты, но преобладают глицин, серин и аланин, что свидетельствует о резких биохимических изменениях в составе мозга животных, перенесших инсульт. В составе «Церебрала» установлено наличие пептидов длиной 3-12 АК [2].

«Ампассе» представляет собой кальциевую соль N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты. Это оригинальный препарат, относящийся к группе ноотропов [3].

Для гистологических исследований отбирались участки сенсомоторной коры больших полушарий головного мозга крыс через 10 дней лечения, т.е. после завершения курса (фарма-

котерапии). Ткани мозга крыс фиксировали перфузией 10% раствором нейтрального формалина (рН 7,4), приготовленного на фосфатном буфере. Зафиксированный головной мозг крыс обезжизняли в батарее спиртов возрастающей концентрации и заливали в жидкий парафин. С помощью санного микротомы МС-2 (Россия), получали фронтальные срезы полушарий головного мозга животных толщиной 6-8 мкм, которые окрашивались растворами метиленового синего, тионина или гематоксилина-эозина. В окрашенных срезах на светооптическом микроскопе Micromed XS-5520 (Китай) (общее увеличение 160х (объектив - 10х, окуляр - 16х; стандартная площадь среза 689000 мкм²) исследовали 10 разных полей зрения. Целью исследования стало установление общего состава и идентификация количества разных типов глиоцитов – астроцитов, олигодендроглиоцитов и микроглиоцитов всех слоев сенсомоторной зоны цереброкортекса ипсилатерального очагу ГИ полушария головного мозга. При этом была изучена роль разных типов глиоцитов для функционирования сенсомоторного цереброкортекса млекопитающих в условиях использования разных вариантов экспериментальной фармакотерапии ОНМК, и в частности, ГИ. Типы глиальных клеток определяли и подсчитывали с использованием следующих дифференциальных критериев: 1) структуры, формы ядер и тел глиальных клеток; 2) интенсивности их окраски и 3) характера прилегающих им ядерно-цитоплазматических отношений.

Фотографирование участков клеточных образований мозга проводили с помощью цифровой камеры TourCam SCMOS03000KPA 3.0. (Китай), а обработку микрофотографий осуществляли в графическом редакторе Adobe Photoshop CS6. Для количественно-качественной оценки глиоцитов сенсомоторного цереброкортекса головного мозга крыс использовали разработанные и предложенные нами системно-клеточные показатели:

а) оценку глиальной формулы (ГФ) (количественного и процентного содержания отдельных типов нервных клеток (астроцитов, олигодендроглиоцитов, микроглиоцитов) по отношению к общему количеству глиоцитов;

б) глиальных индексов количественных (ГИК) (соотношений суммы одного типа глиоцитов по отношению к другому):

Гик 1 – суммы астроцитов к микроглиоцитам;

Гик 2 – олигодендроглиоцитов к микроглиоцитам;

Гик 3 – астроцитов к общему количеству олигодендроглиоцитов (Макаренко А.Н. и соавт., 2014).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами описательной и вариационной статистики, используя программу SPSS Statistics Data Editor. Для анализа общих количественных закономерностей в исследуе-

мых нами группах результатов использовали следующие статистические показатели – меру центральной тенденции с вычислением среднего арифметического и меру изменчивости – с вычислением стандартного отклонения. Достоверность различий между данными сравниваемых контрольной и опытной групп оценивали по U-критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$).

Результаты исследований и их обсуждение

В процессе проведения исследования было установлено, что у опытных животных с экспериментальной моделью ГИ, число астроцитов и олигодендроцитов уменьшалось, а микроглиоцитов – одновременно увеличивалось. В системе нейроглии цереброкортекса происходили значительные изменения. Наиболее выраженные из них были связаны с микроглиоцитами, а именно существенным их количественным увеличением (на 22,02%), в то время как доля астроцитов и олигодендроцитов уменьшалась на 4,98% и 17,04% соответственно (Табл.1).

После применения с лечебной целью средства «Ампассе» число астроцитов выросло в сравнении с группой ГИ на 59,36% и на 15,42%, т.е. было больше, чем у животных контрольной группы. При прочих равных условиях число олигодендроцитов уменьшалось лишь на 24,65%, а микроглиоцитов – увеличилось на 6,60% в сравнении с группой ГИ (табл.1). Показатели глиальной формулы также изменялись в направлении, свидетельствующем о стабилизации межклеточных соотношений разных типов глиоцитов и характерных для цереброкортекса животных контрольной группы. При этом, доля астроцитов и олигодендроцитов выросла на 9,96% и 7,35% соответственно, а доля микроглиоцитов – уменьшалась на 7,32% в сравнении с опытной группой животных с воспроизведенным ГИ

(Табл.1).

В случае применения средства «М₂» отмечалось увеличение числа астроцитов на 43,90% по сравнению с группой ГИ. Этот показатель был наиболее близким к контрольным среди всех использованных в данном сравнительно-фармакологическом изучении средств (но ниже контрольного показателя на 14,35%). Число олигодендроцитов и микроглиоцитов уменьшилось на 45,95% и 34,97% соответственно по сравнению со значениями, полученными в цереброкортексе после моделирования ГИ. Эти результаты объективно отразились и при сравнительной оценке глиальных формул: доля астроцитов увеличилась на 17,45%, а олигодендроцитов и микроглиоцитов – уменьшились на 27,17% и 7,32% соответственно по сравнению с аналогичными показателями животных, составлявших группу ГИ.

При проведении фармакотерапии ГИ средством «Церебрал» отмечалось значительное увеличению числа микроглиоцитов (на 37,37%), что нехарактерно для действия двух других использованных средств. При этом число астроцитов оставалось на прежнем уровне, а число олигодендроцитов даже увеличилось на 18,93% в сравнении с группой ГИ. В системном реагировании глиоцитов обнаружено уменьшение доли астроцитов (на 3,65%), что не наблюдалось в случае применения «Ампассе» или «М₂». В то же время, доля олигодендроцитов уменьшалась на 4,0%, а микроглиоцитов – увеличилась на 7,65%. При сравнении с контрольными показателями количество микроглиоцитов увеличивалось на 29,67%, и было существенно выше по сравнению с результатами, полученными при использовании других лекарственных средств (Табл.1).

Таблица 1
Изменения глиальной формулы (количественного состава глиоцитов) сенсомоторного цереброкортекса после моделирования острого геморрагического инсульта и последующей его фармакотерапии. Площадь поля зрения 0,689 мм² (10 полей зрения, $\bar{x} \pm s_x$)

Группы животных	Глиоциты		
	Астроциты	Олигодендроциты	Микроглиоциты
Контроль	298,67 \pm 29,11 17,88%	876,00 \pm 31,64 52,42%	496,50 \pm 22,66 29,70%
ГИ	143,50 \pm 62,73 [*] 12,90%	393,50 \pm 112,52 [*] 35,38%	575,30 \pm 108,27 [*] 51,72%
ГИ+Ампассе (0,1 мг/кг)	353,14 \pm 19,19 ^{*,**} 22,86%	660,10 \pm 35,64 ^{*,**} 42,73%	531,41 \pm 31,44 ^{*,**} 34,40%
ГИ+М ₂ (0,1 мг/кг)	255,80 \pm 36,21 ^{*,**} 30,35%	212,70 \pm 18,03 ^{*,**} 25,25%	374,10 \pm 34,40 ^{*,**} 44,40%
ГИ+Церебрал (0,15 мг/кг)	143 \pm 54,43 [*] 9,25%	485,40 \pm 191,40 [*] 31,38%	918,60 \pm 192,53 ^{*,**} 59,37%

Условные обозначения: ГИ – геморрагический инсульт; М₂ – Митохондрин.

^{*} – статистически достоверно (при $p \leq 0,05$) к контрольным значениям,

^{**} – статистически достоверно (при $p \leq 0,05$) к группе ГИ.

Оценка изменений глиальной формулы сенсомоторного цереброкортекса формулы после использования для фармакотерапии ГИ у крыс лекарственных средств, показала, что «Ампассе», «М₂» и «Церебрал» имеют существенные отличительные особенности влияния на клеточ-

ный состав. Прежде всего, они влияют на глиальный гомеостаз и системные клеточные реакции мозга при моделировании ГИ. Однако следует подчеркнуть, что данный метод (оценки глиальной формулы) позволяет выявить особенности влияния на образования мозга изу-

ченных средств в условиях ГИ. Он является чувствительным и может быть использован при оценке влияния других исследуемых средств и препаратов, как объективный количественный и качественный системный показатель.

Более детальный анализ взаимоотношений различных типов глиоцитов цереброкортекса был осуществлен при оценке показателей ГИК 1-3 (табл.2). В частности, ГИК 1, т.е. отношение количества астроцитов к микроглиоцитам уменьшалось практически в 3 раза после воспроизведения в экспериментальной модели ГИ в сравнении с показателями контрольной группы. После использования лечебных средств «Ампассе» и «М₂» данный показатель возвращался к показателям у контрольных животных, однако после использования средства «Церебрал», ГИК 1 в 4 раза уступал этому показателю.

Полученные данные свидетельствуют о том, что «Церебрал» не только не оказывает проастроцитарного протекторного действия, но и существенно увеличивает популяцию микроглиоцитов цереброкортекса.

ГИК 2 (отношение общего количества олигодендроцитов к микроглиоцитам) существенно уменьшался (практически в 3 раза) после воспроизведения у крыс ГИ. Наиболее близкие к данным контрольных животных значения ГИК 2 были обнаружены после проведенной терапии ГИ при использовании «Ампассе», в то время как терапия средствами «М₂» и «Церебралом» не предупреждала дальнейшего уменьшения данного индекса даже по сравнению с результатами опытной группы с ГИ (табл.2).

Таблица 2
Глиальные индексы (ГИК 1-3) после моделирования геморрагического инсульта и последующей экспериментальной фармакотерапии

Группы животных	ГИК 1 (А/М)	ГИК 2 (О/М)	ГИК 3 (А/О)
Контроль	0,604	1,765	0,343
ГИ	0,261	0,682	0,400
ГИ+Ампассе (0,1 мг/кг)	0,665	1,242	0,535
ГИ+М ₂ (0,1 мг/кг)	0,693	0,573	1,212
ГИ+Церебрал(0,15 мг/кг)	0,155	0,528	0,312

Т.о. только средство «Ампассе» в сравнительном плане с «М₂» и «Церебралом» оказывало более выраженное олигоцитопротекторное действие при ГИ, что свидетельствует о возможности его использования в качестве потенциального средства терапии других демиелинизирующих заболеваний мозга.

Было также установлено, что показатель ГИК3, (отношение количества астроцитов к олигодендроцитам), который частично увеличивался после моделирования ГИ, свидетельствовал об уменьшении в этих условиях терапии общего числа олигодендроцитов цереброкортекса. Использование средств «Ампассе» и «М₂» увеличивало данный индекс практически в 2 и в 4 раза соответственно (в сравнении с контролем), в то время, как при использовании «Церебрала» было отмечено резкое уменьшение данного индекса. Таким образом, для «Ампассе» и, особенно, «М₂» характерно соответствующее проастроцитарное влияние, в то время, как для «Церебрала» такой тип фармакологического действия не характерен.

Выводы

1. При моделировании острого геморрагического инсульта число астроцитов и олигодендроцитов в сенсомоторном цереброкортексе белых крыс по данным ГФ уменьшалось на 52,0% и 55,01% соответственно, при этом число микроглиоцитов увеличилось на 13,7%.

2. Препарат «Ампассе» сбалансировано влияет на уровень всех типов глиоцитов, нормализуя показатели ГИК 1 и ГИК 2. Он обладает астро- и олигоглиопротекторным действием в большей степени, чем «М₂» и «Церебрал».

3. Препарат «М₂» обладает выраженным астроглиопротекторным действием, нормализуя показатель ГИК 1, однако существенно уступает «Ампассе» по степени в олигоглиопротекторной активности.

4. Терапия ГИ средством «Церебрал» сопровождалась значительным увеличением числа микроглиоцитов, при этом частично увеличивалось и число олигодендроцитов.

5. Сравнительный анализ влияния антиинсультных средств на цереброкортекс опытных крыс с моделью ГИ свидетельствует о высокой чувствительности показателей ГФ и ГИК и селективности влияния изученных средств на отдельные типы глиоцитов, образующих с нейронами отдельные клеточные образования головного мозга млекопитающих и о возможности объективной оценки фармакологического действия других и инновационных средств на ЦНС.

Благодарности: Авторы выражают благодарность проф. Гарибовой Т.Л., проф. Ворониной Т.А. и проф. Калининой Т.С. (Институт фармакологии РАМН, г. Москва, РФ) за научно-методическую помощь при выполнении данного сравнительно-фармакологического исследования.

Литература

1. Лекарственный препарат для лечения гипоксических и токсических митохондриальных нарушений и способ его получения. / Макаренко А.Н., Кульчиков А.Е., Морозов С.Г. - Патент РФ №2405.558; 10.12.2010; бюл.№23.
2. Makarenko A.N. Neuroactivating mechanism of action of the new trophicotropic drug cerebral / A.N. Makarenko, I.G. Vasil'eva // Eksp. Klin. Farmakol. - 2004. - Vol. 67, № 4. - P. 12-15.
3. Одно- и двухвалентные соли n-(5-гидроксиникотиноил)-l-глутаминовой кислоты, обладающие психотропным (антидепрессивным и анксиолитическим), нейропротекторным, геропротекторным и противоинсультным действием. / Литвин А.А., Стовбун С.В., Якимук П.В. - Патент № 2314293 от 10.01.2008г

4. Астапова В.М. Атлас «Нервная система человека. Строение и нарушения». 4-е издание, перераб. и доп. / В.М. Астапова, Ю.В. Микадзе — М., 2004. — ПЕР СЭ— 80 с.
5. Думбай В.Н. Структура и функции глии / В.Н. Думбай. - Издательство Южного федерального университета. Ставрополь, 2007. — С. 4-10.
6. Макаренко А.Н. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных / А.Н. Макаренко, Н.С. Косицын, Н.В. Пасикова, М.М. Свинов // Журнал высшей нервной деятельности. — 2002. — Т. 52 (6). — С. 765-768.
7. Абдурасулова И. Н. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейрогенерации / И. Н. Абдурасулова, В. М. Клименко // Мед. акад. журн., 2011. - Т. 11, №1. - С. 12-29.
8. Сухорукова Е.Г. структурная организация астроцитов неокортекса крысы и человека, содержащих глиальный фибриллярный кислый белок : диссертация ... кандидата медицинских наук : спец. 03.03.04 «Клеточная биология, цитология, гистология» / Сухорукова Е.Г. - Санкт-Петербург, 2011.- 101 с.: ил.
9. Сухорукова Е. Г. Структурная организация астроцитов неокортекса крысы и человека, содержащих глиальный фибриллярный кислый белок: Автореф дис... канд. мед. наук. : спец. 03.03.04 «Клеточная биология, цитология, гистология» / Е.Г. Сухорукова – Санкт-Петербург, 2011. – 22 с.
10. Семьянов А.В. Нейрон-глиальное взаимодействие в мозге / А.В. Семьянов, В.Б. Казанцев. Нижний Новгород. – Издательство Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, 2007. – 107 с.
11. Skipor J. The choroid plexus и cerebrospinal fluid system: Undervaluated pathway of neuroendocrine signaling into the brain / J. Skipor, J.-C. Thierry // Acta Neurobiol Exp.— 2008. — Vol. 68. — P. 414-428.
12. Luskin M. B. Neurons, Astrocytes, and Oligodendrocytes of the Rat Cerebral Cortex Originate from Separate Progenitor Cells: An Ultrastructural Analysis of Clonally Related Cells / M. B. Luskin, J. G. Parnavelas, J. A. Barfield // J. Neurosci. — 1993. — Vol. 13, N4. — P. 1730-1750.
13. Mindaugas J. New potential pharmaceutical targets in ependymal cells: research and evaluation / J. Mindaugas. - University of Geneva, Kaunas University of Medicine, 2010. — P. 15-20.
14. Васильев Ю.Г. Гомеостаз и пластичность мозга. / Ю.Г. Васильев, Д.С. Берестов – Ижевск : Ижевская ГСХА, 2011.– 216 с.
15. Макаренко А.Н. Изучение нейрона- и глиоглиальных преобразований в клеточных системах головного мозга в норме и при моделировании цереброваскулярной патологии / А.Н. Макаренко, В.Н. Бибикина, Н.Н. Терещенко, С.И. Савосько // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2014. - Т.14, Випуск 1(45). - С. 100-106.
16. Makarenko O. An original medicine from trophinotropine group for the treatment of cerebrovascular and neurodegenerative diseases. / O. Makarenko, I. Wolfe // The 2016 Alzheimer's disease Congress, 7 – 9 June 2016, London, UK. — 2016. — P.23.
17. Makarenko O. Correction of structure changes in stroke ischemic tissues in the CNS by "Cerebral" / O. Makarenko, I.G. Vasilieva, P. Petrov, I. Wolfe // 2nd Int.Conf. on Neurol. Disorders and Stroke. — April 28-30, 2016. — Dubai, UAE. — J. of Neurol. Disorders. — Apr.2016. — Vol.4, Issue 2. — P.41.
18. Макаренко О.М. Фармакотерапевтична ефективність Мітохондрину (M2) та Церебралу при експериментальному гострому геморагічному інсульті. / О.М. Макаренко, А.М. Ковтун, І.Г. Васильєва // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2015. — Т.15. — Вип.№3 (51). — С.208-212.
19. Киселев А. В. Исследование биологической активности ампасе, кальциевой соли N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» / Киселев Алексей Витальевич - Москва, 2014.- 126 с.
20. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th Edition / G. Paxinos, C. Watson - Elsevier. — 2004. — 456 P.

Реферат

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ «АМПАССЕ», «M2» І «ЦЕРЕБРАЛ» НА СИСТЕМНУ ГЛІАЛЬНУ КЛІТИННУ РЕАКЦІЮ СЕНСОМОТОРНОГО ЦЕРЕБРОКОРТЕКСА БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОГО ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Макаренко А., Ковтун А., Петров Ф., Васильєва І.

Ключові слова: гліальна клітинна реакція, гострий геморагічний інсульт, експериментальне моделювання.

У статті показані результати вивчення впливу лікарських засобів з групи трофінотропінів - «Церебрал» і «M2» і засоби «Ампасе», N- (5-гідроксинікотиніл) -L-глутамінової кислоти кальцієвої солі на стан гліальної системи сенсомоторного цереброкортекса білих щурів при моделюванні гострого геморагічного інсульту (ГІ). Встановлено, що «Ампасе» збалансовано впливає на рівень всіх типів гліоцитів, «M2» має виражену астрогліопротекторну дію, повертаючи до норми показник ДВК 1, а терапія засобом «Церебрал» супроводжувалася значним збільшенням числа мікрогліоцитів, при цьому частково збільшувалося число олігодендроцитів. Порівняльний аналіз впливу антиінсультних засобів на цереброкортекс дослідних щурів з моделлю ГІ свідчить про високу чутливість і селективність впливу вивчених засобів на окремі пули гліоцитів, що утворюють з нейронами окремі клітинні утворення головного мозку ссавців.

Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFECTS PRODUCED BY MEDICINES "AMPASSE", "M2" AND "CEREBRAL" ON THE SYSTEMIC GLIAL CELL RESPONSES OF SENSORIMOTOR CEREBRAL CORTEX IN RATS UNDER MODELLED ACUTE HEMORRHAGIC STROKE

Makarenko A., Kovtun A., Petrov F., Vasilyeva I.

Key words: trophinotropin, sensorimotor cerebral cortex, rats, modelled acute hemorrhagic stroke.

The article describes the results obtained by studying the effects produced by medicines of trophinotropin group, "Cerebral", "M2" and "Ampasse", N- (5- hydroxy nicotinoyl) - L-glutamic acid of calcium salt on the state of glial sensorimotor system of cerebral cortex in white rats with modelled acute hemorrhagic stroke (HS). It has been found that "Ampasse" produces balanced effect on all types of gliocytes, "M2" has pronounced astrogliprotective action by returning PSC 1 to its normal values, and therapy by "Cerebral" demonstrates a significant increase in the number of microgliocytes with partial increase in the number of oligodendrocyte. Comparative analysis of these anti-stroke medicines on cerebral cortex in test rats with modelled hemorrhagic stroke shows high sensitivity and selectivity of their effects produced on individual pools of gliocytes that together with neurons individual cell structures of mammalian brain.

УДК 616.12–008.331.1:616-092.41–085:615.225.2:615:036.6

Нагорна О.О., Бленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Мазур І.А., Кучеренко Л.І., Чекман І.С.

ВПЛИВ АНГІОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Запорізький державний медичний університет

Вазодилатація взаємопов'язана як з показниками системи оксиду азоту, так і тіол-дисульфідної системи. Тому важливим було визначення впливу прямого ендотеліопротектору ангіоліну та непрямого мілдронату на показники тіол-дисульфідної системи в міокарді щурів з хронічною серцевою недостатністю. Дослідні групи включали інтактних щурів, щурів з хронічною серцевою недостатністю, щурів з хронічною серцевою недостатністю, яким вводили ангіолін в дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково, щурів з хронічною серцевою недостатністю, яким вводили внутрішньошлунково мілдронат в дозі 250 мг/кг. Доксорубіцинову кардіоміопатію моделювали за загальноприйнятим методом – шляхом внутрішньоочередового введення доксорубіцину протягом 14 днів через день в дозі 15 мг/кг. В міокарді щурів на 35 день визначали показники тіол-дисульфідної системи, а саме вміст метіоніну, цистеїну, загальних відновлених суфгідрильних груп, глутатіону відновленого, глутатіону окисненого та активності глутатіонредуктази. Встановлено, що при хронічній серцевій недостатності в міокарді щурів ангіолін підвищує рівень цистеїну, метіоніну, загальних відновлених суфгідрильних груп, глутатіону відновленого, активності глутатіонредуктази на фоні падіння вмісту глутатіону окисненого. У мілдронаті не визначено достовірного впливу на вищезазначені показники.

Ключові слова: ангіолін, мілдронат, хронічна серцева недостатність, показники тіол-дисульфідної системи.

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U009417.

Вступ

Широка розповсюдженість серцевої недостатності та ішемічного пошкодження міокарду вимагають впровадження в медичну практику засобів метаболічної терапії, у яких виражені як цитопротекторні, так і ендотеліопротекторні властивості [3,6,7]. Виділяєма ендотелієм NO грає важливу роль в регуляції багатьох функцій серцево-судинної системи, включаючи вазорелаксацію, міграцію і проліферацію клітин гладеньких м'язів, а також агрегацію тромбоцитів [12]. При патологічних станах порушення утворення оксиду азоту відбувається паралельно зі зменшенням показників тіол-дисульфідної системи [1]. Інтермедіати тіол-дисульфідної системи мають транспортні властивості відносно NO, підвищуючи його біодоступність [8]. Саме ендотеліопротектори прямої дії (ангіолін [2]) та непрямої дії (мельдоній [5]), завдяки впливу на показники тіол-дисульфідної системи, можуть реалізувати свій кардіопротекторний вплив при хронічній серцевій недостатності (ХСН).

Мета дослідження

встановити вплив ангіоліну на показники тіол-дисульфідної системи в міокарді щурів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН).

Об'єкт та методи дослідження

Експерименти виконані на 70 безпородних щурах-самцях масою 180-220 г відповідно до положень Європейської конвенції про захист безхребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей (2005) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2013). Хронічну серцеву недостатність у щурів моделювали загальноприйнятим

методом завдяки внутрішньоочередовому введенню доксорубіцину в дозі 1,5 мг/кг 1 раз на 2 доби протягом 14 днів. Ангіолін вводили внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг, а мілдронат в дозі 250 мг/кг паралельно з доксорубіцином [4]. Щурів декапітували під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) на 35 добу. Щурів поділили на 4 групи: 1) 10 інтактних щурів, 2) 20 щурів моделювали хронічну серцеву недостатність, 3) 20 щурів з патологією вводили ангіолін, 4) 20 щурів з патологією вводили мілдронат. В міокарді щурів визначали вміст відновленого і окисненого глутатіону – принцип методу базується на взаємодії орто-фтолієвого ангідриду з відновленим глутатіоном, внаслідок чого утворюється флуоресцентний комплекс. При визначенні окисненого глутатіону в пробірку, що містить 2 мл 0,5 М фосфатного буфера (РН 8), додають 0,1 мл гомогенату міокарду і 0,5 мл 1% орто-фтолієвого ангідриду. При визначенні відновленого глутатіону в пробірку з 2 мл 0,5М фосфатного буфера (РН 12,0) додають 0,1 мл гомогенату міокарду. Реєструють окиснений та відновлений глутатіон, флуориметрично при Ex/Em 340-420 нм проводять розрахунки за калібровочною кривою [9]. Визначення активності глутатіонредуктази базується на вимірюванні швидкості окиснення НАДФН, які реєструються спектрофотометрично за зменшенням оптичної щільності при довжині хвилі 340 нм [9]. Вміст сумарних SH-груп визначали спектрофотометрично за реакцією з 5,5-дитіобіс-7-нітробензойною кислотою [9]. Дослідження вмісту метіоніну і цистеїну проводять методом тонкошарової хроматографії, наносячи на лінію старту 0,1г гомогенату міокарду та стандарти 10,5М цистеїну та 10,5М метіоніну, спектрофотометрують при довжині хвилі 530 нм [13].

Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, застосовуючи стандартний пакет програм статистичного оцінювання результатів версії Microsoft Office Excel 2003.

Результати дослідження та їх обговорення

Попередньо були підтверджені порушення системи оксиду азоту. На підставі того, що інтегративна тіол-дисульфідної системи грають важливу роль в транспорті і біодоступності оксиду азоту при хронічній серцевій недостатності, визначали саме ці показники. Так, в цитозолі міокарду щурів з ХСН встановлено пониження рівня тіолвміщуючих амінокислот – цистеїну на 74,8%, метіоніну на 58,4%, а також сумарної кількості відновлених тіолів білкових молекул на 47,1%. В цитозолі клітин міокарду цієї групи щурів визначено порушення показників глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи – пониження активності глутатіонпероксидази (ГР) на 64%, зменшення концентрації відновленого глутатіону на 73,9% на фоні підвищення рівня його окисненої форми (табл.) на 19%.

В зв'язку з тим, що оксид азоту є нестабіль-

ним короткоіснуючим радикалом, для його стабілізації та транспорту передумовлені такі механізми, як утворення з тіолвміщуючими низькомолекулярними сполуками (цистеїн, метіонін, глутатіон) стійких S-нітрозильних комплексів [2]. В умовах дефіциту тіольних сполук (оксидативний стрес, ішемія, інтоксикація та ін.) порушується транспорт NO, тому що при надмірній кількості активних форм кисню можливо утворення пероксинітриду [10,13].

При курсовому введенні ангіоліну спостерігається відновлення показників тіол-дисульфідної системи. Встановлено, що ангіолін у тварин з ХСН підвищує вміст відновлених тіольних груп на 66,3%, метіоніну на 43%, цистеїну на 85%. Найбільш виражений вплив ангіоліну проявляється по відношенню до глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи – підвищується активність глутатіонредуктази на 97,7%. Зростає концентрація відновленого глутатіону на 118,7% та зменшується вміст його окисненої форми на 46,7% в цитозолі міокарду експериментальних тварин.

Таблиця
Вплив ангіоліну та мілдронату на показники тіол-дисульфідної системи в міокарді щурів при хронічній серцевій недостатності на 35 добу експерименту

Досліджувані показники	Інтактні тварини	ХСН (контроль)	ХСН+ангіолін, 100 мг/кг	ХСН+мілдронат, 250 мг/кг
Метіонін, мкмоль/г тканини	7,2±0,21	3,0±0,11*	4,3±0,21**	3,0±0,15
Цистеїн, мкмоль/г тканини	3,7±0,16	0,93±0,05*	1,72±0,14**	0,91±0,08
Загальні відновлені SH-групи, мкмоль/г тканини	167,8±11,4	88,7±7,2*	147,5±11,2**	81,2±6,1
ГР, мкмоль/мг/хв	24,7±3,43	8,9±0,77*	17,6±1,1**	8,2±0,02
Глутатіон відновлений, мкмоль/г тканини	3,7±0,21	0,97±0,08*	2,8±0,11**	0,94±0,09
Глутатіон окиснений, мкмоль/г тканини	0,11±0,02	0,32±0,01*	0,17±0,02**	0,31±0,01

Примітка: *P≤ 0,05 щодо контролю, **P≤ щодо ХСН.

Найбільш максимальне співвідношення встановлено в глутатіоновій ланці тіол-дисульфідної системи під дією ангіоліну, так підвищується активність глутатіонредуктази на 97,7%, зростає концентрація відновленого глутатіону на 118,7% та зменшується вміст його окисненої форми на 46,7% в цитозолі міокарду експериментальних тварин. Встановлено, що під дією ангіоліну спостерігається найбільш оптимальне співвідношення між рівнями відновлених і окиснених тіольних груп, а також глутатіону свідчить про активну мобілізацію тіол-дисульфідної системи в нейтралізації продуктів нітрозуючого стресу. Підвищення функціональності тіол-дисульфідної системи міокарду під впливом ангіоліну сприяє підвищенню біодоступності оксиду азоту, а також зменшує цитотоксичність NO і його дериватів. Ангіолін може бути переносником NO, утворюючи з ним стабільні S-нітрозильні комплекси, попереджаючи перетворення NO в пероксинітрид, зберігаючи його ендотеліопротекторні властивості, що вигідно відрізняє його від мілдронату, який в застосованій дозі не має подібних властивостей.

Висновки

1. При хронічній серцевій недостатності в міокарді щурів порушується вміст показників тіол-дисульфідної системи, а саме знижується вміст метіоніну на 58,4%, цистеїну на 74,8%, загальних відновлених сульфгідрильних груп на 47,1%. При цьому також падає активність глутатіонредуктази на 64%, вміст глутатіону відновленого на 73,8% на фоні підйому вмісту окисненого глутатіону на 191%.

2. Курсове введення ангіоліну щурам в дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково при хронічній серцевій недостатності протягом 35 діб підвищує рівень тіолвміщуючих амінокислот – цистеїну на 85% та метіоніну на 43% на фоні зростання загальних відновлених сульфгідрильних груп на 66,3%. Також підвищується активність глутатіонредуктази на 97,7%, вмісту глутатіону відновленого на 188,7% при падінні рівня глутатіону окисненого на 46,7%.

Перспективи подальших досліджень

Представляється доцільним визначити вплив ангіоліну на морфо-функціональні характеристики ендотеліоцитів.

Література

- Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник. – Донецк : изд. дом Заславский, 2009. – 261 с.
- Колесник Ю.М. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та пошук ендотеліопротекторів / Ю.М. Колесник, І.С. Чекман, І.А. Мазур [та ін.] // Журнал НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 289-299.
- Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы / В.П. Михин // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 10. – С. 90-95.
- Нагорна О.О. Вплив ангиоліну на показники енергетичного обміну в міокарді щурів з експериментальною хронічною серцевою недостатністю / О.О. Нагорна, І.Ф. Беленичев, Н.О. Горчакова [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія». – 2016. – Т. 16, Вип. 4, ч. 1. – С. 273-276.
- Нечаева Г.М. Эффекты мельдония в раннем постинфарктном периоде / Г.М. Нечаева, Е.Н. Желтикова // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 8. – С. 35-42.
- Резван В.В. Роль метаболической терапии в современной кардиологии / В.В. Резван, И.С. Васильева // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 5. – С. 78-80.
- Савина Н.М. Возможности применения миокардиального цитопротектора тиотриазолина в кардиологической практике / Н.М. Савина // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 1. – С. 86-92.
- Чекман И.С. Тиол-дисульфидное равновесие – определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга / И.С. Чекман, Ю.М. Колесник, И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко // Журн. НАМН України. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 3-11.
- Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції. Методичні рекомендації / [І.С. Чекман, І.Ф. Беленичев, О.О. Нагорна та ін.]. – Київ, 2016. – 92 с.
- Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular disease / M. Aviram // Free Radic. Res. – 2012. – Vol. 33. – P. 85-95.
- Belenichev I.F. The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: the therapeutic effects of nootropic drugs / I.F. Belenichev, S.V. Gorbacheva, N.V. Bukhtiyarova // Neurochemical Journal. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 24-27.
- Torregrossa A.C. Nitric oxide and geriatrics: implicators in diagnostics and treatment of the elderly / A.C. Torregrossa, M. Aranke, N.S. Bryan // Journal of Geriatric Cardiology. – 2011. – Vol. 8. – P. 230-242.
- Warner T.D. Relationships between the endothelium and nitric oxide pathways / T.D. Warner // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2009. – Vol. 26, № 3. – P. 247-252.

Реферат

ДЕЙСТВИЕ АНГИОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ В МИОКАРДЕ КРЫС С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Нагорная Е.А., Беленичев И.Ф., Горчакова Н.А., Кучеренко Л.И., Мазур И.А., Чекман И.С.

Ключевые слова: ангиолин, милдронат, хроническая сердечная недостаточность, показатели тиол-дисульфидной системы.

Вазодилатация взаимосвязана как с показателями системы оксида азота, так и тиол-дисульфидной системы. Поэтому важным было установление влияния прямого эндотелиопротектора ангиолина и непрямого милдроната на показатели тиол-дисульфидной системы в миокарде крыс с хронической сердечной недостаточностью. Исследуемые группы включали интактных крыс, крыс с хронической сердечной недостаточностью, крыс с хронической сердечной недостаточностью, которым вводили ангиолин в дозе 100 мг/кг внутривенно, крыс с хронической сердечной недостаточностью, которым вводили внутривенно милдронат в дозе 250 мг/кг. Доксорубициновую кардиомиопатию моделировали общепринятым методом – путём внутривенного введения доксорубицина на протяжении 14 дней через день в дозе 15 мг/кг. В миокарде крыс на 35 день определяли показатели тиол-дисульфидной системы, а именно содержание метионина, цистеина, восстановленных сульфгидрильных групп, глутатиона восстановленного, глутатиона окисленного и активность глутатионредуктазы. Установлено, что при хронической сердечной недостаточности в миокарде крыс ангиолин повышает уровень цистеина, метионина, общин восстановленных сульфгидрильных групп, глутатиона восстановленного, активность глутатионредуктазы на фоне падения содержания глутатиона окисленного. У милдроната не определено достоверное влияние на вышеуказанные показатели.

Summary

ANGIOLIN ACTION ON MARKERS OF THIOL-DISULFIDE SYSTEM IN MYOCARDIUM RATS WITH CHRONIC IMPAIRED CARDIAL FUNCTION

Nagornaya E.A., Belenichev I.F., Gorchakova N.A., Kucherenko L.I., Mazur I.A., Chekman I.S.

Key words: angiolin, mildronat, chronic impaired cardiac function, markers of thiol-disulfide system.

Nitric oxide system plays the important role in regulating many functions of cardio-vascular system including vasorelaxation, inhibition of leukocyte adhesion to the endothelium, migration and proliferation of the smooth muscles, thrombocytes aggregation. Pathologically, the disturbances of nitric oxide formation are associated with the changes of thiol-disulfide system markers. Mediators of the thiol-disulfide system have the transport properties connected with the nitric oxide and increase its bioavailability. The direct endothelioprotector angiolin and indirect endothelioprotector mildronat may have cardioprotective influence due to its action on the markers of thiol-disulfide system in the myocardium under chronic cardiac insufficiency. The aim of this study is to investigate the angiolin action on the markers of thiol-disulfide system in the myocardium of rats with chronic heart insufficiency. The experiments were conducted on the 70 white rats weighed 180-220 g. The test animals were divided into several groups: 10 normotensive rats, 20 rats with doxorubicine cardiac insufficiency, 20 rats with doxorubicin cardiac insufficiency treated by angiolin, 20 rats with doxorubicin cardiac insufficiency treated by mildronat. Angiolin was injected intragastrically in the dose 100 mg/kg with doxorubicin (in the dose 15 mg/kg intraperitoneally). Mildronat was injected intragastrically in the dose 250 mg by the same scheme. The animals were decapitated under thiopental injection. In the myocardium of the rats we identified the following markers of the thiol-disulfide system: cysteine, methionine, glutathione reduced, glutathione oxidative, as well as the general reestablishment of sulphhydryl groups, the activity of glutathione reductase. We also found out the decrease of methionine, cysteine, and re-establish thiol groups, the activity of glutathione reductase and increase in the glutathione oxidative content. Angiolin normalized

the content of the markers of thiol-disulfide system and the activity of glutathione reductase in the myocardium of rats with chronic heart insufficiency. Angiotensin normalized all markers of the thiol-disulfide system, while mildronat had no reliable influence on the markers of the myocardium of the test animals.

УДК 616.28-008.14-092.4

Науменко О.М., Дєєва Ю.В., Васильєв О.В., Небор І.Я.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН В СТРУКТУРІ СПІРАЛЬНОГО ОРГАНА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ СУДИННОГО ҐЕНЕЗУ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

В роботі досліджено патоморфологічні зміни в структурі спірального органа тварин (пісчанки) в умовах експериментальної сенсоневральної приглухуватості судинного ґенезу. У пісчанок зі змодельованою сенсоневральною приглухуватістю, за даними патоморфологічних досліджень, визначаються достовірні зміни в структурі спірального органа, в порівнянні з інтактними тваринами контрольної групи. Розвиток СНП судинного ґенезу у пісчанок може бути досягнуто шляхом лігування вертебральної артерії, що підтверджено результатами патоморфології. В результаті досліджень виявлено, що перфузійна фіксація є недорозумним, швидким та контрольованим способом збереження досліджувальних тканин. Світлова мікроскопія підтвердила розвиток деструктивних процесів в спіральному органі у експериментальних тварин.

Ключові слова: гостра сенсоневральна приглухуватість (СНП), спіральний орган, перфузійна фіксація, патоморфологія.

Робота є фрагментом науково-дослідної тематики кафедри оториноларингології «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактика захворювань вуха та верхніх дихальних шляхів», № державної реєстрації 0198U003083.

Вступ

Лікування сенсоневральної приглухуватості (СНП) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної оториноларингології [3]. Дане захворювання розвивається внаслідок ураження волоскових клітин внутрішнього вуха, етіологія цього процесу є дуже різноманітна: вірусна, судинна, токсична і травматична. Судинні порушення є однією з найбільш поширених причин виникнення даної патології і, не дивлячись на успіхи сучасної медицини, не можуть бути повноцінно усунені ні консервативним, ні хірургічним шляхом. Отже, актуальним залишається розробка нових методів лікування СНП саме судинного ґенезу [1,3,9]. Кожен новий метод лікування перед проведенням клінічних досліджень, повинен пройти апробацію в експерименті на тваринах. Тому моделювання уражень внутрішнього вуха, виділення спірального органу без пошкодження і, у тому числі, визначення його чітких патоморфологічних змін є актуальними і не до кінця вивченим питанням сучасної науки [2,5]. Складність цієї проблеми, в першу чергу, пов'язана з особливостями анатомічної будови внутрішнього вуха у людини, і у тварин. Сенсоневральні клітини спірального органу у пісчанки розташовані в кістковій буллі, що визначає особливості підходів до приготування препаратів для дослідження внутрішнього вуха [5,7]. Звичайні патоморфологічні підходи до приготування препарату в разі препарування внутрішнього вуха є надмірно травматичними, оскільки перетинчаста частина спірального органа надто вразлива і при декальцинації фрагментується, особливо в об-

ласті мембрани текторія.

В пергу чергу, це не дає можливості відрізнити зміни, зумовлені тим чи іншим патологічним процесом, від порушень, які виникли під час приготування препарату. Саме тому метою нашого дослідження було розробити нову модель ураження спірального органа у експериментальних тварин – пісчанок.

Мета дослідження

Оцінити зміни внутрішнього вуха у експериментальних тварин зі змодельованою сенсоневральною приглухуватістю (СНП) судинного ґенезу за допомогою патоморфологічних досліджень.

Матеріали та методи дослідження

В нашому дослідженні були використані 20 пісчанок монгольських. Ми моделювали СНП судинного ґенезу за допомогою часткового лігування вертебральної артерії. Після чого проводили перфузійну фіксацію та виділення спірального органу. Патоморфологічна картина оцінювалася за допомогою світлової мікроскопії.

Експериментальне дослідження було проведено згідно 26 статті Закону України про захист тварин від насильства (N 3447-IV, 21.02.2006), і Європейської конвенції про захист хребцевих тварин, що використовуються в експериментальних дослідженнях (Strasbourg, 1986, N 12-I).

Тварини були розділені на дві групи по 10 тварин в кожній: група А включала піддослідних, яким було проведене лігування вертебральної артерії, група В складала sham-operated. Пісчанкам обох груп була проведена транскардіальна

перфузійна фіксація з наступним виділенням спірального органа та його оцінка.

Результати дослідження та їх обговорення

Моделювання СНП судинного ґенезу. Тваринам групи А та В перед моделюванням була проведена анестезія шляхом інтраперитонеальної ін'єкції Авертина (2,2,2-тріброметанолом) 125-240 мг/кг. Використовуючи хірургічний стереомікроскоп всім мишам з групи А була виділена та лігована вертебральна артерія протягом 20хв. за допомогою мікрокліпсів. Піддослідним з групи В був проведений розріз на шиї з доступом до вертебральної артерії без її лігування. Тварини були під наглядом наступні 7 днів при температурі 28°C.

Проведення перфузійної фіксації. В нашій роботі ми використовували недорогий, швидкий і контрольований спосіб перфузії з використанням 4% параформальдегіду в якості фіксатора.

Більшість іноземних авторів вказують на те, що використання перфузійної фіксації є найбільш оптимальним способом збереження прижиттєвих змін в досліджуваному органі [5,6,7,9,10]. Тоді як спосіб фіксації з зануренням виділеного спірального органу в розчин формаліну не попереджує розвитку змін, пов'язаних з

декапітацією і виділенням булли.

Нами використовувався апарат для фіксації, що включав фіксаційний розчин, буфер, манометр, грушу для регулювання тиску, а також голку для перфузії. Для проведення реперфузії пісчанки були анестезовані за допомогою кетаміно/хіалазінової суміші (80 мг/кг кетаміну та 10 мг/кг хіалазіна) шляхом інтраперитонеальної ін'єкції. Тупою перфузійною голкою фіксатор з буфером був введений інтракардіально через лівий шлуночок, наступний розріз був зроблений у правому передсерді для виходу фіксаційного розчину. Під час проведення перфузії ми слідували за підтриманням тиску в межах 80 мм.рт.ст та температурою фіксаційного розчину. Перфузія тривала 20 хвилин.

Для приготування патоморфологічного матеріалу піддослідним тваринам була проведена декапітація та виділення скроневої кістки. Отриманий матеріал в подальшому ми фіксували в розчині 4% формальдегіду протягом 24 годин при температурі 4°C. Через 24 години ми промили матеріал фосфатним буферним розчином 3 рази та залишили на 1 добу при температурі 4°C.



Рис. 1. Проведення перфузійної фіксації пісчанці

Виділення спірального органу. Спіральний орган розташований в завитці внутрішнього вуха, покритий кістковою оболонкою. Виділяючи спіральний орган ми спочатку від сепарували кісткову буллу від скроневої кістки з наступним її розсіченням. Після фіксації перепончасту частину завитки ми занурили в буферний розчин на 2 дні. Для оптимізації мікроскопічного дослідження виділений спіральний орган ми помістили в гліцерин та провели фіксацію отриманого матеріалу на предметне скло мікроскопа.

Мікроскопія. Матеріал для дослідження ми фарбували гематоксиліном та еозином. Оцінка структури спірального органу проводилася за

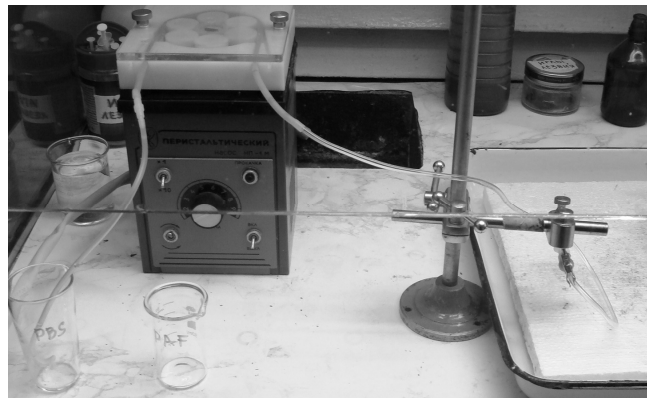


Рис. 2. Апарат для перфузійної фіксації

допомогою світлового мікроскопа. За критерії ми обрали зміни кількості волоскових клітин та їх рядів, структури базальної мембрани та судинної смужки. В групі А у 8 матеріалах з 10 зі змодельованою СНП судинного ґенезу спостерігалось зменшення кількості волоскових клітин, зменшення їх рядів, деструкція базальної мембрани та судинної смужки (рис. 3). В досліджуваних матеріалах групи В у 2 піддослідних тварин спостерігалась картина глибоких дистрофічних та вогнищевих некротичних змін, у 8 випадках патологічні зміни структури спірального органу на світлооптичному рівні не визначались або були слабо виражені (рис. 4).



Рис. 3. Спіральний орган піддослідної тварини групи А.



Рис. 4. Спіральний орган піддослідної тварини групи В.

Волоскові клітини на значному протязі відсутні, збережені клітини презентують глибокі дистрофічні та некротичні процеси зі зменшенням об'єму клітини, ознаками каріопікнозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 400.

Структура волоскових клітин чітко визначається, ядра клітин однорідні з рівномірно розподіленим хроматином. Виявляється дрібна зона некрозу з десквамацією шару волоскових клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 400.

Результати патоморфологічних досліджень свідчать про те, що у пісчанок групи А деструктивних змін зареєстровано достовірно більше, в порівнянні з групою В, що може свідчити про розвиток у них СНП судинного ґенезу.

Висновки

1. Розвиток СНП судинного ґенезу у пісчанок може бути досягнуто шляхом лігування вертебральної артерії, що підтверджено результатами патоморфології.

2. Перфузійна фіксація є недорогим, швидким та контрольованим способом збереження досліджувальних тканин.

3. Світлова мікроскопія підтвердила розвиток деструктивних процесів в спіральному органі у експериментальних тварин.

Перспективи подальших досліджень

В даній статті був представлений лише один із етапів виконаної роботи. В подальшому ми

плануємо до публікації результати нашого експерименту, в ході якого ми дослідили ефективність препаратів, котрі входять в протоколи лікування СНП судинного ґенезу.

Література

1. Мітін Ю.В. Визначення стану внутрішньолабіринтного тиску при сенсоневральній приглухуватості за даним отоакустичної емісії / Ю.В. Мітін, Ю.В. Деева // Журн. ВУШНИХ, носових і горлових хвороб. — 2002. — № 3—С. — С 54.
2. Храбриков А.Н. Перспективы диагностики доклинических форм сенсоневральной тугоухости на основе регистрации различных классов вызванной отоакустической эмиссии / А.Н. Храбриков // Российская оториноларингология. — 2004. — № 3. — С.113—116.
3. Шидловська Т.В. Загальні принципи діагностики і лікування хворих з сенсоневральною приглухуватістю / Т.В. Шидловська, Т.А. Шидловська // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2005. — №4. — С. 2-17.
4. Шидловська Т.В. Експериментальне дослідження комплексної дії шуму і рентгенівського опромінення на перебіг окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів головного мозку у щурів / Т.В. Шидловська, М.С. Козак, І.О. Постригам, М.О. Демченко, С.В. Андрейченко // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2004. — № 3. — С. 9-12.
5. Kraus H-J. Morphological changes in the cochlea of the mouse after the onset of hearing / H-J. Kraus, K. Aulbach-Kraus // Hear. Res. — 1981. — № 4. — P. 89-102.
6. Bohne B.A., Harding G.W. Microscopic Anatomy of the Inner Ear. 5th Edition / B.A. Bohne, G.W. Harding. — St. Louis, MO : Washington University Press, 2012. — 69 p.
7. Sun J. Using laser scanning confocal microscopy as a guide for electron microscopic study: a simple method for correlation of light and electron microscopy / J. Sun, L.P. Tolbert, J.G. Hildebrand // J. Histochem. Cytochem. — 1995. — Vol. 43. — P. 329-335.
8. Anniko M., Lundquist P.-G. Temporal bone morphology after systemic arterial perfusion or intralabyrinthine in-situ immersion - I. Hair cells of the vestibular organs and the cochlea / M. Anniko, P.-G. Lundquist // Micron 11. — 1980. — P. 73-83.
9. Sando I. The anatomical interrelationships of the cochlear nerve fibers / I. Sando // Acta Otolaryngol. — 1965. — Vol. 59. — P. 417-436.
10. Bohne B.A. Processing and analyzing the mouse temporal bone to identify gross, cellular and subcellular pathology / B.A. Bohne, G.W. Harding // Hear. Res. — 1997. — Vol. 109. — P. 34-45.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СТРУКТУРЕ СПИРАЛЬНОГО ОРГАНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Науменко О.М., Деева Ю.В., Васильев А.В., Небор И.Я.

Ключевые слова: острая сенсоневральная тугоухость (СНТ), спиральный орган, перфузионная фиксация, патоморфология.

В работе исследованы патоморфологические изменения в структуре спирального органа животных (песчанка) в условиях экспериментальной сенсоневральной тугоухости сосудистого генеза. У песчанок со смоделированной сенсоневральной тугоухостью, по данным патоморфологических исследований, определяются достоверные изменения в структуре спирального органа, по сравнению с интактными животными контрольной группы. В результате исследований выявлено, что перфузионная фиксация является недорогим, быстрым и контролируемым способом сохранения исследуемых тканей. Световая микроскопия подтвердила развитие деструктивных процессов в спиральном органе у экспериментальных животных.

Summary

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN STRUCTURE OF SPIRAL ORGAN UNDER MODELLED SENSONEURAL BRADYACUASIA OF VASCULAR GENESIS

Naumenko O. M., Deyeva Yu. V., Vasilyev A. V., Nebor I. Ya.

Key words: acute sensoneural bradyacuasia, spiral organ, perfused fixation, pathomorphology.

This work describes the pathomorphological changes in the structure of spiral organ in animals (sandwort) in the conditions of the modelled sensoneural bradyacuasia of vascular genesis. The sandworts demonstrated significant changes in the structure of spiral organ compared with intact animals of control group. The results obtained show that perfused fixation is an inexpensive, fast and controlled way of preservation of the tissues studied. The light microscopy has proven the development of the destructive processes in spiral organ in the experimental animals.

УДК 616.5-089.843-092.4

Олейник Г.А., Супрун А.С., Григорьева Т.Г.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ТКАНЕЙ СЛОЖНЫХ ЛОСКУТОВ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

По данным многих специалистов, занимающихся реконструктивно-восстановительной хирургией в нашей стране и за рубежом, неуклонно растет частота и тяжесть повреждений конечностей с длительной потерей трудоспособности, высокой инвалидизацией и значительным количеством ошибок диагностики и лечения (от 30 до 80 %) данной патологии в остром периоде течения заболевания. Частота скальпированных и комбинированных повреждений конечностей достигает 28-30% от всех травм. При этом значительное количество таких повреждений являются открытыми, в 4,8% случаев они сопровождаются значительными дефектами тканей, которые требуют пластического замещения. Тяжелые повреждения верхних и нижних конечностей чаще всего связаны с последствиями производственных травм, увеличением количества дорожно-транспортных происшествий, скользчатых ранений и минно-взрывной травмы. Адекватно выполненная первичная хирургическая обработка раны с целью дальнейшего устранения раневого дефекта тканей при лечении скальпированных и комбинированных повреждений конечностей, в большинстве случаев играет основополагающую роль в исходе и результатах перенесенной травмы. Внедрение в практику методов раннего хирургического лечения пострадавших со скальпированными и комбинированными повреждениями верхних и нижних конечностей требует усовершенствования методов предоперационной диагностики глубины и площади повреждения, определения жизнеспособности травмированных тканей, а также сроков и объема проведения оперативных вмешательств. В работе представлены результаты экспериментального исследования жизнеспособности фрагментов кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышц сложных лоскутов кожи с использованием метода импедансометрии и их морфологическая структура в динамике. Определены временные параметры жизнеспособности для кожи - 30 часов, подкожно-жировой клетчатки - 13 часов и мышц - 3 часа после отсечения. Полученные результаты инструментального исследования подтверждены морфологическими данными. Полученные данные рекомендовано учитывать при определении объема иссечения травмированных тканей при проведении первичной хирургической обработки скальпированных и комбинированных повреждений.

Ключевые слова: жизнеспособность тканей, импедансометрия, морфология кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышц сложных лоскутов кожи.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Харьковской медицинской академии последипломного образования, утвержденным МОЗ Украины, как фрагмент плановой научно-исследовательской работы «Комплексное лечение ран с отягощенным течением раневого процесса» (№ государственной регистрации 0116U004792 от 03.10.2015г. №14/16н), в которой авторы были соисполнителями на основании договора о творческом сотрудничестве.

Возникновение обширных дефектов тканей нижних конечностей практически всегда обусловлено действием высокоэнергетических травмирующих факторов [34,35]. По данным разных авторов, причиной обширных посттравматических дефектов тканей голени, потребовавших выполнения первичной хирургической обработки, в 53% случаев явились дорожно-транспортные происшествия, в которых пострадали водители и пассажиры, в 24% — наезды транспортных средств на пешеходов, в 11% — падением с высоты, в 8% — размождение ко-

нечностей тяжелыми предметами и в 5% — огнестрельные ранения [1,12,13,18,24,30].

Современная огнестрельная и минно-взрывная травма конечностей сопровождается высокой частотой образования обширных дефектов не только мягких тканей, но и костей [4,5,12,33]; отмечается высокая частота и особая тяжесть боевых повреждений нижних конечностей со значительными дефектами кожного покрова и подлежащих мягких тканей [3,5,6,19].

Доля ампутаций в результате огнестрельной

и минно-взрывной травмы составляет 12% от всех случаев ранений [4,5,6,7,10,19,36].

Адекватно выполненная первичная хирургическая обработка раны с целью дальнейшего устранения раневого дефекта тканей при лечении скальпированных и комбинированных повреждений конечностей, в большинстве случаев, играет основополагающую роль в исходе и результатах перенесенной травмы [15,17,19,21,32,36].

В современных «Указаниях по военно-полевой хирургии» изложена так называемая «концепция сберегательной хирургической обработки ран конечностей». При этом основным принципом ПХО ран конечностей является стремление максимально «сохранить живое» [1,20,23,27,28].

Однако, до сих пор хирургическая обработка раны, выполняемая по тем же принципам, что и 150 лет назад, остается начальным и основополагающим методом лечения. Трудности, с которыми приходится сталкиваться при первичном осмотре пострадавших со скальпированными и комбинированными повреждениями покровных тканей, это вопрос о выборе тактики первичной хирургической обработки раны, объема иссекаемых тканей, которая основывается только на визуальной оценке жизнеспособности поврежденных тканей [2,8,9,11,26,29]. Особенно важен этот вопрос при оказании помощи пострадавшим с минно-взрывной травмой [5,6,7,25,27,28]. Разработка новых методов определения жизнеспособности травмированных тканей остаётся актуальной и не до конца решенной проблемой.

Цель исследования

Изучить жизнеспособность фрагментов тканей сложных кожных лоскутов в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование выполнено на базе Харьковской городской клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи им. проф. А.И. Мещанинова и лаборатории патоморфологии ГУ «Института патологии позвоночника» АН Украины.

Для эксперимента использованы фрагменты кожи, подкожно-жировой клетчатки и мышц 12 кожно-мышечных лоскутов, иссеченных в пределах здоровых тканей при ампутации нижней конечности в средней трети бедра.

Для исследования жизнеспособности фрагментов тканей сложных лоскутов кожи использовали разработанный в клинике метод импедансометрии (Патент № 109183 от 10.08.2016 г.), основанный на изучении электропроводности тканей. Изучали электропроводность тканей в динамике (в течение 51 часа) на частотах 20 кГц и 200 кГц переменного тока амплитудой напряжения 3 В.

Импедансометрию проводили на разных частотах переменного тока с помощью цифрового

низкочастотного двухканального генератора переменного тока Siglent SDG1020 с повышенной точностью, стабильными и малыми искажениями, дискретностью частоты 1 мГц, диапазоном частот выходного сигнала до 20 МГц, погрешностью амплитуды $\pm 1\%$ заданного значения ± 2 мВ. Низкочастотный сигнал подавался на электроды разработанного нами биполярного пинцета особой формы, закрепленного шарнирным методом на неподвижном основании, с диэлектрическим разделителем бранш пинцета и установленным на центральную часть электрода грузом весом 30 гр. Бранши пинцета зафиксированы диэлектрическим грузом таким образом, что расстояние между дистальными концами составляет строго 1 см, а площадь соприкосновения электродов с поверхностью исследуемой ткани 1 мм². Дистальные концы браншей электрода изолированы по окружности, с целью предотвращения соприкосновения с окружающими тканями (рис. 1).



Рис. 1. Разработанный пинцет для импедансометрии иссеченного сложного лоскута кожи.

С целью подтверждения результатов импедансометрии проведено морфологическое исследование фрагментов кожи, подкожно-жировой клетчатки и мышц. Изменения изучали в течение 51 часа. Ткани фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезживали в спиртах возрастающей крепости. Блоки тканей заключали в парафин [14]. Гистологические срезы толщиной 7 - 9 мкм изготавливали на санном микротоме, окрашивали железным гематоксилином Вейгерта и эозином, а также использовали метод дифференцированной окраски по Ли [31], окраску по Ван Гизон. Анализ срезов проводили в световом микроскопе «Axiostarplus».

Результаты исследования и их обсуждение

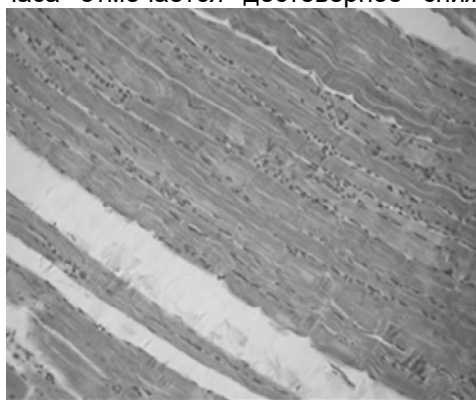
При анализе результатов экспериментальной части установлено, что на 20 кГц, с увеличением времени от момента нарушения кровоснабжения, диэлектрическая проницаемость тканей увеличивалась. При этом на частотах 200 кГц вне зависимости от времени и жизнеспособности ткани величина амплитуды напряжения цепи на выходе не изменялась, а диэлектрическая проницаемость была наивысшая, обусловленная отсутствием емкостной составляющей им-

педанса тканей и работы клеток в виде «живых конденсаторов». Величину амплитуды напряжения на 200 кГц считали постоянной величиной, однако для разных тканей такая величина была различная и составляла: для кожи $1,94 \pm 0,03$ В, подкожной клетчатки $1,03 \pm 0,032$ В, мышечной ткани $0,76 \pm 0,019$ В, а величина амплитуды напряжения на частоте 20 кГц – переменной. При этом процентное отношение между постоянной и переменной величинами трактовалось, как качественная оценка жизнеспособности тканей.

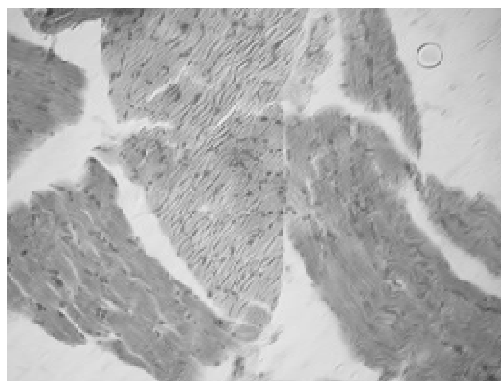
Обращало на себя внимание динамическое снижение амплитуды напряжения в течение каждого часа на частоте 20 кГц. При сравнении амплитуд напряжения мышечной ткани на частотах 20 кГц и 200 кГц в разное время, отношение между последними достоверно отличалось и падало с 1-го по 3-й час с 66% до 31% соответственно, что трактовалось, как ткань с возможным восстановлением функции; с 3-го по 4-й час падение составляло с 31% до 14%, что расценивалось как ткань с частичным восстановлением функции; с 4-го часа по 5-й час падение составило с 14% до 2%, что соответствовало некробиозу тканей и согласуется с литературными данными [2,16,22,25,31,33,36].

При импедансометрии мышечной ткани обращает на себя внимание динамическое снижение амплитуды напряжения в течение каждого часа на частоте 20 кГц. При этом в течение первого часа отмечается достоверное снижение

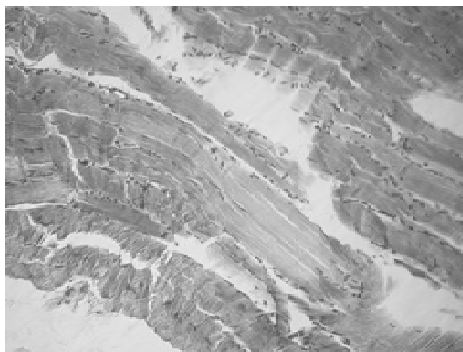
амплитуды напряжения к исходным показателям, после выделения лоскута ($1,26 \pm 0,04$ и $1,08 \pm 0,03$ соответственно). В дальнейшем снижение показателей так же имело место до 3 часов, при этом достоверных различий в показателях не отмечалось ($1,08 \pm 0,03$; $1,04 \pm 0,04$; $0,99 \pm 0,02$ соответственно), что свидетельствовало о морфологических изменениях мышечной ткани в виде ишемии, но с обратимым, жизнеспособным состоянием. Полученные данные согласуются с данными литературы - после полного прекращения трофики в течение 3 часов мышечная ткань остается жизнеспособной [2,16,22,25,31,33,36]. С 3-го по 4-й час имеется дальнейшее достоверное падение амплитуды напряжения ($0,99 \pm 0,02$; $0,86 \pm 0,015$ соответственно), что мы связываем с наступлением в мышечной ткани морфофункциональных изменений с возможным частичным восстановлением функции. С 4-го по 5-й час наблюдается достоверное снижение падения напряжения, и в дальнейшем - отсутствие с 6-го часа достоверных различий в показателях напряжений свидетельствует о завершении некробиоза тканей без возможности восстановления жизненных функций, что так же согласуется с данными литературы [2,16,22,25,31,33,36]. Данные морфологического исследования мышечной ткани в динамике наблюдения представлены на рис. 2 А,Б,В,Г.



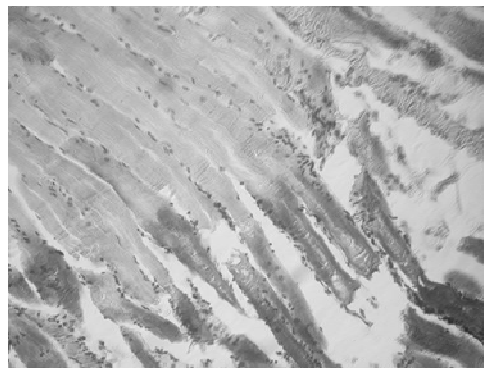
А



Б



В

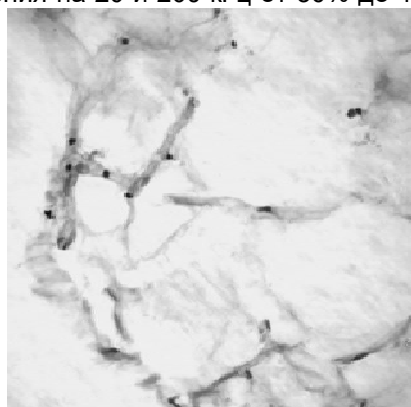


Г

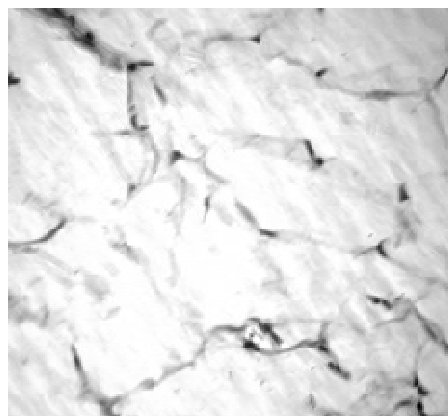
Рис. 2. Морфологические изменения мышечной ткани в динамике после иссечения:
А – 10 мин.-1 час, Б – 2 часа, В – 3 часа, Г – 4 часа. Окраска по Лью. Ув. 100.

При анализе 24-х часового промежутка, для подкожно-жировой клетчатки после выделения лоскута, на частоте 20 кГц необходимо выделить три интервала достоверного падения напряжения по отношению к частоте 200 кГц. Первый интервал - в течение первых тринадцати часов от момента удаления лоскута соответствующий достоверному изменению электрической переменной от $2,0 \pm 0,04$ В до $1,35 \pm 0,01$ В и разнице между амплитудами напряжения на 20 и 200 кГц от 95% до 31%, что расценивалось как подкожно-жировая клетчатка с обратимыми морфофункциональными изменениями; второй интервал с 14-го часа по 17-й час после удаления лоскута - наблюдается резкое прогрессивное достоверное снижение амплитуды напряжения подкожно-жировой клетчатки от $1,34 \pm 0,02$ В до $1,17 \pm 0,02$ В и разницей между амплитудами напряжения на 20 и 200 кГц от 30% до 14%, что

мы связываем с наступлением в ткани морфофункциональных изменений с возможным частичным восстановлением функции; третий интервал - с 17-го часа по 24 час также наблюдается резкое прогрессивное достоверное снижение амплитуды напряжения подкожно-жировой клетчатки от $1,17 \pm 0,02$ В до $1,04 \pm 0,01$ В и достоверной разницей между амплитудами напряжения на 20 и 200 кГц от 14% до 1%, что мы связываем с окончанием процессов некролиза тканей. В последующем, с 24-го часа, как уже отмечалось выше, достоверного снижения амплитуды напряжения не наблюдалось, что трактовалось как сформированный некроз подкожно-жировой ткани. Данные морфологического исследования подкожно-жировой клетчатки в динамике наблюдения представлены на рис. 3 А,Б,В,Г.



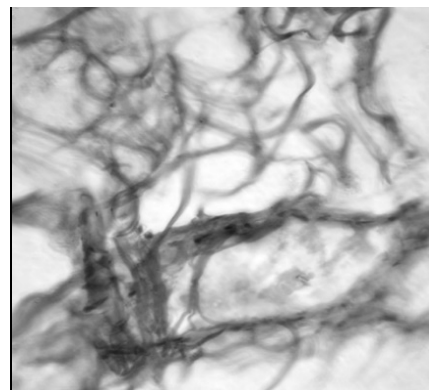
А



Б



В



Г

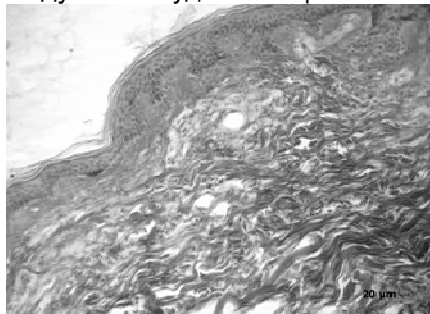
Рис. 3. Морфологические изменения подкожно-жировой клетчатки в динамике после иссечения: А – 10 мин.-10 часов, Б – 11 часов, В – 13 часов, Г – 18 часов. Окраска по Ван Гизон. Ув. 400.

При импедансометрии анализ 51 - часового промежутка для кожи после выделения лоскута свидетельствует об отсутствии выраженного достоверного снижения амплитуды напряжения, что обусловлено наименьшей чувствительностью кожи к гипоксии. Однако на частоте 20 кГц можно также выделить три интервала достоверного падения напряжения по отношению к частоте 200 кГц. Первый интервал - в течение первых тридцати часов от момента удаления лоскута соответствующий достоверному изменению

электрической переменной от $2,96 \pm 0,02$ В до $2,53 \pm 0,01$ В и разнице между амплитудами напряжения на 20 и 200 кГц от 52,6% до 31%, что расценивалось как кожа с обратимыми морфофункциональными изменениями; второй интервал с 31-го часа по 40-й час после удаления лоскута - отмечено прогрессивное достоверное снижение амплитуды напряжения кожи от $2,52 \pm 0,01$ В до $2,21 \pm 0,01$ В и разницей между амплитудами напряжения на 20 и 200 кГц от 30% до 14%, что мы связываем с наступлением

в ткани морфофункциональных изменений с возможным частичным восстановлением функции; третий интервал - с 41-го часа по 48-й час - также наблюдается прогрессивное достоверное снижение амплитуды напряжения кожи от $2,18 \pm 0,02$ В до $1,95 \pm 0,03$ В и достоверной разницей между амплитудами напряжения на 20 и

200 кГц от 14% до 1%, что мы связываем с окончанием процессов некролиза тканей, что подтверждалось гистологически. Данные морфологического исследования кожи в динамике наблюдения представлены на рис. 4 А,Б,В,Г.



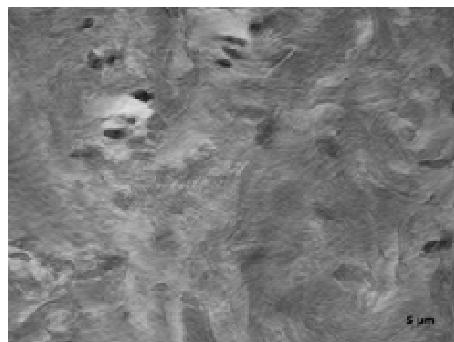
А



Б



В



Г

Рис. 4. Морфологические изменения кожи в динамике после иссечения:
А – 10 мин, Б – 24 часа, В – 31 час, Г – 41-51 час. Окраска по Ван Гизон. Ув. 1000.

Таким образом, в результате проведения исследования сложных лоскутов кожи после отсечения в эксперименте с использованием импедансометрии определены временные параметры жизнеспособности для кожи, подкожно-жировой клетчатки и мышц. Так, для кожи он составляет 40 часов, для подкожно-жировой клетчатки 17 часов. Мышца жизнеспособна на протяжении 4 часов после отсечения. Полученные результаты инструментального исследования подтверждены морфологическими данными.

Выводы

1. В условиях эксперимента определены временные показатели жизнеспособности кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышцы и критерии их оценки.

2. Выделено три интервала процентного отношения между постоянной и переменной амплитуды напряжения, характеризующие состояние жизнеспособности тканей, зависящее от времени нарушения кровоснабжения:

1-й - от 31% и выше - жизнеспособные ткани с обратимыми морфофункциональными изменениями (кожа в течение первых 30 часов, подкожно-жировая клетчатка - 13 часов, мышца - 3-х часов);

2-й - от 14 до 30% ткани с морфофункциональными изменениями с возможным частичным восстановлением функции (кожа с 31 по 40-й час, подкожно-жировая клетчатка с 14 по 17 час, мышца с начала 4-го по конец 4-го часа) - условно-жизнеспособные ткани;

3-й - от 0 до 13% - нежизнеспособная ткань (кожа с 41-го часа и выше, подкожно-жировая клетчатка с 18 часа и выше, мышца с 5-го часа и выше).

Перспективы дальнейших исследований

Результаты полученных исследований необходимо учитывать при оказании помощи больным со скальпированными и комбинированными повреждениями мягких тканей, раненым с последствиями минно-взрывной травмы при проведении первичной хирургической обработки раневых дефектов для определения объема иссечения поврежденных структур и выбора метода реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств.

Литература

1. Белоусов А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия / А.Е. Белоусов. – СПб. : Гиппократ, 1998. – 744 с. – Ил. ISBN 5-8232-0196-6.

2. Бусоедов А. В. Определение жизнеспособности кожного лоскута при открытых переломах / А.В. Бусоедов, В.А. Сизоненко // Забайкальский медицинский вестник. – 2006. – № 4. – С. 9-11.
3. Горохов В.Г. Первичная реконструкция на кисти и пальцах при сочетанных повреждениях: дисс... канд. мед.наук : 14.01.27 «Наркология» / Горохов Владимир Геннадьевич. — Смоленск, 2008. — 120 с.
4. Гуманенко И.М. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: руководство врачей / под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — Гл. 21. — С. 453-507.
5. Борисенко Л.В. Клинические рекомендации в области медицины катастроф / Л.В. Борисенко, М.В. Быстров, Ю.Н. Саввин, А.В. Акиншин // Всероссийскому центру медицины катастроф «Защита» Минздрава России – 20 лет: сб. науч. тр. — М.: ФГБУ ВЦМК «Защита», 2013. — с. 50-54.
6. Королева А.М. Комплексное лечение больных с травматическими повреждениями конечностей, осложненных воспалительными и некротическими процессами, с обширными дефектами тканей : дисс... доктора мед. наук : спец. 14.01.17 «Хирургия» / Королева Анна Михайловна. — Барнаул, 2011. — 212 с.
7. Котельникова Г.П. Травматология: национальное руководство / под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 808 с. — (Серия «Национальные руководства»). ISBN 978-5-9704-0571-0.
8. Матвеев Р.П. Вопросы классификации и терминологии открытых повреждений кисти / Р.П. Матвеев, А.Л. Петрушин // Травматология и ортопедия России. — 2011. — № 2 (60). — С. 191-198.
9. Осепян И.А. К вопросу о классификации открытых повреждений кисти / И.А. Осепян, В.П. Айвазян // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1979. — № 11. — С. 66-68.
10. Пиров Р.Р. Хирургическое лечение и профилактика гнойно-некротических осложнений открытых повреждений конечностей у детей : автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : спец. 14.01.17 «Хирургия» / Р.Р. Пиров. — Душанбе, 2010. — 21 с.
11. Пейпла А. Д. Пластическая и реконструктивная хирургия лица / Под ред. А. Д. Пейпла; Пер. с англ.—М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. — 951 с.: 2 е. ил.: ил. ISBN 978-5-94774-289-3 (русс.).
12. Рынденко С.В. Повреждения опорно-двигательного аппарата. Клиника, диагностика и лечение на этапах медицинской эвакуации / С.В. Рынденко, А.Э. Фесков, А.Л. Чернов [и др.] // Медицина неотложных состояний: специализированный научно-практический журнал. — 2010. — № 5(30). — С. 25-31.
13. Абалмасов К.Г. Реконструктивно-пластические операции при лечении обширных дефектов покровных тканей кисти / К.Г. Абалмасов, Е.И. Гарелик, Т.Ю. Сухинин [и др.] // Анналы хирургии. — 2009. — № 1. — С. 53-58.
14. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов. — М.: Медицина, 1996. — 542 с.
15. Сергеев К.Н. Использование системы лечения ран отрицательным давлением у пациентов с осложненной костной травмой / К.Н. Сергеев, А.В. Жаглин // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко. — 2014. — № 2. — С. 44-50.
16. Туманов Э.В. Судебно-медицинская характеристика и оценка посмертных изменений. Глава II. Трупное окоченение [Электронный ресурс] / Э.В. Туманов // 2015. — Режим доступа: <https://pravorub.ru/articles/63665.html>.
17. Фисталь Э.Я. Хирургическое лечение термомеханических повреждений конечностей с идентичной локализацией повреждающих составляющих / Э.Я. Фисталь, В.В. Олейник, В.В. Арефьев [и др.] // Украинский журнал экстремальной медицины имени Г.О. Можаява. — 2011. — Т. 12, № 2. — С. 72-77.
18. Фисталь Э.Я. Определение метрической характеристики обширных механических ран конечностей в зависимости от локализации поражения / Э.Я. Фисталь, Я.А. Роспопа, В.Г. Гурьянов // Украинский журнал хирургии. — 2013. — № 2 (21). — С. 41-45.
19. Acute Care Surgery and Trauma: Evidence Based Practice / [B. Russ, M.A. Price, C.L. Villarreal et al.]; under edition by S.M. Cohn. — London : Informa, 2009. — 611 p.
20. American Thoracic Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 173. — P. 1730-1754.
21. Commits on Trauma Research, National Research Council Injury in America. — Washington. DC : NAP, 2009. — 398 p.
22. Archier E. Morel-Lavallée syndrome of the lower leg / E. Archier, J.C. Grillo, S. Fourcade [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. — 2012. — № 139. — P. 216-220.
23. Guidelanes for the Acute Medical Management of Severe Traumatic Brain Injury in Infants, Children and Adolescent // Pediatric Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 13, № 1. — Режим доступа <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22217782>.
24. Gitto L. A traffic accident resulting in a degloving injury of the passenger: Case report and biomechanical theory / Lorenzo Gitto, Aniello Maiese, Giorgio Bolino // Rom J. Leg. Med. — 2013. — № 21. — P. 165-168.
25. Keklikc K. Free-fillet flap harvested in "severe, high-energy landmine explosion" injuries of lower extremity: A case report / K. Keklikc, F. Uygur, F.C. Bayram [et al.] // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. — 2010. — № 63 (1). — P. 58-61.
26. Kottmeier S.A. Surgical management of soft tissue lesions associated with pelvic ring injury / S.A. Kottmeier, S.C. Wilson, C.T. Born [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. 1996. — № 329. — P. 46-53.
27. Krishnamoorthy R. Degloving injuries of the hand / R. Krishnamoorthy, G. Karthikeyan // Indian J. Plast. Surg. — 2011. — № 44 (2). — P. 227-236.
28. Latifi R. The therapeutic challenges of degloving soft-tissue injuries / R. Latifi, H. El-Hennawy, A. El-Menyar [et al.] // J. Emerg. Trauma Shock. — 2014. — № 7. — P. 228-232.
29. Nair A.V. Morel-Lavallée lesion: A closed degloving injury that requires real attention / A.V. Nair, P.K. Nazar, R. Sekhar [et al.] // Indian J. Radiol. Imaging. — 2014. — № 24. — P. 288-290.
30. National Center for Injury Prevention and Control "Data elements for Emergency Department system". — USA, Atlanta : CDCP, 2011. — 180 p.
31. Lie J.T. New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia / J.T. Lie, K.F. Holley, W.R. Kampa [et al.] // Proc. Mayo Clin. — 1971. — Vol. 46, № 316. — P. 319-327.
32. Pilanci Özgür Management of soft tissue extremity degloving injuries with full-thickness grafts obtained from the avulsed flap / Özgür Pilanci, F. A. Saydam, K. Başaran [et al.] // Ulus Travma Acil. Cerr. Derg. — 2013. — № 19 (6). — P. 516-520.
33. Prasham S. Adjuvant combined ozone therapy for extensive wound over tibia / S. Prasham, K.S. Ashok, S. Sambhav // Indian J. Orthop. — 2011. — № 45 (4). — P. 376-379.
34. Stemberga V. Car-to-pedestrian accident with a unique decollement injury / V. Stemberga [et al.] // Forensic Sci. Int. — 2013. — № 228. — P. 67-70.
35. Strejc P. Another mechanism of decollement / P. Strejc [et al.] // Soud. Lek. — 2010. — № 55 (4). — P. 51-53.
36. Wójcicki P. Severe lower extremities degloving injuries-medical problems and treatment results / P. Wójcicki, W. Wojtkiewicz, P. Drozdowski // Pol. Pirzegl. Chir. — 2011. — № 83 (5). — P. 276-282.

Реферат

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ ТКАНИН СКЛАДНИХ КЛАПТІВ ШКІРИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Олійник Г.А., Супрун О.С., Гримор'єва Т.Г.

Ключові слова: життєздатність тканин, імпедансометрія, морфологія шкіри, підшкірної клітковини та м'язів складних клаптів шкіри.

За даними багатьох провідних фахівців, що займаються реконструктивною хірургією в нашій країні і за кордоном неухильно зростає частота і тяжкість пошкоджень кінцівок з тривалою втратою працездатності, високою інвалідизацією і значною кількістю помилок діагностики і лікування (від 30 до 80 %) даної патології в гострому періоді перебігу захворювання. Частка поєднаних та комбінованих вражень кінцівок сягає 28 - 30% від всіх травм. При цьому значна доля таких ушкоджень є відкритими, а в 4,8% випадків вони супроводжуються значними дефектами тканин, що потребують пластичного заміщення. Важкі пошкодження верхніх і нижніх кінцівок найчастіше пов'язані з наслідками виробничих травм зростанням кількості дорожньо-транспортних пригод, осколкових поранень, та мінно-вибухової травми. Адекватно виконана первинна хірургічна обробка ран з метою подальшого усунення ранового дефекту тканин при наданні первинної допомоги постраждалим зі скальпованими та комбінованими ушкодженнями, в більшості випадків, відіграє основну роль в отриманні задовільних результатів лікування. Впровадження в практику методів раннього хірургічного лікування постраждалих зі скальпованими дефектами верхніх і нижніх кінцівок вимагає удосконалення методів передопераційної діагностики глибини та площі ушкодження, визначення термінів та об'єму виконання оперативних втручань. В ро-

боті представлені результати експериментального дослідження життєздатності фрагментів шкіри, підшкірної клітковини та м'язів складних клаптів шкіри з використанням методу імпедансометрії та їх морфологічна структура в динаміці. В результаті дослідження визначені часові параметри життєздатності для шкіри – 30 годин, підшкірної клітковини – 13 годин, м'язів – 3 години. Отримані результати рекомендовано враховувати при визначенні об'єму висічення травмованих тканин при виконанні первинної хірургічної обробки скальпованих та комбінованих ушкоджень.

Summary

TISSUES VIABILITY OF COMPLEX STRUCTURE SKIN GRAFTS: EXPERIMENTAL STUDY

Oleinik G.A., Suprun A.S., Grigorieva T.G.

Key words: tissue viability, impedancemetry, morphology, skin, subcutaneous tissue, muscles of complex skin grafts.

According to the numerous reports of leading professionals in the field of constructive surgery in our country and abroad there is steadily increasing incidence rate and severity of injuries of the extremities resulting in prolonged performance loss, higher disability and a significant number of misdiagnosis and improper treatment (30 to 80%) of this conditions in its acute phase. The share of combined injuries of extremities makes up 28 - 30% of all injuries. This significant share of these injuries is open, and in 4.8% of cases is accompanied by significant tissue defects that need plastic replacement. Severe damage of the upper and lower extremities is most often due to occupational traumas, increasing number of road accidents, shrapnel wounds and mine-explosive injuries. Adequately performed primary surgical treatment of wounds to eliminate the wound tissue defect and to provide primary care to victims with degloving and combined injuries, in most cases, plays a major role in getting satisfactory treatment outcomes. The implementation of providing early surgical treatment of victims with degloving traumas of upper and lower extremities into medical practice requires improved methods of careful preoperative evaluation of the depth and area of injury, the timing and volume performance surgery. The paper presents the results of the pilot study the viability of skin fragments, subcutaneous tissue and muscle complex grafts using the method impedancemetry of their morphological structure and dynamics. The study revealed the timing vitality of the skin grafts – up to 30 hours, 13 hours for subcutaneous fat, 3 hours – for muscles. The results are recommended to take into account when evaluating the extent of injured tissue excision during performing primary surgical treatment of degloving and combined injuries.

УДК [616/314/17+616/24-002]:615

Чугай О.О.

ВПЛИВ КВЕРЦИТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПАРОДОНТА ТА ТКАНИНІ ЛЕГЕНЬ У ПІЗНІЙ ПЕРІОД ПНЕВМОНІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Поширеною і складною проблемою сучасної стоматології є захворювання пародонту. Первинне пошкодження пародонту призводить до порушення мікроциркуляції в яснах і зростання процесів вільнорадикального окислення. Сучасним засобом, що пропонується для корекції порушень вільнорадикального окислення є біофлавоноїди, зокрема кверцетин. У даній роботі визначено, що пізній період експериментальної пневмонії супроводжувався зростанням метаболітів перекисного окиснення ліпідів і зниженням активності ферментів антиоксидантної системи не лише в легеневій тканині, а й у слизовій пародонту. Застосування препарату «Корвітин» впродовж семи днів сприяло зниженню показників перекисного окиснення ліпідів і зростанню активності ферментів антиоксидантної системи як у легеневій тканині, так і в слизовій пародонту порівняно з показниками групи морських свинок на 20-ту добу експериментальної пневмонії, яким не вводили цей антиоксидант.

Ключові слова: кверцетин, експериментальна пневмонія, пародонт, процеси вільнорадикального окислення.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Патофізіологічні механізми розвитку алергічних і запальних процесів на різних рівнях організації, особливості реактивності організму та їх фармакологічна корекція», № державної реєстрації 0111U000126.

Вступ

Захворювання пародонту є однією з найбільш складних проблем сучасної стоматології [1]. В останні роки переважає гіпотеза про тісний взаємозв'язок місцевих ушкоджуючих факторів різної природи з загальними факторами на тлі зміненої реактивності організму. Первинне пошкодження пародонта призводить до порушення

мікроциркуляції в яснах і зростання процесів вільнорадикального окислення (ВРО). Вільні радикали за рахунок активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) здатні викликати тяжкі функціональні порушення клітинного мембранного метаболізму, опосередковано збільшуючи проникність судинної стінки і протеолітичну активність, знижують еластичність колагенових волокон та їх оновлення [2].

На сьогодні, найпоширенішими засобами для корекції порушень ВРО є біофлавоноїди. Існує більше 150 видів таких біологічних речовин зі схожими властивостями. Флавоноїди володіють великою кількістю біологічних властивостей – антиоксидантними, мембрано-, ангіопротекторними, протизапальними, імуномодельючими тощо [3]. Серед флавоноїдних сполук найпотужнішу антиоксидантну дію має кверцетин. Через низьку біодоступність, що зумовлена низькою розчинністю у біологічних рідинах, препарат тривалий час мав обмежене використання [4]. Для подолання цієї проблеми було створено унікальний розчинний у воді кверцетин – препарат «Корвітин» для ін'єкцій, що дало поштовх широкого використовувати його в лікувальній практиці [5].

За рахунок фенольної структури, кверцетин взаємодіє з вільними радикалами, зменшуючи інтенсивність ПОЛ, гальмує утворення основного негативного фактора – малонового діальдегіду [6].

Мета роботи

Дослідити вплив кверцетину на показники ПОЛ та активність ферментів антиоксидантної системи (АОС) у тканині легень і слизовій пародонту в пізній період експериментальної пневмонії.

Об'єкт і методи дослідження

Експериментальні дослідження проводились на 36 морських свинках (самцях) масою 180-220 г, поділених на 3 групи по 12 тварин у кожній:

I група — інтактні морські свинки (контроль);

II група — морські свинки з експериментальною пневмонією на 20-ту добу;

III група — морські свинки після лікування корвітином на 20 ту добу експерименту.

Даний антиоксидант вводили дозою 40 мг/кг внутрішньочеревинно впродовж 7 днів (з 13 по 20 добу).

Усіх тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для ек-

спериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1985), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Відтворювали експериментальну пневмонію шляхом інтраназального введення тваринам культури *Staphylococcus aureus* за методом В.Н. Шляпникова і співавт. [7].

Тварин декапітували на 20 добу розвитку експериментальної пневмонії і визначали в легеневій тканині та слизовій пародонти вміст продуктів ПОЛ і ферментів антиоксидантної системи (АОС). Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом В.Г. Гаврилова, В.І. Мішкорудної [8], малонового діальдегіду (МДА) - за методом Е.Н. Коробейнікова [9], активність супероксиддисмутази (СОД) - за методом R. Fried [10], каталази (КТ) - за методом R. Holmes, C. Masters [11].

Отримані результати статистично оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного (М) за результатами кожного дослідження \pm стандартне відхилення (m). Достовірними вважались відмінності при $p < 0,05$ (95,5%).

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведених досліджень виявили, що в морських свинок з ЕП спостерігалось підвищення ПОЛ та зниження активності АОС у пізній період захворювання. Зокрема на 20 добу експерименту помірно зростав рівень показників МДА у тканині легень на 50,0% ($p < 0,05$) та у слизовій пародонти на 50,49%, що було вірогідно більше, ніж в інтактних тварин. Також спостерігалось значне зростання рівня ДК у тканині легень на 128,54% ($p < 0,05$) та у слизовій пародонти на 101,6% порівняно з першою групою. Щодо системи антиоксидантного захисту, то спостерігалось вірогідне зниження активності СОД як у легеневій тканині на 63,15% ($p < 0,05$), так і в тканині пародонти на 59,46% ($p < 0,05$), а також вірогідне зниження активності КТ у відповідних тканинах на 53,78% і 50,85% порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$) (табл.).

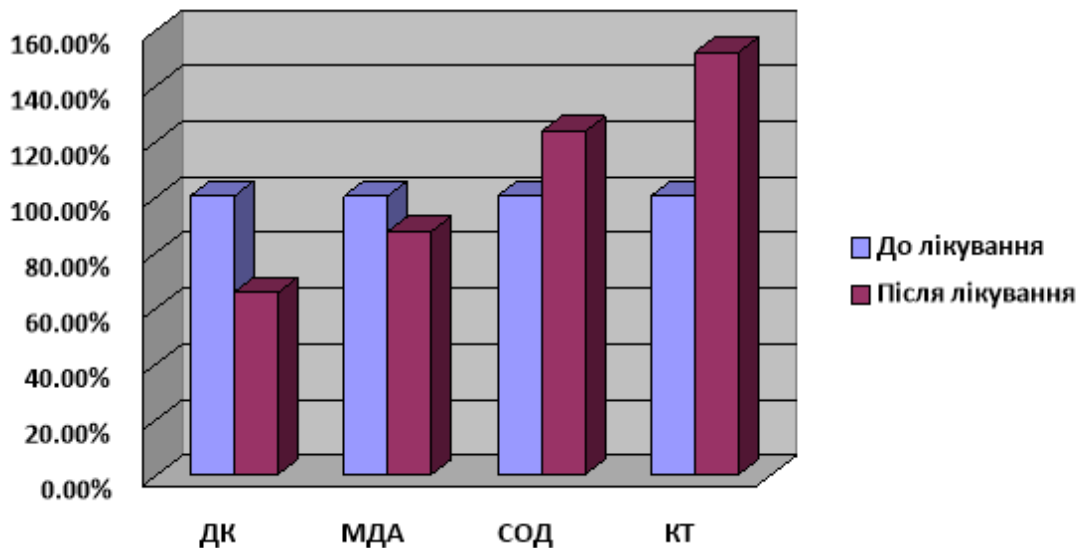
Таблиця
Вплив Корвітину на вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів АОС у тканині легень і слизовій пародонти в пізній період експериментальної пневмонії

Групи тварин		ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)	СОД в ум.од./мл (г)	КТ в МО/мл (г)
Інтактні тварини	легені	13,7 \pm 0,7	22,8 \pm 1,1	127,6 \pm 3,4	47,1 \pm 2,4
	слизова пародонти	10,6 \pm 0,4	18,3 \pm 2,9	101,2 \pm 2,8	40,1 \pm 1,6
Експериментальна пневмонія на 20 добу					
Без лікування	легені	31,31 \pm 1,4*	34,2 \pm 2,3*	80,58 \pm 2,8*	25,33 \pm 1,2*
	слизова пародонти	21,37 \pm 1,8*	27,54 \pm 1,9*	60,17 \pm 2,1*	20,39 \pm 1,4*
Після лікування корвітином	легені	20,46 \pm 1,9*	26,41 \pm 2,1°	99,29 \pm 2,9*	38,42 \pm 2,0*
	слизова пародонти	15,47 \pm 1,2*	21,49 \pm 1,8°	88,58 \pm 2,8*	33,38 \pm 2,1*

Примітка: * - $p < 0,05$ – порівняння з контрольною групою;

° - $p < 0,05$ – порівняння між групами дослідження.

Рис.1 Вплив корвітину на вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів АОС у тканині легень в пізній період експериментальної пневмонії



Таким чином, у тканині легень і слизовій пародонта морських свинок в пізній період експериментальної пневмонії спостерігалось підвищення продуктів ліпопероксидації, яке проявлялось зростанням рівня МДА та ДК на 20 добу порівняно з групою контролю, що вказувало на надмірне утворення метаболітів ПОЛ. Крім того, спостерігалось зниження рівня СОД та КТ у досліджуваних середовищах на 20 добу поєднаних експериментальних хвороб, що свідчить про виснаження АОС.

З метою корекції ПОЛ та ферментативної активності АОС тваринам вводили внутрішньоочеревинно препарат «Корвітин» у дозі 40 мг/кг протягом 7 днів (з 13-ї по 20-у доби).

У результаті проведеної терапії виявлено, що у тканині легень вірогідно знизилися рівні МДА та ДК на 22,7% ($p < 0,05$) та 34,6% ($p < 0,05$), відповідно, порівняно з групою тварин до лікування. Водночас активність ферментів АОС у легеневій тканині зросла, а саме рівень СОД та КТ підвищилися на 23,2% ($p < 0,05$) та 51,67% ($p < 0,05$), відповідно (рис.).

У слизовій пародонта спостерігалася схожа картина (рис.). Зокрема, рівень МДА і ДК знизилися на 21,96% та 27,6% ($p < 0,05$), відповідно, порівняно з групою тварин до лікування. У той час, як активність СОД та КТ зросла на 47,2% та 63,7% ($p < 0,05$), відповідно.

Таким чином, зміни показників ПОЛ та активності ферментів АОС внаслідок застосування Корвітину свідчать про його коригуючий вплив на сформовані у пізній період ЕП метаболічні порушення.

Висновки

Згідно результатів проведених нами досліджень, пізній період експериментальної пневмонії супроводжувався зростанням метаболітів ПОЛ і зниженням активності ферментів АОС не лише в легеневій тканині, а й у слизовій пародонту, що вказувало на розвиток оксидантного стресу. Застосування препарату «Корвітин» впродовж семи днів сприяло зниженню показників ПОЛ та зростанню активності ферментів АОС як у легеневій тканині, так і в слизовій пародонту порівняно з показниками групи морських свинок на 20-ту добу ЕП, яким не вводили цей антиоксидант. Таким чином, даний препарат проявляє коригуючу дію на метаболічні порушення, які формуються внаслідок дисбалансу окисно-відновних процесів.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується проведення досліджень змін основних функціональних показників імунної системи, зокрема, клітинної ланки імунної відповіді (фракцій Т і В-лімфоцитів) і фагоцитарної активності у різні періоди експериментальної пневмонії.

Література

1. Абдул Гафар. Запалення, захворювання пародонта та здоров'я організму / Гафар Абдул // Современная стоматология. – 2008. – № 1. – С. 60–62.
2. Заболевания пародонта / Под ред. проф. Л.Ю. Ореховой. – М.: ПолиМедиа Пресс, 2004. – 432 с.
3. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман. – К.: Видво А.С.К., 2003. – 552 с.
4. Мохорт М. А. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм / М. А. Мохорт, І. В. Данова, С. О. Мисливець // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 6 (13). – С. 3-7.

5. Левицкий А. П. Применение кверцетина в стоматологии / А. П. Левицкий, К. В. Скидан, М. И. Скидан // Вісник стоматології. – 2010. – № 1. – С. 81–87.
6. Билык О. В. Биофлавоноид кверцетин и перспективы его использования в медицине / О. В. Билык, В. К. Рыбальченко, Б. П. Романюк // Загал. патологія та пат. фізіологія. – 2007. – 2, № 1. – С. 4–9.
7. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией : метод. указания / В. И. Шляпников, Т. Л. Солодова, С. А. Степанов [та др.]. – Саратов, 1988. – 30 с.
8. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоров'я, 1989. – С. 170–171.
9. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
10. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii / R. Fried // Biochemie. – 1975. – Vol. 57, № 5. – P. 657–660.
11. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. – 1970. – Vol. 11, № 1. – P. 45–48.

Реферат

ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В СЛИЗИСТОЙ ПАРОДОНТА И ТКАНИ ЛЕГКИХ В ПОЗДНИЙ ПЕРИОД ПНЕВМОНИИ

Чугай О.О.

Ключевые слова: кверцетин, экспериментальная пневмония, пародонт, процессы свободнорадикального окисления.

Распространенной и сложной проблемой современной стоматологии являются заболевания пародонта. Первичное повреждение пародонта приводит к нарушению микроциркуляции в деснах и росту процессов свободнорадикального окисления. Современным средством, которое предлагается для коррекции этих нарушений является биофлавоноиды, в частности кверцетин.

В данной работе определено, что поздний период экспериментальной пневмонии сопровождался ростом метаболитов перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов антиоксидантной системы не только в легочной ткани, но и в слизистой пародонта. Применение препарата «Корвитин» в течение семи дней способствовало снижению показателей перекисного окисления липидов и росту активности ферментов антиоксидантной системы как в легочной ткани, так и в слизистой пародонта по сравнению с показателями группы морских свинок на 20-е сутки экспериментальной пневмонии, которым не вводили антиоксидант.

Summary

EFFECT OF QUERCETIN ON INDICES OF LIPID PEROXIDATION AND ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN PERIODONTAL MUCOSA AND LUNG TISSUE IN LATER PERIOD OF PNEUMONIA

Chugai O.

Key words: quercetin, modelled pneumonia, periodontium, free radical oxidation processes.

A common and challenging problem of modern dentistry is periodontal diseases. Primary periodontal damage leads to disruption of the microcirculation in gums and the growth of free radical oxidation. Modern means used to correct free radical oxidation is bioflavonoids including quercetin. This study has revealed that the later period of experimental pneumonia is accompanied by increase in metabolites of lipid peroxidation and reduced enzyme activity of the antioxidant system not only in lung tissue, but in periodontal mucosa as well. The therapy with medicine "Corvitin" for seven days helped reduce parameters of lipid peroxidation and increased enzyme activity of antioxidant system both in lung tissue and in the periodontal mucous. These results are comparable with the results obtained in guinea pigs, which were not given this antioxidant, on the 20th day of experimental pneumonia

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

УДК 371.315+376.68

Гевка О.І.

ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ-ІНОЗЕМЦІВ НА КАФЕДРІ ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ ІФНМУ

Івано-Франківський національний медичний університет

Щорічно зростає кількість студентів-іноземців у вищих медичних закладах України, зокрема й у ІФНМУ, що зумовлено високою якістю медичної освіти та фінансовою доступністю навчання. В свою чергу це стимулює розвиток медичної науки та освіти нашої держави, а також її інтеграцію у міжнародне науково-освітнє співтовариство. Викладання предмету на кафедрі гістології, цитології та ембріології іноземним громадянам сприяє формуванню висококваліфікованих спеціалістів, оскільки базується на індивідуальному підході та стимулює студентів постійно готуватися до практичних занять, підвищує мотивацію до самостійної роботи, розвиває клінічне мислення та комунікативні навички.

Ключові слова: вища освіта, студенти-іноземці, гістологія, цитологія та ембріологія.

Вступ

Головним напрямком розвитку вищої медичної освіти України є постійне підвищення якості освіти, оновлення її змісту та форм організації навчально-виховного процесу; піднесення вищої освіти України до рівня вищої освіти розвинутих країн світу та її інтеграції у міжнародне науково-освітнє співтовариство [3,11,12]. Впровадження кредитно-модульної системи в університеті підвищує якість вищої освіти фахівців і забезпечує на цій основі конкурентоспроможність випускників української вищої школи в європейському і світовому освітньому просторі [1,6]. Одним із найважливіших завдань, які стоять перед вищими медичними навчальними закладами України, є підготовка лікарів із належним рівнем знань та практичних вмінь [2,7,9,10,13]. Навчання іноземних громадян у медичному ВУЗі є вагомим складовою, що стимулює розвиток вітчизняної медичної школи та сприяє підвищенню престижу медичного університету.

В ІФНМУ кількість іноземних студентів із різних країн світу щорічно зростає. Для студентів-іноземців перші роки навчання є особливо складними, адже відбувається їхня адаптація до нового соціального середовища. Часто психологічна готовність до навчання та рівень володіння мовою, на якій проводиться навчання (англійською, російською чи українською) є недостатніми [4]. Тому забезпечення високої якості навчального процесу та індивідуального підходу при підготовці лікарів серед іноземних громадян є одним із провідних питань у роботі кафедри гістології, цитології та ембріології. У зв'язку з цим заняття проводяться згідно методичних розробок

для викладачів та методичних рекомендацій для студентів по темах, які відповідають вимогам реформованої медичної освіти. Навчальні заняття відповідно до навчального плану включають лекції, практичні заняття та самостійну роботу студентів.

Ефективність лекції значною мірою залежить від чіткості та послідовності розгортання її змісту. У процесі підготовки до лекції викладачі з'ясовують співвідношення її змісту зі змістом наявних підручників та навчальних посібників із дисципліни. Зміст лекції ґрунтується на власному погляді викладача на матеріал, його самостійному трактуванні, а не дублюванні підручника чи посібника. Зміна та модернізація системи вищої освіти передбачає впровадження сучасного викладання предметів, а також залучення новітніх інтерактивних методик і методів викладання. До них належать мультимедійні презентації з численними фотографіями, таблицями, схемами, відеофільмами, що є особливо цінними для кращого сприйняття іноземними студентами лекційного матеріалу [5,8,11]. У процесі читання лекції важливо активізувати розумову діяльність студентів. Для цього в проміжках між поданням навчальної інформації лектор використовує різноманітні прийоми: запитання; уміння викликати у студентів сумнів; наводить приклади клінічних ситуацій, інформує про найновіші відкриття та здобутки у світі медицини. Така форма бесіди дозволяє зняти монотонність викладу лекції, стимулює мислення та підвищує інтерес до навчання в слухачів. Запорукою ефективності лекції є вдало підібраний фактичний матеріал. Однак переваження лекції фактами нерідко

призводить до зниження її наукової цінності [2]. З огляду на це лекції вибудовують на матеріалі, який буде поглиблюватися і розширюватися на практичних заняттях.

Під час проведення лекцій для студентів іноземних країн викладачі кафедри гістології, цитології та ембріології дотримуються певних вимог: доведення до студентів мети лекції та належне її мотивування; доступність і науковість викладу; повторення важливих теоретичних положень; завершення кожного питання лекції підсумком і мотивованим переходом до наступного; емоційність викладу для підтримання уваги студентів.

Важливим питанням у навчальній роботі студентів-іноземців під час лекції є конспектування. Воно корисне з огляду на те, що допомагає навчитися одночасно робити кілька справ: слухати, писати, аналізувати, розмірковувати; під час записів на лекції у студента одночасно працює кілька аналізаторів – він слухає, дивиться, пише. Така комплексна діяльність сприяє кращому засвоєнню навчального матеріалу та інтенсивнішому розвитку наукового мислення майбутнього лікаря.

Особлива увага приділяється практичним заняттям, оскільки всі теми з дисципліни «Гістологія, цитологія та ембріологія» складають необхідну базу для навчання на клінічних кафедрах і є важливими для практичної діяльності лікаря. Завдяки високій кваліфікації та досвіду викладачів кафедри гістології, цитології та ембріології, а також невеликій кількості студентів у групах, є можливим застосування індивідуального підходу до кожного студента. Використовуючи спеціально розроблені та адаптовані для студентів іноземних країн методичні рекомендації англійською та російською мовами, студент має змогу ознайомитися з темою практичного заняття, контрольними запитаннями для самопідготовки, із завданнями для самостійної роботи на занятті, а також із переліком корисних основних і допоміжних джерел літератури.

Організація навчального процесу, згідно з кредитно-модульною системою, спонукає студентів систематично готуватися до практичних занять упродовж навчального року. На практичному занятті здійснюється поточний контроль їхніх знань за допомогою опитування, із використанням мультимедійного забезпечення, таблиць, схем. Перевірка й оцінювання знань та умінь студентів – активний процес, що є важливою складовою процесу навчання. Адже результат контролю – це показник співвідношення між поставленими цілями навчання і досягнутими результатами; це основа оцінки навчальних досягнень студентів, яка характеризує рівень оволодіння студентами знань, умінь і навичок, згідно з вимогами навчальних програм. У процесі перевірки й оцінювання знань, викладачі кафедри гістології, цитології та ембріології не лише фіксують фактичні знання, уміння студентів, а й роз'яснюють незрозумілі питання, наголошують

на актуальності теми та допомагають зрозуміти взаємозв'язок між вивченням гістологічної будови тканин чи органів та розвитком у них патологічних змін, що зумовлюють хвороби в пацієнтів. Тож можна впевнено зазначити, що такий комплексний підхід впливає на результати всього навчального процесу, оскільки забезпечує підвищення якості навчально-виховного процесу, а значить і підготовки висококваліфікованих і конкурентоспроможних лікарів. Наступним етапом практичного заняття є індивідуальна аудиторна робота студентів. Хоч вона і здійснюється під контролем викладача, проте вчить самостійно працювати над визначеними завданнями, аналізувати отриману інформацію та стимулює розвиток самостійного мислення у студентів-іноземців, як майбутніх лікарів. Використання клінічних ситуаційних задач значно підвищує засвоєння теоретичного матеріалу студентами. Вирішення таких тестових навчальних завдань у процесі вивчення гістології, цитології та ембріології істотно збільшує багаж клінічних знань з одночасним підвищенням пізнавальної здатності іноземних студентів.

Не менш важливою є правильна організація самостійної роботи студента з вивчення і оволодіння окремими позааудиторними темами з залученням низки інноваційних технологій: використання інтернет-мережі, електронних варіантів напрацювань кафедри гістології, цитології та ембріології нашого та інших вузів. Індивідуалізація процесу навчання має на увазі активне впровадження самостійного вивчення матеріалу студентами, при якому відбувається поглиблення, закріплення знань та активний розвиток дистанційних технологій навчання. Самостійна робота завжди викликала утруднення в іноземних студентів, особливо на перших курсах, оскільки потрібно навчитися запам'ятовувати головне, розвивати мислення й функції розуміння нового на базі старого. Пріоритет самостійного навчання студентів потребує від викладача і навчального відділу відповідної реорганізації навчального процесу, розробки належних форм і методів, орієнтованих на розвиток і використання інтернет-технологій у навчальному процесі. [8,10,14,15]. Викладачі кафедри гістології, цитології та ембріології мотивують і заохочують самостійну роботу студентів, наголошуючи, що вона є важливою формою навчального процесу і буде заслухана й оцінена. Одним із видів самостійної роботи для студентів-іноземців є підготовка доповіді з мультимедійною презентацією на тему, визначену навчальним планом позааудиторних робіт. Такий короткий виступ студента серед одногрупників із викладом наукового матеріалу має великий повчальний і освітній потенціал. Це виховує в майбутніх лікарів працювистість, самостійне мислення, різнобічний підхід до досліджуваної теми, а також вчить логічно будувати думку та доступно доносить інформацію до слухачів.

Для студентів досвідченими викладачами кафедри постійно проводяться консультації з вивчення поточного матеріалу і низка консультацій із підготовки до державного ліцензійного іспиту "Крок 1".

Висновок

Для успішного вивчення іноземними студентами предмету «Гістологія, цитологія та ембріологія» викладачі ІФНМУ до кожного студента підходять індивідуально, ураховуючи його мовну підготовку, базовий рівень знань, здатність працювати самостійно та володіння практичними навичками. Використання сучасних інноваційних засобів та методик проведення аудиторних занять дозволяє зацікавити студентів, стимулює внутрішню мотивацію до самостійного навчання та поглибленого вивчення дисципліни. Усе це в комплексі сприяє формуванню висококваліфікованих спеціалістів уже на перших курсах навчання.

Література

- Беденюк А. Д. Доктрина ведення навчального процесу у державних вищих медичних навчальних закладах згідно з кредитно-модульною системою / А. Д. Беденюк // Медична освіта. — 2012. — № 1. — С. 13-14.
- Булах І. Є. Проблеми оцінювання знань студентів у контексті вимог Болонської декларації / І. Є. Булах, О. П. Волосовець, М. Р. Мруга // Медична освіта. — 2011. — № 2. — С. 20-22.
- Волосовець О. П. Питання якості освіти у контексті впровадження засад Болонської декларації у вищій медичній школі / О. П. Волосовець // Медична освіта. — 2005. — № 2. — С. 12-16.
- Гришук М. І. Науково-методичні основи викладання фундаментальних дисциплін іноземним студентам-медикам / М. І. Гришук // Медична освіта. — 2012. — № 3. — С. 27-29.
- Думанський Ю. В. Освоєння студентами практичних навичок при кредитно-модульній організації навчального процесу: проблеми та пошук шляхів їх вирішення / Ю. В. Думанський, О. М. Талалаєнко, М. Б. Первак // Медична освіта. — 2011. — № 3. — С. 79-81.
- Згуровський М. З. Стан та завдання вищої освіти України в контексті Болонського процесу / М. З. Згуровський. — К.: Політехніка, 2004. — 76 с.
- Колесник Ю. М. Якість підготовки фахівців — головна складова Болонського процесу / Ю. М. Колесник, Ю. М. Нерянов, В. М. Компанієць // Медична освіта. — 2011. — № 2. — С. 71-74.
- Костев Ф. І. Активні методи навчання студентів-медиків / Ф. І. Костев, Р. В. Савчук, О. М. Ухаль, В. Д. Швець, О. В. Борисов, М. В. Шостак // Медична освіта. — 2016. — № 1. — С. 29-31.
- Лісовий В. М. Якість освіти в контексті Болонського процесу: реалії та перспективи / В. М. Лісовий, В. А. Капустник // Медична освіта. — 2010. — № 2. — С. 120-123.
- Медична освіта у світі та в Україні / [Ю. В. Поляченко, В. Г. Передерій, О. П. Волосовець та ін.]. — К.: Книга плюс, 2005. — 383 с.
- Мілерян В. Є. Методичні основи підготовки та проведення навчальних занять в медичних вузах / В. Є. Мілерян. — К., 2006. — 80 с.
- Ждан В. М. Місце та роль самостійної роботи студента в кредитно-модульній системі організації навчального процесу / В. М. Ждан, В. М. Бобирьов, О. В. Шешукова [та ін.] // Медична освіта. — 2011. — № 2. — С. 52-54.
- Бочаров В. А. Організація навчання студентів в умовах кредитно-модульної системи / В. А. Бочаров, Г. І. Макурина, Т. М. Пахольчук [та ін.] // Запорозький медичний журнал. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 160-161.
- Дзяк Г. В. Про напрямки удосконалення якості підготовки студентів / Г. В. Дзяк, Т. О. Перцева, Л. Ю. Науменко [та ін.] // Медична освіта. — 2010. — № 2. — С. 100-101.
- Волосовець О. П. Удосконалення засвоєння практичних навичок і методик студентами та лікарями-інтернами — важлива складова кадрової перебудови первинної ланки медичної допомоги населенню України / О. П. Волосовець, Ю. С. Пятницький, І. С. Вітенко [та ін.] // Медична освіта. — 2012. — № 3. — С. 5-7.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ-ИНОСТРАНЦЕВ НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ ИФНМУ

Гевка О.И.

Ключевые слова: высшее образование, студенты-иностранцы, гистология, цитология и эмбриология.

Ежегодно растет количество студентов-иностранцев в высших медицинских заведениях Украины, в частности в ИФНМУ, что обусловлено высоким качеством медицинского образования и финансовой доступностью обучения. В свою очередь это стимулирует развитие медицинской науки и образования нашего государства, а также их интеграцию в международное научно-образовательное сообщество. Преподавание предмета на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии иностранным гражданам способствует формированию высококвалифицированных специалистов, поскольку базируется на индивидуальном подходе и стимулирует студентов постоянно готовиться к практическим занятиям, повышает мотивацию к самостоятельной работе, развивает клиническое мышление и коммуникативные навыки.

Summary

PECULIARITIES OF TEACHING INTERNATIONAL STUDENTS AT THE DEPARTMENT OF HISTOLOGY, CYTOLOGY AND EMBRYOLOGY, IVANO FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Gevka O.I.

Key words: higher education, international students, histology, cytology and embryology.

The number of foreign students in higher medical institutions of Ukraine, including IFNMU, increases every year due to the high quality of medical education and its affordability. This in turn stimulates the development of medical science and education in our country, as well as promotes their integration into the international scientific and educational context. Teaching international citizens at the Department of Histology, Cytology and Embryology contributes to the formation of highly skilled professionals as it is based on individual approach and constantly encourages students to prepare for classes, increases their motivation to work independently, develops their clinical thinking and communication skills.

УДК 378.015.3:005.32:61-057.875

Іванченко О.З., Мельнікова О.З., Малахова С.М.

ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАЛЬНОЇ МОТИВАЦІЇ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Запорізький державний медичний університет

В роботі досліджені особливості мотиваційного комплексу і окремих мотивів навчальної діяльності студентів першого і четвертого курсів медичного факультету. Показано, що в обох досліджених групах була добре виражена внутрішня мотивація (ВМ) навчання, яка істотно переважала над зовнішньою позитивною (ЗПМ) і, особливо, над зовнішньою негативною (ЗНМ) мотиваціями. Встановлено, що серед окремих мотивів ВМН провідну роль мали можливість стати висококваліфікованим спеціалістом, забезпечити успішність майбутньої професії і придбати глибокі, міцні знання. Зроблено висновок, що підтримання вказаних навчальних мотивів студентів суттєво сприятиме підвищенню якості медичної освіти.

Ключеві слова: початкова мотивація, внутрішня мотивація навчання, медичний факультет.

Вступ

В ефективності навчального процесу провідну роль відіграє мотивація студентів, яка є складним і багаторівневим явищем [1]. Згідно з сучасними уявленнями педагогіки і психології, мотивація – це сукупність різноманітних факторів, які визначають поведінку і діяльність людини. Загальну структуру навчальної мотивації утворює сенс, потреба навчання, цілі, інтереси, бажання людини [1,3,5].

Особливого значення проблема навчальної мотивації набула в теперішній час в умовах реформування вищої освіти, коли передбачається суттєве збільшення частки самостійної роботи студентів. Вони повинні бути відповідальними особистостями, здатними приймати рішення і діяти самостійно. «Регуляторним компонентом навчальної діяльності виступає мотивація навчання, яка не тільки забезпечує високу результативність при безпосередньому педагогічному впливі, але й пролонгує пізнавальну активність студентів і перетворює зовнішню регуляцію в саморегуляцію» [4].

Відомо, що високий рівень здібностей студентів вагомо впливає на успішність навчання, проте не може компенсувати низьку навчальну мотивацію або її відсутність [8,11]. Згідно з класичними законами психології, а саме з законом Йеркса-Додсона, збільшення сили мотивації до певного рівня сприяє успіху діяльності. Результати численних досліджень [8,11] свідчать про те, що сильна позитивна мотивація слугує компенсаторним механізмом нестачі знань, вмінь, навичок.

Виходячи з того, що проблема мотивації є однією з основних в педагогіці і психології, їй дослідженню присвячено дуже багато праць, в яких автори наводять різні класифікації навчальних мотивів, а саме за результатами навчання («негативна» і позитивна» мотивація [4]), на основі джерел активності («пізнавальні» і «соціальні» мотиви [5]).

В своєму дослідженні ми виходили з того, що «велика кількість класифікацій навчальних мо-

тивів побудована за принципом їх поділення на внутрішні і зовнішні мотиви» [4]. Внутрішні мотиви навчання пов'язані з пізнавальною потребою студента, і дуже важливим є те, що людина діє за власною ініціативою для того, щоб отримати емоційне задоволення, одержати позитивний психологічний стан. Відомо [8], що зовнішня мотивація поділяється на позитивну (потреба людини в досягненні певного соціального рівня, поваги зі сторони оточуючих і т. ін.) і на негативну (прагнення уникнути покарань, неприємностей, або «вчусь, тому що всі так роблять» і т.п.). Зовнішня позитивна мотивація може бути потужним чинником організації успішної навчальної діяльності досить. Однак необхідно, щоб переважала внутрішня мотивація, тобто задачі набуття вмінь, навичок і знань були внутрішньо прийняті самою особистістю, яка навчається.

Дуже часто у викладачів вищих навчальних закладів переважає думка про те, що студенти, які самостійно обрали майбутню професію і вчаться за власним бажанням, вже апriori достатньо мотивовані і повинні бути зацікавлені в навчанні [6]. Проте результати чисельних досліджень [2,4,9,10] доводять про те, що резерви мотивації студентів до навчання дуже широкі і саме від професорсько-викладацького складу університету вимагається ретельно продумати, систематизувати, організувати, скерувати заходи щодо підвищення мотивів майбутніх фахівців до навчальної діяльності. Виявити особливості мотивації, дослідити рівень її розвитку, а потім спрямувати всі можливі методичні, дидактичні засоби для активізації, підтримання та розвитку у студентів внутрішніх мотивів пізнавальної діяльності - задача викладачів вищого навчального закладу.

Мета дослідження

Виявити і порівняти мотивації навчальної діяльності у студентів медичного факультету, що могло би сприяти пошукам шляхів покращення їх пізнавальної активності.

Матеріали і методи

Дослідження проводили в двох групах студентів медичного факультету. Першу складали 88 першокурсників, другу - 85 студентів четвертого курсу. Для вивчення мотивації навчання використовували наступні методики: 1. К. Замфір в модифікації А. А. Реана «Мотивація професійної (навчальної) діяльності»; 2. А.А. Реана, В.А. Якуніна «Вивчення мотивів навчальної діяльності студентів» [7,8].

В основі методики К. Замфір в модифікації А.А. Реана, яка дозволяє з'ясовувати мотиваційний комплекс навчання, лежить визначення внутрішньої і зовнішньої мотивації. Студентам було запропоновано оцінити за п'ятибальною шкалою перераховані мотиви навчальної діяльності: отримання стипендії, прагнення уникнути можливих неприємностей, потреба досягнути соціального престижу і поваги зі сторони оточуючих, задоволення від процесу навчання і його результатів, можливість реалізації в професійній діяльності. Далі ми підраховували кількість балів, яку кожен студент визначив за різними мотивами і встановлювали в нього співвідношення трьох видів мотивації: внутрішньої (ВМ), зовнішньої позитивної (ЗПМ), зовнішньої негативної (ЗНМ).

Для студентів 1 и 4 курсу окремо визначали відсоток осіб з кожним співвідношенням мотивацій: 1. $ВМ > ЗПМ > ЗНМ$, 2. $ЗПМ > ВМ > ЗНМ$, 3. комбінації $ВМ > ЗПМ = ЗНМ$ або $ЗПМ > ВМ = ЗНМ$, 4. $ЗНМ > ЗПМ > ВМ$, 5. всі види мотивації низькі.

Для вивчення конкретних мотивів навчальної діяльності студентів нами був використаний тест А.А. Реана, В.А. Якуніна. Студентам було запропоновано із 16 причин, які спонукають їх до навчання і відносяться до різних мотиваційних комплексів – ВМ, ЗПМ або ЗНМ, обрати 5 найбільш для них вагомих. За результатами анкет підраховували відсоток студентів, які обрали той чи інший мотив.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати опитування показали, що у студентів як першого, так і четвертого курсів переважали внутрішні мотиви до навчання. Оптимальне співвідношення мотиваційного комплексу ($ВМ > ЗПМ > ЗНМ$) було виявлено у 62 і 67% анкетованих відповідно. Найгірший мотиваційний комплекс - $ЗНМ > ЗПМ > ВМ$ спостерігався тільки у 7% першокурсників і 11% студентів четвертого курсу. Цікавим виявився той факт, що всі види

мотивацій були низькими лише у 2% опитаних студентів першого курсу, тоді як на четвертому курсі таких студентів не було зовсім.

Домінуючі мотиви учбової діяльності, отримані за допомогою тесту А.А. Реана, В.А. Якуніна, представлені в табл.1. Її дані підтвердили результати, виявлені за методикою К. Замфір, які свідчили, що у студентів медичного університету переважали внутрішні мотиви до навчальної діяльності. Ми вважаємо це дуже важливим, враховуючи серйозність і складність професійної діяльності лікаря.

Серед основних мотивів комплексу внутрішньої мотивації більшість студентів вибрали можливість стати висококваліфікованим спеціалістом, забезпечити успішність майбутньої професії і придбати глибокі і міцні знання. Більше, ніж половина всіх опитаних студентів, прагнули отримати інтелектуальне задоволення від процесу навчання. Цікавим виявився факт зростання значущості цього фактору у студентів четвертого курсу (76%) у порівнянні з першокурсниками (57%). Крім того, 18% студентів четвертого курсу вагомим мотивом обрали «не запускати вивчення наступних предметів», а серед першокурсників – тільки 4%. Такі результати можуть свідчити про те, що студенти старших курсів, маючи досвід, розуміють інтеграційні зв'язки між дисциплінами навчального плану, тоді як студенти першого курсу часто погано собі уявляють роль і місце фундаментальних і, особливо, соціально-гуманітарних дисциплін, в структурі своєї майбутньої професії.

Мотиви, які входять до групи «Зовнішня мотивація», не були переважними для студентів. Проте деякі з них були досить вираженими. Зокрема, для багатьох студентів важливим виявився мотив отримання диплому. За даними тестування у студентів першого курсу його обрали 31% опитаних, що вдвічі перевищувало кількість студентів четвертого курсу з таким мотивом навчання (15%).

Мотив навчання «схвалення родичів» був вагомим для 32% студентів четвертого курсу і 26% - першого курсу. Проте ми звернули увагу на те, що для студентів були неважливими мотиви, які пов'язані з думкою про них сокурсників (не відставати від них і бути прикладом). Для 18% студентів першого курсу виявилось вагомим досягнути поваги викладачів, а серед четвертокурсників цей мотив обрали вже 30% опитаних. Проте ні один студент не вважав навчальним мотивом «виконувати педагогічні вимоги».

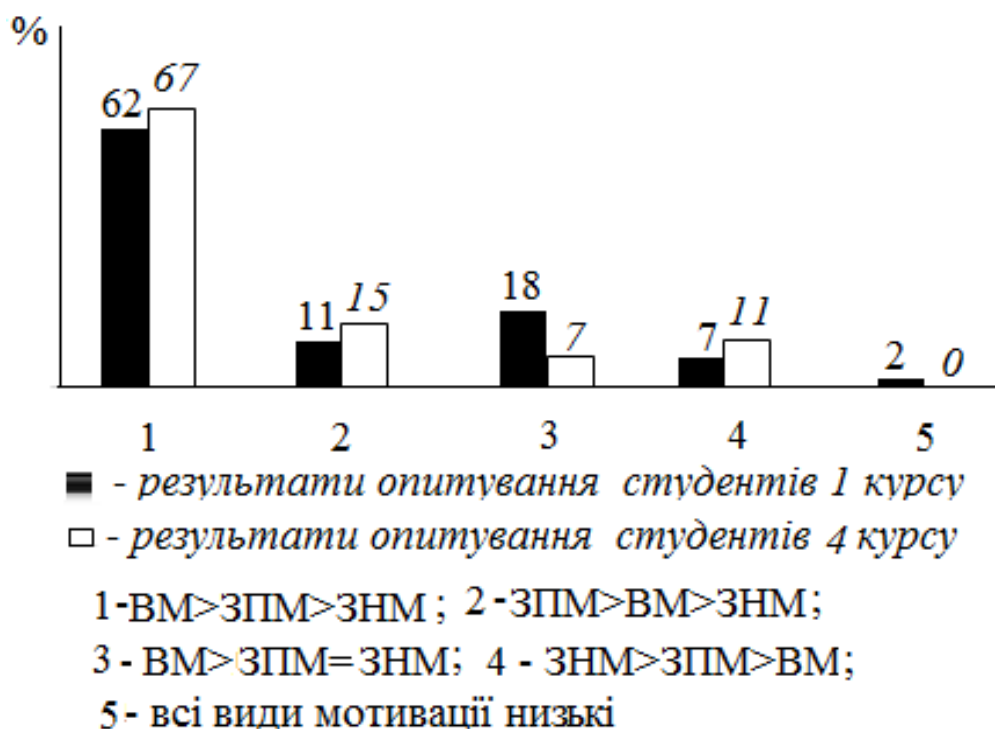


Рис. 1. Співвідношення внутрішньої і зовнішньої мотивації у студентів 1 і 4 курсів медичного факультету

Табл. 1
Мотиви навчальної діяльності студентів 1, 4 курсів медичного факультету

Види мотивації	Причини, які спонукають до навчання	I курс (%)	IV курс (%)
Внутрішня мотивація	Можливість стати висококваліфікованим спеціалістом	93	90
	Отримати інтелектуальне задоволення	57	76
	Забезпечити успішність в майбутній професії	78	80
	Придбати глибокі і міцні знання	78	75
	Не запускати вивчення наступних предметів	4	18
Зовнішня мотивація (позитивна)	Скласти екзамени на «добре» і «відмінно»	21	36
	Отримувати стипендію	25	25
	Получити диплом	31	15
	Домогтися схвалення родичів	26	32
	Досягнути поваги викладачів	18	30
	Бути прикладом для однокурсників	3	5
	Не відставати в навчанні від сокурсників	3	4
Зовнішня мотивація (негативна)	Уникнути покарання за погане навчання	7	15
	Прагнення уникнути критики зі сторони викладачів, однокурсників, родичів	10	26

Зовнішня негативна мотивація у першокурсників виявилась низькою. Результати опитування студентів 4 курсу показали, що «уникнути критики з боку викладачів, родичів і сокурсників» для них було досить вагомим мотивом.

Таким чином, результати нашого дослідження показали, що особливістю навчальної мотивації студентів медичного факультету була добре розвинена ВМ. Однією з вагомих причин цього факту, очевидно, служить специфіка професії лікаря, для опанування якої потрібне велике прагнення і навіть покликання. Тому основною задачею викладачів вищих медичних закладів служить підтримання ВМ на високому рівні.

За результатами наших досліджень, особливу роль в цьому може мати чітка професійна орієнтованість освітнього процесу вже з першого

курсу навчання, високий інтелектуальний рівень і педагогічна майстерність викладачів вищого навчального закладу. Крім того, слід звернути увагу на такий мотив студентів до пізнавальної діяльності як «отримати інтелектуальне задоволення». У зв'язку з цим для забезпечення найбільш ефективного засвоєння нових знань, вмінь і навичок необхідно впливати на емоційну сферу студентів. Важливо організовувати навчальний процес таким чином, щоб він визивав розумове напруження, бажання розібратися з неясними питаннями, що надасть студентам можливість отримувати інтелектуальне задоволення від процесу навчання.

Як вказувалось вище, підтримання ВМ у студентів медичного факультету потребує високого інтелектуального рівня і педагогічної майстерно-

сті від викладачів. Вплив їхньої особистості і авторитету як керівників навчального процесу є дуже важливим. Саме викладачі повинні так організувати навчальний процес, щоб визвати інтерес і зацікавленість до свого предмету, до науки, надати можливість виявлення розумових, творчих здібностей студентів, наситити процес навчання такою інформацією, яка буде сприяти особистісному зростанню студента. Для майбутніх фахівців викладачі мають бути прикладом неперервного професійного навчання і якісного спілкування між людьми, що може сприяти підвищенню рівня такого мотиву ЗПМ як «заслужити повагу викладачів», який на теперішній час недостатньо сформований у студентів.

Висновки

1. Особливістю навчальної мотивації студентів медичного факультету є добре сформована внутрішня мотивація до навчання, яка переважає над зовнішніми позитивною і, особливо, негативною мотиваціями.

2. Високий рівень внутрішньої мотивації студентів медичного факультету має підтримуватись професійною орієнтованістю освітнього процесу, високим інтелектуальним рівнем і педагогічною майстерністю викладачів вищого навчального закладу.

3. Існує необхідність в підвищенні внутріш-

нього мотиву студентів «отримувати інтелектуальне задоволення» від пізнавальної діяльності, що може бути вирішено шляхом застосування заходів щодо покращення організації навчального процесу.

Література

1. Дербеньова А.Г. Усе про мотивацію / уклад. А.Г. Дербеньова. – Х.: «Основа», 2012. – 207 с.
2. Іванченко О.З. Мотивація навчальної діяльності у студентів першого курсу медичного факультету / О.З. Іванченко // Bio-medical and biosocial anthropology. – 2016. – №26. – С.192 – 195.
3. Ильин Е.П. Мотивация и мотивы [Текст] / Е.П. Ильин. – СПб.: Питер, 2002. – 432 с.
4. Качарян О.С. Структура мотивации навчальної діяльності студентів / О.С. Качарян, Є.В. Фролова, В.М. Павленко. – Харків: вид. центр «ХАІ». – 2011. – С. 39.
5. Маркова А.К. Формирование мотивации учения в школьном возрасте [Текст] / А.К. Маркова. – М.: Просвещение, 1983. – 96 с.
6. Митина А.М. Зарубежные исследования мотивации взрослых / Вестник Московского университета. – Серия: Психология. – 2011. – №2. – С. 56-65.
7. Практическая психодиагностика. Методика и тесты: учеб. пособие / ред.-сост. Д.Я. Райгородский. – Самара: «Бахрах», 2002. – 628 с.
8. Реан А. А. Психология и педагогика / А.А. Реан, Н.В. Бордовская, С.И. Розум. – СПб: Питер, 2002. – 432 с.
9. Рекун Г.П. Диагностика навчальної мотивації студентів ВНЗ / Г.П. Рекун, Ю.І. Прус // Актуальні питання економіки. – 2015. – №5(167). – С.386 -394.
10. Шапран Ю.П. Формирование профессиональной мотивации студентов-биологов педагогического университета / Ю.П. Шапран // Молодой ученый. – 2014. – №2. – С. 882-886.
11. Якунин В.А. Педагогическая психология [Текст] / В.А. Якунин. – СПб.: Полиус, 1998. – 639с.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ УЧЕБНОЙ МОТИВАЦИИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Иванченко Е.З., Мельникова О.З., Малахова С.Н.

Ключевые слова: учебная мотивация, внутренняя мотивация обучения, медицинский факультет.

В работе исследованы особенности мотивационного комплекса и отдельных мотивов учебной деятельности студентов первого и четвертого курсов медицинского факультета. Показано, что в обеих исследованных группах была хорошо выражена внутренняя мотивация обучения (ВМ), которая значительно превосходила внешнюю позитивную (ВПМ) и, особенно, внешнюю негативную (ВНМ) мотивации. Установлено, что среди отдельных мотивов ВМ ведущую роль имели возможность стать высококвалифицированным специалистом, обеспечить успешность будущей профессии и приобрести глубокие, прочные знания. Сделан вывод, что поддержка указанных учебных мотивов могла бы существенно способствовать повышению качества медицинского образования.

Summary

NATURE OF LEARNING MOTIVATION OF MEDICAL STUDENTS

Ivanchenko O.Z., Melnikova O.Z., Malakhova S.M.

Key words: leaning motivation, internal motivation, and medical faculty.

The article describes the peculiarities in the motivational complex and individual motives for learning activity of the first and fourth year students who study at medical faculty. It has been shown that in both groups there were well expressed internal motivation for the learning that significantly prevailed over the outer positive and, especially, the external negative motivations. We have found out that among some of the motives for internal motivation, the leading one is the desire to become a highly qualified specialist, to succeed in future profession and acquire deep sound knowledge. Thus, maintenance of these learning motives among the medical students significantly contributes to improving the quality of medical education.

УДК 378.147+616.314-089+613.95

Октисюк Ю.В., Матвійків Т.І., Рожко М.М.

ДОСВІД ІНТЕРАКТИВНИХ МЕТОДІВ ВИКЛАДАННЯ ДИТЯЧОЇ ХІРУРГІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ

Івано-Франківський національний медичний університет

У статті наведений досвід впровадження інтерактивної методики викладання, а саме «case-study» методу для вивчення розділу дитячої хірургічної стоматології «Пухлини та пухлиноподібні новоутворення тканин щелепно-лицевої ділянки у дітей» на кафедрі дитячої стоматології Івано-Франківського національного медичного університету. Дана методика дозволяє значно підвищити мотивацію студентів до вивчення предмету шляхом самостійного опрацювання запропонованої основної та додаткової літератури, вчить їх формулювати власну думку, правильно її висловлювати, доводити свою точку зору, аргументувати й дискутувати, виробляти тактику рішення в тих чи інших змодельованих ситуаціях, сприяє формуванню клінічного мислення у майбутніх спеціалістів.

Ключові слова: вища освіта, інтерактивні методи навчання, кейс-метод, дитяча хірургічна стоматологія.

Вступ

Однією із передумов входження України до єдиного Європейською та Світового освітнього простору є запровадження у систему вищої освіти, у тому числі і медичної, Європейської кредитно-трансферної та акумулюючої системи (ECTS), що функціонує на інституціональному, регіональному, національному та Європейському рівнях [1]. Сучасні світові стандарти в галузі освіти передбачають підготовку висококваліфікованих спеціалістів, здатних інтегрувати теоретичні знання і практичні уміння в цілісну систему, володіти новітніми технологіями тощо [6]. Це зумовлює необхідність у розробці та впровадженні вищих навчальних закладів новітніх освітніх технологій світового рівня для формування у майбутніх фахівців професійної компетентності, що забезпечуватиме їх конкурентоспроможність на міжнародному ринку медичних послуг [3].

У свою чергу оптимізація навчального процесу, пов'язана зі зростанням вимогливості до студента, його умінням аналізувати та засвоювати велику кількість інформації в обмежений термін з одночасним формуванням практичних навичок. Роль викладача при цьому зводиться до правильної організації процесу навчання так, щоб студент умів самостійно активно мислити, аналізувати засвоєний матеріал з використанням попередньо отриманих базових знань, різних джерел наукової інформації [7]. Одним із шляхів вирішення даного завдання у підготовці лікарів-стоматологів є впровадження в освітній процес так званих інтерактивних методів навчання, що проводяться у формі ділової гри, рольових ігор, кейс-методу, методики «ПОПС-формули», методу мозкового штурму, круглого столу та інших. Це сприяє активзації пізнавальної діяльності, розвитку клінічного мислення, формуванню творчих здібностей у випускників вищої школи [2, 11].

Останнім часом в медичній освіті широкої популярності набуває метод «Case-Study» або CBL – метод (“case-based learning”) [10, 12]. Дана методика відноситься до неігрових імітаційних методів навчання і полягає у колективному ви-

рішенні конкретних завдань – ситуацій. Важливими складовими даної методики виступають робота в групі (групах) та взаємний обмін інформацією, що стають можливими лише за умови самостійної підготовки студентів до вирішення кейсів та високої їх мотивації до вивчення проблемної ситуації [4, 8]. Одночасно кейс-метод дозволяє в повній мірі розкрити творчий потенціал викладача, оновлюючи його світогляд, спонукаючи до постійної роботи в напрямку ефективного використання методики і дидактики, удосконалення педагогічної майстерності [5, 9].

На кафедрі дитячої стоматології ІФНМУ дисципліна Дитяча хірургічна стоматологія викладається студентам 4 та 5 курсів. Дисципліна структурована на 2 модулі, перший з яких присвячений вивченню питань знеболення та видалення зубів у дітей, запальних та травматичних захворювань тканин щелепно-лицевої ділянки, другий – пухлинам та пухлиноподібним новоутворенням тканин щелепно-лицевої ділянки, вродженим вадам розвитку, травматичним ушкодженням зубів та кісток. Об'єм навчального матеріалу із дисципліни є достатньо великим, крім того, тематика, яка вивчається в рамках даної спеціальності у базі завдань підготовки до ліцензованого інтегрованого іспиту «Крок-2. Стоматологія», подається під різними кутами інтерпретації проблеми та вимагає ретельної підготовки. З іншого боку, забезпечення тематичними пацієнтами заняття із даної тематики є досить проблематичним, особливо при викладанні дисципліни на базі стоматологічних поліклінік де надається лише амбулаторна допомога.

Мета дослідження

Апробування та впровадження методу «Case-Study» із дитячої хірургічної стоматології, а саме розділу, що присвячений вивченню пухлин та пухлиноподібних новоутворень тканин ЩЛД у дітей.

Проблема діагностики пухлин щелепно-лицевої ділянки у дітей досить складна. Це пояснюється різноманітністю різного роду захворювань і вад розвитку кісток обличчя, що спостері-

гаються в дитячому віці, відсутністю характерних початкових чітких симптомів, а також тим, що дитина не завжди в змозі оцінити і сформулювати свої скарги. Поряд з цим у дитячому віці навіть доброякісні пухлини ростуть значно швидше ніж у дорослих, а якщо це судинні пухлини характер росту може бути навіть блискавичним. Збільшення розмірів пухлини відзначається за тижні, а іноді - і за лічені дні, тому всі діагностичні заходи повинні виконуватися в стислі терміни, а хірургічне втручання при деяких пухлинах повинно проводитися в ургентному порядку.

Для методу «Case-Study» на кафедрі дитячої стоматології ІФНМУ, на основі теоретичного матеріалу та переліку практичних навичок, необхідних для здачі комплексного випускного іспиту, розроблені ситуаційні задачі, побудовані на даних реальних та вигаданих клінічних історій захворювань. В процесі їх вирішення студенти навчаються працювати в колективі, встановлюють попередній діагноз, визначають доцільність призначення тих чи інших додаткових методів обстеження, інтерпретують їх можливі результати, проводять диференційну діагностику, що в кінцевому результаті веде до постановки кінцевого діагнозу та вибору правильного методу лікування. При цьому студенти повинні інтегрувати набуті знання із суміжних дисциплін: патологічної анатомії, гістології, патологічної фізіології, фармакології, радіології тощо.

Навчальні цілі заняття: аналіз науково-фахової літератури з метою розв'язання поставлених завдань, розвинути інтегроване клінічне мислення студентів, сформувати професійні практичні навички, виробити вміння різнобічно аналізувати та вирішувати клінічну ситуацію.

Методика проведення практичного заняття за «case-study» методом включає наступні етапи.

1. Підготовчий етап. Викладач пояснює студентам суть case-study методу. Потім роздає інтегровані ситуаційні задачі, які доповнюються фотографією зовнішнього вигляду хворого (із врахуванням етичних норм), даними рентгенологічних та лабораторних досліджень. На цьому ж етапі подається перелік рекомендованої до опрацювання літератури та проводиться розподіл студентів на робочі групи із 2-3 осіб. При ознайомленні із завданнями кейсу студенти мають можливість задати викладачу уточнюючі запитання.

2. Основний етап. Проводиться тестовий контроль вихідного рівня знань студентів відповідно до теми заняття. Після цього студенти в межах робочих груп оцінюють клінічну ситуацію, інтерпретують результати додаткових методів обстеження, обговорюють та вибирають оптимальний варіант лікування. В кожній групі студенти обирають спікера, який доповідає основні положення та вирішення запропонованої клінічної ситуації. Після доповіді студенти інших груп задають доповідачу питання та доповнюють ви-

ступ оратора. Викладач в процесі наукової дискусії повинен вчасно ставити запитання, які правильно коригують хід розв'язання завдань кейсу, водночас не допускаючи прямого консультування, а також оцінює значення ідей, запропонованих учасниками групи. Одночасно викладач координує хід діалогу, поєднуючи доповнення та зауваження в ході обговорення, контролює тривалість розбору ситуаційних завдань. На даному етапі у створених кооперативних групах студенти демонструють комунікативність, інтеграцію здобутих знань, набувають навичок захищати власну точку зору та аналізувати думки опонентів.

3. Заключний етап. Після спільного обговорення викладач пояснює дискусійні моменти, неточності, що виникли в обговоренні, презентує правильне рішення, якщо воно не було знайдене студентами. Потім проводить оцінку доповідачів, активність студентів у процесі обговорення кейсів, оцінку кінцевого рівня знань шляхом тестування. Завершується заняття підведенням підсумків і оголошенням оцінок.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Застосування case-study методу навчання забезпечує підвищення мотивації студентів до вивчення дисципліни, стимулює до пошуку додаткових джерел інформації, формує клінічне мислення, розвиває їх комунікабельність та вміння працювати в команді, сприяє розвитку особистості.

2. Використання інтерактивних методів навчання характеризується колективним характером пізнавальної діяльності: обмін думками, обговорення, виділення підгруп, ігрову взаємодію тощо. Колективність є найважливішою передумовою множення пізнавального результату, що отримується.

3. Дана методика сприяє підвищенню педагогічної майстерності викладача, формуванню ним стилю поведінки тренера-інструктора. При цьому від трансляції знання, властивого класичному навчанню, він переходить до управління інтелектуальним розвитком студентів.

Література

1. Антоненко М.Ю. Сучасні технології вищої освіти. Кейс-метод у фаховій підготовці лікарів-інтернів-стоматологів / М.Ю. Антоненко, О.А. Значкова // Современная стоматология. – 2015. – № 2. – С. 128–131.
2. Войцешук Л.Є. Інтерактивне навчання – технологія сучасного навчання / Л.Є. Войцешук // Вісн. запорізь. нац. ун-ту. – 2011. – № 3 (15). – С. 46–49.
3. Бенюк В.О. Впровадження сучасних освітніх технологій в навчальний процес вищих медичних закладів України / В.О. Бенюк, О.А. Диндар, Т.Р. Николюк, О.А. Щерба // Медична Освіта. – 2012. – № 3. – С. 20–23.
4. Нагайчук В.В. Застосування інтерактивних технологій для викладання у вищих медичних навчальних закладах / В.В. Нагайчук // Вісн. Вінниць. нац. мед. ун-ту. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 456–459.
5. Інтерактивні методи навчання: Досвід впровадження / Під ред. В.Д. Шарко. – Херсон : Олді-Плюс, 2000. – 210 с.
6. Максименко С.Д. Педагогіка вищої медичної освіти / С.Д. Максименко, М.М. Філоненко // Підручник. – К. : ТОВ «Видавництво «Центр навчальної літератури». – 2014. – 286 с.

7. Медична освіта у світі та в Україні: навч. посібник / [Ю.В. Поляченко, В.Г. Передерій, О.П. Волосовець та ін.] – К. : Книга плюс, 2005. – 384 с.
8. Павельєва Н. Кейс-метод в професіональному освітанстві / Н. Павельєва // Менеджмент знань. – 2008. – № 8. – С. 33–42.
9. Савельєва М.Г. Педагогические кейсы: конструирование и использование в процессе обучения и оценки компетентностей студентов / М.Г. Савельєва. – Ижевск : Учебно-методическое пособие, 2013. – 94 с.
10. Ситуационный анализ, или Анатомия Кейс-метода; под ред. д-ра социологических наук, проф. Сурмина Ю.П. – Киев : Центр инноваций и развития, 2002. – 286 с.
11. Bowe Constance M. Case method teaching: An effective approach to integrate the basic and clinical sciences in the preclinical medical curriculum / Constance M. Bowe, John Voss, H. Thomas Aretz // Medical teacher. – 2009. – Vol. 31, № 9. – P. 834–41.
12. Garvin David A. Teaching Executives and Teaching MBAs: Reflections on the Case Method / David A. Garvin // ACAD. MANAG. LEARN. EDU. – September 1, 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 364–374.

Реферат

ОПЫТ ИНТЕРАКТИВНЫХ МЕТОДОВ ПРЕПОДАВАНИЯ ДЕТСКОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Октисюк Ю.В., Матвийків Т.І., Рожко Н.Н.

Ключевые слова: высшее образование, интерактивные методы обучения, кейс-метод, детская хирургическая стоматология.

В статье приведен опыт внедрения интерактивной методики преподавания, а именно «case-study» метода для изучения раздела детской хирургической стоматологии «Опухоли и опухолевидные новообразования тканей челюстно-лицевой области у детей» на кафедре детской стоматологии Ивано-Франковского национального медицинского университета. Данная методика позволяет значительно повысить мотивацию студентов к изучению предмета путем самостоятельной работы с предложенной основной и дополнительной литературой, учить их формулировать собственное мнение, правильно его выражать, доказывать свою точку зрения, аргументировать и дискутировать, вырабатывать тактику решения в тех или иных смоделированных ситуациях, способствует формированию клинического мышления у будущих специалистов.

Summary

EXPERIENCE OF IMPLEMENTING INTERACTIVE TEACHING TECHNIQUES IN PEDIATRIC ORAL SURGERY

Oktysyuk Y.V., Matviykyiv T.I., Rozhko M.M.

Key words: higher education, interactive teaching techniques, case-study, paediatric oral surgery.

The article describes the experience of introducing one of interactive teaching techniques, “case-study”, during the covering a section of children oral surgery “Tumours and tumour-like neoplasms of tissues in maxillofacial area of children” at the Department of Paediatric Dentistry of the Ivano-Frankivsk National Medical University. This method can considerably increase the motivation of students to study the subject through self-study of the basic and additional literature, encourages them to develop their own opinion, to express it properly, to prove their point of view, to argue and discuss, to develop tactics of decision-making in various modelled situations, as well as contributes to the development of clinical thinking of future specialists.

УДК: 371.315+378.147+614.253.4

Середюк В.Н.

ВСЕУКРАЇНСЬКА СТУДЕНТСЬКА ОЛІМПІАДА З ТЕРАПІЇ (ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ) ЯК ЗАСІБ ФОРМУВАННЯ КРЕАТИВНОГО КЛІНІЧНОГО МИСЛЕННЯ СТУДЕНТІВ

ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ

У статті проведено аналіз результатів Всеукраїнської студентської олімпіади з терапії (внутрішніх хвороб) за 2016 рік. Доведено, що олімпіада сприяє формуванню креативного клінічного мислення студентів на основі не лише традиційних теоретичних знань і практичних навичок, але й застосування сучасних інтерактивних комп'ютерних технологій та методів візуалізації (електрокардіограм, фото і/або відео протоколів ехокардіографії, коронароангіографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії з мультипланарною реконструкцією, магнітно-резонансної томографії тощо).

Ключові слова: терапія (внутрішні хвороби), Всеукраїнська студентська олімпіада, креативне клінічне мислення, інтерактивні комп'ютерні технології.

Вступ

Сучасна теоретична і практична терапія (внутрішні хвороби) є галуззю медицини, що розвивається найбільш швидкими темпами. Упродовж останніх років українська терапевтична клініка суттєво збагатилась абсолютною новими знаннями патогенезу цілої низки терапевтичних захворювань, поповнилась новими стандартами медичних технологій діагностики, профілактики та лікування, зокрема ішемічної хвороби серця, ар-

теріальної гіпертензії, їх ускладнень (гострих коронарних синдромів, мозкового інсульту), пневмонії, хронічних обструктивних хвороб легень, хронічних гепатитів, цирозів печінки, виразкової хвороби, панкреато-, і нефропатій, аутоімунних захворювань, хвороб крові та кровотворних органів [2].

У сучасній медицині терапія, як і раніше, залишається фундаментальною інтегральною дисципліною, що узагальнює клінічні проблеми за-

хворювань внутрішніх органів і зосереджує увагу на загальних змінах в організмі хворого. Саме терапія, спираючись на досягнення природничих наук і філософію, розглядає захворювання внутрішніх органів як єдиний патофізіологічний процес організму і пропонує багатий арсенал профілактичних, лікувальних і реабілітаційних втручань [1].

Важливим складником реформування галузі охорони здоров'я і реалізації соціальних пріоритетів держави та вітчизняної системи освіти загалом є професійна підготовка майбутніх лікарів, концептуальні ідеї якої базуються на положеннях Конституції України (1996 р.), Закону України «Про вищу освіту» (2014 р.), Національної доктрини розвитку освіти (2002 р.), «Стратегії інноваційного розвитку України на 2010 – 2020 роки в умовах глобалізаційних викликів» (2010 р.), «Національної стратегії розвитку освіти в Україні на період до 2021 р.» (2012 р.), «Типового положення про університетську клініку вищого навчального закладу (закладу післядипломної освіти)» (2015 р.). Професійна підготовка майбутніх лікарів має бути орієнтована на формування не лише лікарської компетентності, а й готовності випускників медичних ВНЗ до участі в забезпеченні гармонійного розвитку фізичних і духовних сил, високої працездатності й довголітнього активного життя громадян [6].

З іншого боку, основні принципи Болонського процесу, до якого Україна долучилась ще у 2005 році, полягають у формуванні єдиного освітньо-наукового простору в Європі шляхом реформування вищої освіти та науки європейських країн, що передбачає запровадження академічних ступенів та стандартів забезпечення якості для підвищення конкурентоздатності європейської вищої освіти та науки у світовому масштабі [3,4].

Видатний терапевт Т. Р. Харрісон стверджує, що процес клінічного мислення базується на таких чинниках, як досвід і навчання, індуктивне і дедуктивне мислення, інтерпретація фактів, відтворюваність і цінність яких є непостійними, та інтуїція, яку буває важко визначити [7].

Тому розвиток клінічного мислення майбутніх фахівців є одним із пріоритетних завдань медичної освіти за вимогами кредитно-модульної системи організації навчального процесу (КМСОНП).

На сучасному етапі необхідно, щоб зберігалась унікальність викладання терапії (внутрішніх хвороб) при єдності методичних підходів різних шкіл та дотриманні і адаптації до українських реалій Європейських рекомендацій. З цих позицій, важливим засобом навчання і обміну досвідом студентами різних ВНЗ України є всеукраїнські студентські олімпіади [5].

Таким чином, всеукраїнська студентська олімпіада з терапії (внутрішніх хвороб) відповідає новітнім європейським стандартам освіти та є засобом для формування професійної компетентності майбутнього лікаря в умовах реформування

системи охорони здоров'я України.

Мета дослідження

Проаналізувати результати Всеукраїнської студентської олімпіади з терапії (внутрішніх хвороб) за 2016 рік та встановити предиктори формування креативного клінічного мислення студентів на основі теоретичних знань і практичних навичок згідно вимог КМСОНП.

Матеріали та методи дослідження

Олімпіаду проведено відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України №1247 від 27.11.2015 р. «Про проведення Всеукраїнської студентської олімпіади у 2015-2016 навчальному році» та згідно Положення про Всеукраїнську студентську олімпіаду на базі ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» 20-22 квітня 2016 року.

Були визначені критерії оцінки рівня практичної, клінічної підготовки учасників олімпіади.

I етап олімпіади – тестовий контроль знань за змістовними модулями (кардіологія, нефрологія, ревматологія, алергологія, гастроентерологія, гематологія).

Проводився шляхом вирішення тестових завдань із програмних питань за форматом “Крок-2”. Буклет тестових завдань (ситуаційних задач), який сформований на основі банку тестових завдань центру тестування при МОЗ України, збірників ліцензійного іспиту “Крок 2. Загальна лікарська підготовка” (2010-2015 рр.). Всі учасники отримали бланк шифрування та конверт. Учасник вказував на бланку шифрування: ПІП, назва ВНЗ і девіз (нік). На конверті учасник вказував лише девіз (нік). Бланк шифрування вкладався в конверт і заклеювався. Учасникам видавався буклет тестів, бланк відповідей і ручка. На бланку відповідей учасники вказували девіз (нік). Під час тестування студенти відмічали обрану правильну відповідь у бланку відповідей. Після виконання завдання бланки відповідей здавалися в журі олімпіади. Вирішення ними тестових завдань проводилось у присутності і під контролем членів журі, апеляційної та мандатної комісії та співробітників кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства. Після завершення тестування члени журі фіксували результат.

На проведення тестового контролю, який складався зі 100 ситуаційних задач, відводилось загалом 100 хвилин. Вирішення кожного окремо завдання часом не було лімітовано.

Кожне зі 100 завдань являло собою одну ситуаційну задачу та 5 варіантів відповідей, серед яких учасник обирав лише одну, на його думку, правильну.

Кожна правильна відповідь за вирішення 1 ситуаційної задачі оцінювалася в 1 бал, неправильна відповідь – 0 балів. Після виконання завдання бланки відповідей здавалися в журі олімпіади. Максимальна кількість балів за I етап – 100.

II етап олімпіади – робота в умовах, що наближені до професійної діяльності – «біла ліжка терапевтичного хворого» (гематологічне, ревматологічне, гастроентерологічне, алергологічне, нефрологічне відділення обласної клінічної лікарні).

Цей етап передбачав консильярну оцінку знань та вмінь студентів мінімум 2 членами журі.

Для забезпечення випадкового відбору учасників, виключивши при цьому ймовірність оцінювання студента членом журі зі свого ВНЗ, оргкомітетом була розроблена система розподілу. Представник бригади журі шляхом жеребкування обирає 4-5 студентів, які будуть працювати у відділенні. Така система дозволила об'єктивізувати оцінювання членами журі учасників олімпіади і виключити суб'єктивні чинники з боку членів журі.

Результати оцінки II етапу реєструвались членами журі в «Протоколі відповідей» (15 критеріїв – максимально 15 балів).

Повнота виконання практичних навичок і умінь оцінювались членами журі в балах: «1», «0,5», «0». 1 бал – повна відповідь, 0,5 бала – неповна правильна і 0 балів – невірна відповідь. Підрахунок балів та виведення остаточного балу проводились через коефіцієнт перерахунку, помножений на 10. Таким чином, максимально можливий остаточний бал за II етап складав 150 балів. До кінцевого протоколу відповідей вносились середній бал двох членів журі. Відразу після проведення курації, студенту повідомлявся його бал із поясненням, чому саме такий бал виставлено. Максимальна кількість балів за II тур – 150.

За результатами I і II етапів Олімпіади до III етапу журі було допущено 19 із 37 учасників, які набрали 50% від максимально можливої кількості балів.

За наявності більше трьох учасників від одного ВНЗ до III етапу відбиралися перші три учасники одного ВНЗ, що набрали найбільшу кількість балів за I-ий та II-ий етапи.

III етап – оцінка клінічного мислення за моделлю вирішення ситуаційних задач з діагностики, тактики ведення та надання невідкладної допомоги терапевтичному хворому.

Проводився відкритим за присутності членів журі, апеляційної комісії, всіх учасників олімпіади та студентів ІФНМУ.

Студент шляхом жеребкування витягував номер задачі, піднімався за трибуну і розпочинав ознайомлення з умовами задачі, додатковими даними інструментальних обстежень на екрані і розпочинав відповідь, наприкінці якої зазначав, що він завершив свою відповідь. Після цього члени журі піднімали оцінки та мандатна комісія здійснювала підрахунок балів учасника, які фіксувала у спеціальному протоколі III етапу, який у подальшому підписувався членами журі.

На розв'язання відводилось максимально 15 хв., а за задачу учасник олімпіади міг отримати максимально 5 балів. Методика оцінювання: ро-

зраховувався середній бал (отриманий результат суми балів ділився на кількість членів журі), який у подальшому множився на коефіцієнт 20. Максимальна кількість балів за III етап – 100

Сумарна максимальна кількість балів за III етапи Олімпіади – 350.

Тематика завдань I, II, III етапів олімпіади, обсяг і характер запитань складались в рамках освітньої програми з дисципліни «Внутрішні хвороби» для студентів медичних факультетів і відповідали освітньо-кваліфікаційній характеристиці при підготовці лікаря загального профілю.

Результати та їх обговорення

Олімпіада продемонструвала високий рівень підготовки студентів з питань терапії (внутрішні хвороби). Студенти вірно відповідали на питання, грамотно аргументували свої відповіді та показали глибокі знання з терапії (внутрішніх хвороб). Найвищий відсоток правильних відповідей на тестові запитання I етап склав 100%, найнижчий – 59%. Більшість студентів вірно відповіли на 60-83% запитань. Результати курації хворого під час II етапу: найкращий результат – 150 балів (16,21%), найнижчий – 70-95 балів (10,81%), переважна більшість студентів отримала 105-145 балів (72,97%). При проведенні III етапу олімпіади найкращий результат склав 98,6 балів, а найнижчий – 52,9 балів.

Перше місце у командному заліку (із урахуванням перших трьох студентів від ВНЗ України) отримала команда Івано-Франківського національного медичного університету (904,2 балів), друге місце – Харківського національного медичного університету (832,9 балів), третє місце – Сумського національного університету, медичний інститут (831,7 балів).

Аналіз результатів виконання теоретичних тестових завдань (I етап) показав, що більшість студентів добре засвоїли питання діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів.

Звертає на себе увагу на той факт, що тести I етапу не спричиняли особливих проблем при їх вирішенні, але результати олімпіади довели необхідність узагальнення клінічних, лабораторних та інструментальних даних досліджень, що потребує від конкурсанта розвинутого клінічного мислення.

Оцінка практичних навичок клінічного обстеження хворого (II етап) показала достатню практичну підготовку студентів щодо призначення та інтерпретації необхідних лабораторних та інструментальних досліджень, постановки діагнозу у відповідності до вимог сучасної класифікації внутрішніх хвороб, з урахуванням періоду, важкості, форми захворювання, а також, призначення лікування відповідно для конкретного пацієнта.

Вирішення клінічних задач підвищеної складності (III етап) засвідчило, що студенти медичних ВНЗ добре володіють питаннями нозологічної та диференційної діагностики, лікування

окремих серцево-судинних захворювань і невідкладних станів, таких як гострі коронарні синдроми, міокардити, кардіоміопатії, а також окремих аритмій та синдромів (ортодромна реципрокна атріо-вентрикулярна вузлова тахікардія, синдром подовженого інтервалу QT, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, синдром Фредеріка, синдром Моргані-Адамса-Стокса).

Більшість студентів вірно вирішували інтерактивні завдання, які включали інтерпретацію протоколів та відеосюжетів ехокардіографії, коронароангіографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії з мультипланарною реконструкцією, магнітно-резонансної томографії.

Достатніми виявились знання студентів щодо уніфікованих клінічних протоколів первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги зі стабільної ІХС та гострих коронарних синдромів з елевацією сегменту ST, особливостей сучасної антикоагулянтної терапії у хворих високого та дуже високого серцево-судинного ризику на підставі оцінки та інтерпретації шкал CHA2DS2-VASc та HAS-BLED.

Проведена олімпіада викликала значну зацікавленість серед студентів та викладачів медичних ВНЗ. Це підтверджується кількістю ВНЗ (13), які приймали в ній участь. Серед учасників олімпіади більшість були студентами 6 курсу. Необхідно відмітити, що проведення олімпіади відбулося за участі практично всіх медичних ВНЗ.

На загал, учасники олімпіади продемонстрували високий рівень теоретичних знань і практичних навичок та розвинуте клінічне мислення, яке потребує подальшого удосконалення.

З метою удосконалення якості теоретичної та практичної підготовки студентів і розвитку креативного клінічного мислення пропонуються наступні заходи:

- при проведенні лекцій більшу увагу приділяти питанням діагностики та лікування невідкладних станів, сучасних методів діагностики та лікування терапевтичної патології;

- на практичних заняттях розширити роботу студента з хворими, акцентувати увагу студентів на питаннях постановки діагнозу у відповідності до вимог сучасної класифікації внутрішніх хвороб, з урахуванням періоду, тяжкості, форми за-

хворювання, призначення сучасних лабораторних методів діагностики, залежно від термінів хвороби та можливостей, методик діагностики та лікувальної тактики, в залежності від стану хворого.

- необхідно приділяти більшу увагу міжпредметній інтеграції;

- заохочувати студентів до поглиблення ерудиції шляхом вивчення історії розвитку терапевтичних шкіл України.

Висновки

1. Всеукраїнська студентська олімпіада з терапії (внутрішніх хвороб) є сучасною технологією формування і розвитку креативного клінічного мислення студентів, як інтегральна складова навчального процесу згідно вимог КМСОНП.

2. Застосування сучасних інтерактивних комп'ютерних технологій та методів візуалізації (електрокардіограм, фото і/або відео протоколів ехокардіографії, коронароангіографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії з мультипланарною реконструкцією, магнітно-резонансної томографії тощо) дозволяє оцінити та розвинути клінічне мислення студентів при проведенні всеукраїнської студентської олімпіади з терапії (внутрішніх хвороб).

Література

1. Бабак О. Я. Харківська терапевтична школа / О. Я. Бабак // Внутрішня медицина. — 2008. — №2 (8). — С.104 — 112.
2. Середюк Н. М. Внутрішня медицина: терапія: підручник / Н. М. Середюк, О. С. Сташин, І. П. Вакалюк [та ін.]. — 4-те вид., виправлене. — К.: Медицина, 2013. — 686 с.
3. Заяць О. Р. Впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу на кафедрі ортопедичної стоматології ІФНМУ / О. Р. Заяць, З. Р. Ожоган, Л. В. Мізюк [та ін.] // Галицький лікарський вісник. — 2012. — Т. 19, № 2. — С. 126 — 128.
4. Степко М. Ф. Модернізація вищої освіти України і Болонський процес / М. Ф. Степко, Я. Я. Болюбаш, К. М. Левківський [та ін.] // Вища школа. — 2004. — № 2/3. — С. 97 — 125.
5. Вакалюк І. П. Роль терапевтичних шкіл у формуванні клінічного мислення студентів за результатами всеукраїнської студентської олімпіади з терапії (внутрішніх хвороб) / І. П. Вакалюк, Н. М. Середюк, В. Н. Середюк [та ін.] // Світ медицини та біології. — 2015. — № 4 (54). — С. 144 — 147.
6. Служенська Р. В. Формування творчого потенціалу майбутніх лікарів у процесі професійної підготовки: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. пед. наук: спец. 13.00.04 "Теорія та методика професійної освіти" / Р. В. Служенська. — Запоріжжя, 2016. — 21 с.
7. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни [Текст]: в 10 книгах / Т. Р. Харрисон. Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Исселъбахера, Р. Г. Петерсдорфа, Д. Д. Вилсон, Д. Б. Мартина, А. С. Фаучи // Перевод с англ. под общей ред. А. В. Сучкова — М.: Медицина, 1997. — 3430 с.

Реферат

ВСЕУКРАИНСКАЯ СТУДЕНЧЕСКАЯ ОЛИМПИАДА ПО ТЕРАПИИ (ВНУТРЕННИМ БОЛЕЗНЯМ) КАК СРЕДСТВО ФОРМИРОВАНИЯ КРЕАТИВНОГО КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ СТУДЕНТОВ

Середюк В. Н.

Ключевые слова: терапия (внутренние болезни), Всеукраинская студенческая олимпиада, креативное клиническое мышление, интерактивные компьютерные технологии.

В статье проведен анализ результатов Всеукраинской студенческой олимпиады по терапии (внутренним болезням) за 2016 год. Доказано, что олимпиада способствует формированию креативного клинического мышления студентов на основе не только традиционных теоретических знаний и практических навыков, но и применения современных интерактивных компьютерных технологий и методов визуализации (электрокардиограмм, фото и / или видео протоколов эхокардиографии, коронароангиография, мультиспиральной компьютерной томографии с мультипланарной реконструкцией, магнитно-резонансной томографии и т.д.).

Summary

UKRAINIAN INTERNAL MEDICINE COMPETITIONS AS MEANS TO PROMOTE STUDENTS' CLINICAL THINKING

Seredyuk V.N.

Key words: internal medicine, Ukrainian competitions, clinical thinking, interactive computer technologies.

The article analyzes the results of Ukrainian Internal Medicine competitions for medical students held in 2016. It has been proved that the competition contributes to the development of creative clinical thinking of students and involves not only the traditional theoretical knowledge and practical skills, but also the use of novel interactive computer technologies and visualizing techniques (electrocardiography, photos and / or video protocols, echocardiography, coronary angiography, multislice computed tomography with multiplane reconstruction, magnetic resonance imaging, etc.).

УДК 378.147:001.891-057.87:061.22

Трефаненко І.В., Хухліна О.С.

СТУДЕНТСЬКИЙ НАУКОВИЙ ГУРТОК ЯК ВИД НАУКОВО-ДОСЛІДНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

В статті подані основні форми проведення науково-дослідної роботи студентами в межах студентського наукового гуртка кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб. Досвід кафедри надає можливість отримати стійкі навички самостійної науково-дослідницької роботи, підвищити якість засвоєння внутрішньої медицини, розвинути творче та аналітичне мислення. Це допомагає студентам розширити світогляд, виробити вміння застосовувати теоретичні знання і сучасні методи наукових досліджень на практиці, що має велике значення для профорієнтаційної роботи та для подальшої наукової роботи студентів після закінчення навчання у ВНЗУ.

Ключові слова: науково-дослідна робота, студентський науковий гурток, студент.

*Добре тому,
хто навчився вчитися
Менандр*

Вступ

Закінчуючи вищий навчальний заклад, майбутній лікар-спеціаліст повинен мати високу конкурентоспроможність на ринку праці. Науково-дослідна робота (НДР) є однією з ланок формування якісного рівня освіти в усіх вищих навчальних закладах України (ВНЗУ), і в тому числі - в медичних навчальних закладах. Всесвітня організація охорони здоров'я запровадила таке визначення сучасного висококваліфікованого лікаря як особи, що «надає допомогу, приймає рішення, спілкується, керує та враховує інтереси й потреби суспільства». Згідно з Постановою президії Академії наук України «Про розвиток науки та трансформацію суспільства: концепція для України», провідною метою наукової, науково-технічної та інноваційної політики системи освіти є: забезпечення підготовки спеціалістів, наукових та науково-педагогічних кадрів на рівні світових кваліфікаційних вимог, ефективне використання освітнього, науково-технічного та інноваційного потенціалу для розвитку економіки [4].

Основна частина

Науково-дослідна робота (НДР) студентів - складова професійної підготовки, що передбачає навчання студентів методології і методики дослідження, а також систематичну участь у дослідницькій діяльності, застосування технологій та вмінь творчого підходу для вирішення певних наукових проблем. В Україні проведення НДР

студентів забезпечується нормативно-законодавчими документами, а саме Законом України «Про наукову і науково-технічну діяльність» (2014 р.) та Законом «Про вищу освіту» (2014 р.) [2]. Поняття НДР студентів включає в себе два взаємопов'язаних елементи:

- навчання студентів елементам дослідницької діяльності, організації та методики наукової творчості;
- наукові дослідження, що здійснюються студентами під керівництвом викладачів кафедри.

Самостійна робота студентів поділяється на навчально-дослідницьку, яка включається в навчальний процес і проводиться в робочий час, і науково-дослідницьку, яка виконується у позаучбовий час. НДР студентів, яка виконується у позаучбовий час, складається з наступних видів роботи: а) роботи в наукових товариствах, студентських наукових гуртках і проблемних групах, що функціонують при кафедрах; б) участі в науково-дослідних роботах за кафедральними темами; в) виступів з доповідями і повідомленнями на науково-теоретичних і науково-практичних конференціях, що проводяться у навчальному закладі; г) участі у внутрішньовузівських, міжвузівських, регіональних, республіканських олімпіадах і конкурсах на кращу наукову роботу [5]. Найефективніше НДР реалізується в студентських наукових гуртках.

Студентський науковий гурток (СНГ) – організаційне утворення на кафедрі, учасниками якого є широке коло студентів університету, яке формується за напрямком наукової діяльності кафедри відповідно до затверджених тематичних

планів роботи кафедри [1]. СНГ у своїй діяльності керується Конституцією України, чинним законодавством і Положенням студентського наукового товариства ВНЗУ. Метою роботи студентського наукового гуртка є :

1. Виявлення найбільш здібних і талановитих, схильних до науково-дослідної роботи студентів.
2. Поглиблення дослідження за проблематикою наукової діяльності кафедр за участю студентів.
3. Набуття навичок виконання наукової роботи.
4. Залучення обдарованих студентів до подальшої науково-дослідної діяльності на післядипломному етапі навчання.

Основними завданнями студентського наукового гуртка та проблемної групи є:

1. Залучення до роботи студентів, які виявляють інтерес до науково-дослідної роботи.
2. Організація науково-дослідної роботи студентів.
3. Поглиблене вивчення студентами обраної дисципліни.

Таким чином, СНГ дозволяє обрати тих студентів, які мають здібності та мотивацію для підвищення своєї лікарської майстерності, розвитку своїх організаторських талантів. СНГ пропонує студентам різні методи удосконалення цих якостей, а саме регулярні клінічні обходи з досвідченими викладачами, чергування в клініці, підготовка та залучення до олімпіад, участь у роботі різнопланових конференцій, виступи з доповідями, поїздки в інші міста та країни з метою навчання.

З метою реалізації творчого наукового потенціалу студентів та їх участі в виконанні науково-дослідних робіт, програм, що виконуються в університеті, а також з метою здійснення наукової, освітньої, творчої діяльності на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб створений СНГ. Загальне керівництво роботою СНГ проводить завідувач кафедри, а поточну роботу здійснює науковий керівник СНГ. У СНГ кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб займаються студенти різних спеціальностей: «лікувальна справа», «педіатрія», «медична психологія». Засідання СНГ відбуваються два рази на місяць, при чому кожне наступне засідання проводить інший викладач кафедри. Тему проведення гуртка вибирає куратор, це дає змогу студентам прослухати, вивчити, отримати надсучасну інформацію саме за цією темою. Тому до початку навчального року складається річний план роботи СНГ, в якому зазначені теми, куратор засідання (викладач, який має науковий ступінь к.мед.н. або д.мед.н.), форми роботи студентів. Форми організації роботи гуртківців – це семінар, наукові дебати, практикум, індивідуальна робота в клініці тощо. Матеріали заняття розробляють куратори, керуючись принципом єдності теорії та практики. На початку засідання

викладач знайомить студентів-гуртківців з обраною темою у вигляді міні-лекції, формулює мету та план заняття гуртка, потім розповідає про нові наукові аспекти обраної проблеми. Другий етап передбачає залучення студентів: один або два студенти (які отримали напередодні завдання самостійно опрацювати найбільш вагомні новітні здобутки в діагностиці або лікуванні за темою) у вигляді презентації або реферату діляться своїми поглядами на цю тему. Студент, який готується до виступу на гуртку, витрачає свій особистий час, відповідає сам за себе, тільки від нього самого залежить якість подання отриманої інформації, тим самим розвиває в собі важливі для майбутнього лікаря-дослідника якості - творче мислення, відповідальність і уміння відстоювати свою позицію. Останній етап кожного засідання - жвава дискусія, під час якої гуртківці активно обговорюють сучасні аспекти патогенезу, діагностики та диференційованого лікування захворювань внутрішніх органів, розглядають питання клінічної фармакології та фармакотерапії. На засіданнях студентського наукового гуртка під час вечірніх обходів та демонстрації хворих, медичних карт стаціонарних хворих із листками лікарських призначень студенти поглиблюють теоретичні знання, відпрацьовують навички збору лікарського анамнезу, оволодівають методологією вибору оптимального лікарського препарату та умов його раціонального застосування для кожного конкретного пацієнта. Під керівництвом викладачів студенти займаються науковою роботою – проводять ретроспективний та проспективний аналіз листків лікарських призначень з медичних карт стаціонарних хворих, оцінюють рівень фармакотерапії з позиції раціональності, відповідності протоколам надання медичної допомоги хворим з різними захворюваннями, взаємодії ліків, повноту призначень, виявляють чи прогнозують ймовірну побічну дію лікарських засобів, помилки лікарів при призначенні лікарських засобів, пропонують шляхи їх корекції, заповнюють протоколи побічної дії лікарських засобів, працюють над літературою.

Новою формою проведення СНГ є майстер-класи. На кафедрі вони проводяться за напрямками пульмонології, гастроентерології, гематології та трансфузіології. Викладачі, які організовують ці майстер-класи, проводять їх разом з лікарями практичної медицини. Так, майстер-клас з пульмонології проводиться в кабінеті функціональної діагностики поліклініки для можливості показати та самостійно провести студентам спірографію, пневмотахометрію. Гематологічний майстер-клас відбувається у відділенні переливання крові лікарні швидкої медичної допомоги для можливості студентам-гуртківцям на практиці засвоїти основи трансфузіології. Гастроентерологічний майстер-клас побудований на оцінці студентами разом із викладачем морфологічних проб печінки і наступному само-

стійному вирішенні студентами клінічних задач з диференціальної діагностики захворювань печінки у вигляді імітаційної гри в командах. Незвичайний формат проведення, можливість самостійно встановити діагноз, спланувати план обстеження та призначити лікування за отриманими додатковими лабораторно-функціональними показниками (керівник за вимогою студента надає всі необхідні дані) допомагають поєднати теоретичні знання та практичні вміння, сприяють підвищенню мотивації до навчання.

За власним бажанням студент виконує власну НДР під керівництвом викладача, результати якої доповідає на секції внутрішньої медицини щорічного Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. Оприлюднення власних наукових здобутків студенти-гуртківці здійснюють на інших конференціях, з'їздах та конгресах в Україні та за кордоном. Географія поїздок молодих науковців досить широка, це Нідерланди, Польща, Німеччина, Боснія та Герцеговина, Македонія, Словенія, Болгарія, Румунія, на теренах України до вищих навчальних закладів міст Івано-Франківська, Тернополя, Львова, Вінниці, Києва, Ужгорода, Полтави тощо. Цей вид самостійної роботи студента формує навички ораторського мистецтва, вміння самостійно логічно міркувати. Студент-гуртківець вчиться брати участь у дискусіях, відстоювати свої погляди на проблему, відповідати на поставлені питання.

За останні п'ять років результати наукових досліджень знайшли своє відображення у публікаціях у різних журналах, збірниках наукових праць студентів та молодих вчених. Всього опубліковано за цей період понад 60 робіт.

Студенти-гуртківці завжди беруть участь у проведенні Всеукраїнських студентських олімпіад з терапії та отримують призові місця. За останні роки наші молоді науковці активно брали участь в підсумковій науково-практичній конференції Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з природних, технічних та гуманітарних наук у галузі «Клінічна медицина». Високий теоретичний рівень та якісна практична підготовка допомогли їм отримати дипломи I, II, III ступенів. Досягнення таких високих перемог підтримує бажання студента займатися наукою надалі та пов'язати свою подальшу лікарську роботу з науковою роботою у ВНЗУ.

Важливим аспектом становлення лікаря є оволодіння толерантністю та взаємоповагою. Тому професорсько-викладацький склад кафедри багато уваги приділяє вихованню студентів в дусі взаєморозуміння і злагоди між народами, національностями, релігійними групами, що чітко простежується при роботі СНГ. Викладачі дотримуються педагогічної етики та моралі, пова-

жають гідність студентів, особистим прикладом стверджують принципи загальнолюдської моралі: гуманізму, правди, справедливості, патріотизму, відданості своїй Батьківщині, лікарській професії.

На засіданні СНГ студентам прищеплюються деонтологічні принципи лікарської професії – належного співчутливого відношення до хворого та його родичів, надання їм інформації щодо основної чи побічної дії лікарського засобу, наслідків безпечного та безконтрольного самолікування. Викладач акцентує увагу на тому, що доброзичливе відношення до хворого, заспокоїливе слово лікаря або психолога, обнадійлива доброзичлива обґрунтована інформація є могутнім засобом мобілізації захисних сил організму хворого на його одужання.

Багаторічний досвід кафедри свідчить про те, що студенти-гуртківці краще оволодівають теоретичними знаннями, практичними навичками та професійними вміннями, ніж ті, що не беруть участі у студентських наукових гуртках.

Висновки

1. Студентський науковий гурток допомагає розвинути творче та аналітичне мислення, розширити світогляд студента-гуртківця, виробити вміння застосовувати теоретичні знання і сучасні методи в практичній діяльності.

2. Досвід кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб надає можливість студентам отримати стійкі навички самостійної науково-дослідницької роботи, підвищити якість засвоєння знань в галузі внутрішньої медицини.

3. Студенти гуртка можуть поглиблювати свої знання з обраної ними галузі медичної науки, отримати необхідні навички роботи, що має велике значення для подальшого вибору спеціальності лікаря та для подальшої наукової роботи студентів після закінчення навчання у ВНЗУ.

Література

1. Деніна Р.В. Студентський науковий гурток: удосконалення професійних навиків / Р.В. Деніна // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 3 (75). – С. 282–284.
2. Закон України "Про Вищу освіту" № 1556-VII від 01.07.2014 р. [Електронний ресурс] // Офіційний веб-портал Верховної Ради України. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1556-18> – Дата звернення січень 2016. – Назва з екрана. – 72 с.
3. Мынбаева А. К. Инновационные методы обучения, или как интересно преподавать: учебное пособие. – 4-е изд., доп. / А.К. Мынбаева, З. М. Садвокасова. – Алматы : ДООИВА, 2010. – 344 с.
4. Про розвиток науки та трансформацію суспільства: концепція для України [Електронний ресурс] / Постанова президії Академії наук України. – Режим доступу: <http://www.uazakon.com/documents>. – № 151 від 03.06.1992.
5. Чорновол-Ткаченко О.О. Науково-дослідницька діяльність студентів у ВНЗ України: зміст та завдання / О.О. Чорновол-Ткаченко // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2009. – № 866. Романо-германська філологія. Методика викладання іноземних мов. – Вип. 59. – С. 123.

Реферат

СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ КРУЖОК КАК ВИД НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Трефаненко И.В., Хухлина О.С.

Ключевые слова: научно-исследовательская работа, студенческий научный кружок, студент.

В статье представлены основные формы научно-исследовательской работы студентов в рамках студенческого научного кружка кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней. Опыт кафедры позволяет получить устойчивые навыки самостоятельной научно-исследовательской работы, повысить качество усвоения внутренней медицины, развить творческое и аналитическое мышление. Это помогает студентами расширить кругозор, выработать умение применять теоретические знания и современные методы научных исследований на практике, что имеет большое значение для профориентационной работы и для дальнейшей научной работы студентов после окончания учебы в ВУЗах.

Summary

STUDENT SCIENTIFIC SOCIETY AS A TYPE OF STUDENT RESEARCH ACTIVITY

Trefanenko I.V., Khukhlina O.S.

Key words: research activity, student scientific society, student.

This article describes the main forms of student research activities within the framework of scientific society at the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases. The experience gained by the Department members contributes to the development of sound skills of independent scientific research work, increases the quality of learning Internal Medicine, and promotes the development of creative and analytic thinking. Students develop their professional outlook, skills by applying theoretical knowledge and novel research methods in practical context. They can also get assistance in any aspects of research activity.

УДК 378.147:[53:61:577.3

Федів В.І., Олар О.І., Микитюк О.Ю., Бірюкова Т.В., Кульчинський В.В., Остафійчук Д.І.

ДЕЯКІ ПІДХОДИ ЩОДО ВДОСКОНАЛЕННЯ ВИКЛАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ТА БІОЛОГІЧНОЇ ФІЗИКИ У МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Стаття висвітлює окремі методи та підходи щодо інновації освітнього процесу, реалізовані на кафедрі біологічної фізики та медичної інформатики Буковинського державного медичного університету. Показано, що інтегрована форма подачі навчального матеріалу викликає у студентів більше зацікавлення до дисциплін, які вивчаються на кафедрі, та поглиблює їх розуміння, що сприяє підвищенню мотивації студентів до вивчення природничо-наукових дисциплін та усвідомленому формуванню професійних якостей у майбутніх лікарів.

Ключові слова: медицина і біологічна фізика, нові підходи у викладанні.

Вступ

Невід'ємною частиною сучасного етапу розвитку системи освіти стали технічні засоби навчання і нові технології та підходи у педагогіці. Масивні обсяги навчального матеріалу і складність інформаційних потоків вимагають удосконалення систем навчання з метою підвищення ефективності навчального процесу. Педагогічна наука у цьому аспекті дає ряд рекомендацій, зокрема трансформувати навчальний процес у напрямі індивідуалізації освітньої взаємодії, навчання, формування творчого мислення і збільшення самостійної роботи студентів [1], застосувати нетрадиційну конкуренцію за методом «гонки за лідером», як засобу підвищення пізнавальної активності студентів у навчальному процесі вищого навчального закладу (ВНЗ) [2], використовувати найрізноманітніші евристичні методи, що здатні пробудити у студентів ініціативу, розкрити їх індивідуальні творчі здібності, розвинути логіку мислення у професійному напрямку,

регулювати й інтенсифікувати процес творчого пошуку [3], формувати активну творчу особистість, що внутрішньо відповідає сучасній дійсності, механізму творчого мислення в період неперервної освіти. Неперервність навчання, спадковість досвіду і включення людини в активну діяльність, у самостійне управління творчим процесом дає можливість кожному на будь-якому рівні не тільки розвивати вихідний творчий потенціал, а й сформувати потребу в подальшому самопізнанні, творчому саморозвитку [4].

Вважаємо, що насиченість навчального процесу вимагає також використання методик навчання, які сприяли б кращому засвоєнню навчального матеріалу і розумінню інтегрованості знань у системі медичної освіти, та, незважаючи на постійний дефіцит часу у студента-медика, мотивували б вивчення природничих дисциплін, які традиційно недооцінюються студентами. Шукаючи нові підходи до покращення вивчення дисциплін, які викладаються кафедрою біологічної фізики та медичної інформатики Буковинського

державного медичного університету та з метою їх популяризації педагогічний колектив кафедри зробив наступні акценти.

Основна частина

Сучасна молодь є активним користувачем соціальних мереж, тому створення і підтримка групи є ефективним помічником для заохочення студентів, для інформаційної підтримки напрямків роботи кафедри. Кафедра долучилася до співпраці з колегами з Національного медичного університету імені О.О. Богомольця щодо роботи школи-семінару «Проблеми біоетики та фізики живого». На кафедрі також функціонує диспут-клуб. На засіданнях клубу студенти мають можливість прослухати лекції про новітні досягнення в галузі медицини, отримані з застосуванням фізичних методів дослідження та брати участь у дискусіях.

Ще одним кроком для популяризації дисциплін, що викладаються на кафедрі, стало створення і реєстрація газети «Медична фізика, техніка та інформатика», яка є не тільки пізнавальним засобом, а й засобом методичного забезпечення виховного процесу. Зокрема, планується в майбутніх номерах газети приділити увагу питанням патріотичного виховання на прикладах публікації нарисів про видатних фізиків з України та значення їх відкриттів і винаходів як для фізичної, так і для медичної науки. Газета виходить за підтримки нашого університету і викликала жвавий інтерес не тільки серед студентів, а й серед викладачів багатьох кафедр університету. Також для підготовки заміток у газету заохочуються студенти університету. До співпраці вже долучилися і колеги з Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Студентам першого курсу пропонується взяти участь у розробці тематичних плакатів і таблиць до практичних занять, як однієї із форм індивідуальної самостійної роботи. Розробка такого плакату вимагає всебічного розгляду теми та узагальнення її логічних структурних одиниць. У такій роботі студенти розкривають свій творчий потенціал. Це для студентів є новим видом самостійної роботи, який надає їм можливість відчувати себе здатними глибоко осягнути окремі теми та змінити ставлення до дисципліни в цілому. Виконана студентами робота рецензується викладачами, внаслідок чого студенти отримують кваліфіковану оцінку своєї праці. Враховуючи, що це студенти першого року навчання, ця обставина є дуже важливою, тому що сприяє формуванню основ наукового світогляду вже на першому курсі навчання. Такий напрямок роботи активно впливає на залучення студентів до роботи у науковому гуртку кафедри, сприяє набуттю навиків роботи в команді.

Сучасного студента здебільшого цікавлять не сухі теоретичні знання, а бачення можливості практичного аспекту використання тих чи інших

явищ та процесів, що вивчаються в даному курсі та можливість використання сучасних комп'ютерних та інформаційних технологій для дослідження та аналізу цих явищ. У цьому аспекті кафедра зробила спробу підготувати якісно нову навчально-методичну літературу для дисциплін, які викладаються на кафедрі. У нових навчальних посібниках приділено багато уваги практичному аспекту можливого використання набутих знань у майбутній діяльності лікаря, відображено останні досягнення фізичної науки в галузі медичної діагностики та лікування.

Розробляючи практичну частину курсів «Медична та біологічна фізика» і «Медична інформатика», кафедра біологічної фізики та медичної інформатики БДМУ надає можливість студентам оцінити використання інформаційних технологій на практичних заняттях із медичної та біологічної фізики, а на заняттях із медичної інформатики - теоретичних знань, набутих у курсі медичної та біологічної фізики, інтегруючи дві дисципліни в один комплекс.

На підтвердження наведемо деякі приклади. Вивчення методів математичного моделювання з використанням диференціального числення в курсі медичної та біологічної фізики закріплюється на заняттях з медичної інформатики шляхом проведення розрахунків і побудови графіків при вивченні методів візуалізації біологічних процесів. Основи статистичних досліджень у медицині, вивчені в курсі медичної і біологічної фізики, закріплюються у курсі медичної інформатики шляхом використання програм для статистичного аналізу результатів наукових досліджень.

При вивченні звукових діагностичних методів поряд з традиційним записом аудіограм пропонується випробовування on-line сервісів з визначення гостроти слуху та тести визначення «біологічного віку» слуху. Після проведеного дослідження пропонується студентам висновки зробити самостійно. Слід зауважити, що такі практичні вправи у значній мірі сприяють підвищенню рівня зацікавленості студентів до засвоєння навчальної програми.

На практичному занятті з методів дослідження серцевої діяльності, крім традиційної реєстрації електрокардіограми, студентам на прикладі програми для імітаційного моделювання EKG++ демонструються можливості наукового теоретичного методу векторелектрокардіографії. Надалі, з урахуванням наявних у студентів знань з курсу медичної і біологічної фізики, ця тема закріплюється в курсі медичної інформатики під час розробки елементарних систем підтримки прийняття рішень для обробки електрокардіограм.

У зв'язку зі зміною кількості годин в програмах дисциплін викладачі застосовують метод випереджувальних завдань, спрямованих на повне або часткове опрацювання навчального матеріалу студентами самостійно, який буде розг-

лянуто на заняттях. Для оволодіння навчальним матеріалом студентам пропонується використувати різні методи роботи з навчальною літературою: складання плану прочитаного або тез, конспектування, цитування, виписування незрозумілих термінів, означень (нотування) для подальшого тлумачення. Такий метод навчально-пізнавальної діяльності виховує у студентів навички постійного поповнення своїх знань, самоосвіти, сприяє розвитку працелюбності, організованості, дисциплінованості, глибокому осмисленню навчального матеріалу.

Однією з форм проведення практичних занять на кафедрі є використання елементів проблемного навчання. Створення проблемних ситуацій активізує пізнавальну діяльність студентів на занятті. Відомо, що знання, одержані під час самостійного вирішення проблеми, свідоміше і краще засвоюються, міцніше тримаються в пам'яті. Організація заняття з використанням проблемних ситуацій здійснюється методами евристичної та пошукової бесіди. Студенти розв'язують проблему у присутності та з допомогою викладача. Під час проведення заняття викладач звертається до групи з пошуковими запитаннями. Демонструючи дослід, викладач пропонує студентам зробити висновки. Проблемні ситуації виникають на всіх структурних етапах. Наприклад, під час проведення фронтальної бесіди, використовуючи проблемні запитання, або під час перевірки стану засвоєння матеріалу, узагальнення та систематизації знань студентів. Тому ця форма має багато можливостей для практичного використання.

Висновки

Таким чином, методи та підходи щодо інновації освітнього процесу, які вже реалізовані на кафедрі біологічної фізики та медичної інформатики Буковинського державного медичного уні-

верситету, покращують засвоюваність знань та сприяють підвищенню інтересу у студентів до вивчення медичної та біологічної фізики; створені в соціальних мережах спільноти підвищують інтерактивність взаємодії студентів з викладачами; залучення студентів до написання публікацій до газети, що видається на кафедрі, чи підготовка студентами ілюстраційних матеріалів формує вміння аналізувати і структурувати засвоєну інформацію; подача інформації у вигляді проблеми на будь-якому з етапів взаємодії зі студентом мобілізує увагу і поглиблює розуміння предмету; залучення потужностей математичного апарату медичної інформатики та сучасних on-line технологій до вирішення задач медичної та біологічної фізики поглиблює інтерес як до предмету, так і до практичних можливостей інноваційних методів.

У сукупності всі розглянуті інновації дозволяють інтегрувати здобутки окремо взятих фізики та інформатики в медицину, що формує в сучасного студента бачення вказаних галузей знань як фундаментальних, на яких в подальшому буде базуватися використання майбутнім лікарем сучасних медичних приладів, лікувальних та діагностичних методик та інформаційних систем.

Література

1. Дубасенюк О.А. Інноваційні навчальні технології – основа модернізації університетської освіти / Освітні інноваційні технології у процесі викладання навчальних дисциплін: Зб. наук.-метод. праць; За ред. О.А. Дубасенюк. – Житомир : Вид-во ЖДУ, 2004. – С. 3-14.
2. Галиця І.О. Інноваційні механізми активізації педагогічного і наукового процесів / І. Галиця, О. Михайлов, О. Галиця // Вища школа. – 2011. – № 7/8. – С. 31-37.
3. Гур'янова О. В. Активізація творчого мислення студентів за допомогою нових педагогічних технологій / О.В. Гур'янова // Наукові записки КДПУ. Серія: Педагогічні науки / ред. кол. : В. В. Радул [та ін.]. – Кіровоград : КДПУ ім. В. Винниченка, 2013. – Вип. 120. – С. 117-127.
4. Сазоненко Г.С. Інноваційна культура освіти / Г. Сазоненко // Управління освітою. – 2010. – №13–18. – С. 6-10.

Реферат

НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ПРЕПОДАВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Федив В.И., Олар Е.И., Микитюк О.Ю., Бирюкова Т.В., Кульчинский В.В., Остафийчук Д.И.

Ключевые слова: медицинская и биологическая физика, новые подходы в преподавании.

Статья освещает отдельные методы и подходы к инновации образовательного процесса, реализованные на кафедре биологической физики и медицинской информатики Буковинского государственного медицинского университета. В частности, создание и поддержка группы в социальных сетях, создание и регистрация газеты «Медицинская физика, техника и информатика», разработка тематических плакатов и таблиц к практическим занятиям, как одной из форм индивидуальной самостоятельной работы студента, подготовка качественно новой учебно-методической литературы, где уделено большое внимание практическому аспекту возможного использования полученных знаний и отражены последние достижения физической науки в области медицинской диагностики и лечения. Показано, что интегрированная форма подачи учебного материала вызывает у студентов больший интерес к дисциплинам, которые изучаются на кафедре, и углубляет их понимание, что способствует повышению мотивации студентов к изучению естественнонаучных дисциплин и осознанно формирует профессиональные качества у будущих врачей.

Summary

SOME APPROACHES TO IMPROVE TEACHING MEDICAL AND BIOLOGICAL PHYSICS AT MEDICAL UNIVERSITY

Fediv V.I., Olar O.I., Mykytiuk O.Yu., Biryukova T.V., Kulchynskij V.V., Ostafiychuk D.I.

Key words: medical and biological physics, new approaches to teaching.

This paper throws light on some methods and approaches to teaching innovations implemented at the Department of Biological Physics and Medical Informatics, Bukovinian State Medical University. In particular, the setting and supporting of the special groups in social networks, creating and supporting the newspaper "Medical physics, engineering and computer science", designing thematic posters and tables for practical training classes as a form of individual self-learning, publishing of qualitatively new teaching materials with accent to the practical aspect of the theoretical knowledge application and the latest achievements of physical science in the field of medical diagnosis and treatment. It has shown that the integrated form of material presentation helps students to become more interested in the subjects that are learned at the department, and deepens their understanding what contributes to the motivation for learning natural sciences and promotes conscious attitude to the future profession.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК 616.151.511-092

Доценко С.Я., Медведчук Г.Я., Шевченко М.В., Кравченко В.И., Кравченко Т.В., Гогой Т.Н.

ТРОМБОФИЛИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Запорожский государственный медицинский университет

Тромбофилия - хронический патологический стан системы крови, що виявляється в порушенні гемостазу і схильності до підвищеного тромбоутворення. Тромбофілія характеризується тривалим перебігом і спонтанними проявами ускладнень - флеботромбоз, тромбоемболія. Захворювання буває вродженим і набутиим. Проявами тромбофілії служать множинні та рецидивуючі тромбози різної локалізації. Наслідками такого патологічного стану організму виступають тромбози глибоких вен, інфаркт міокарда, нирки, селезінки, інсульт головного мозку, тромбоемболія легеневої артерії, що нерідко призводять до летального наслідку. Клінічні прояви тромбофілії залежать від місця локалізації та розміру тромбу, ступеня порушення кровообігу та наявності супутньої патології. Про тромбофілію свідчать множинні тромбози різної локалізації, інфаркти органів, що розвиваються у відносно молодих пацієнтів, тромбоемболії в басейні легеневої артерії. Діагноз тромбофілії виставляється на підставі схильності до рецидивуючого утворенню тромбів різної локалізації, родинної історії, характерних результатах лабораторних аналізів. Діагностика тромбофілії та постановка діагнозу має ряд складнощів. В основному це відбувається тому, що хвороба протягом тривалого часу може себе ніяк не проявляти і не давати ніяких симптомів, а також дорогі лабораторні тести, що підтверджують тромбофілію.

Ключові слова: тромбофілія, мезентеріальний тромбоз, інфаркт селезінки.

Значительную долю среди пациентов с тромбозами составляют лица молодого и среднего возраста. Наиболее распространенной причиной этого состояния служат наследственные и приобретенные дефекты системы свертывания крови. Дефекты свертывания крови являются причиной как длительных, угрожающих жизни кровотечений, так и тромбозов, и тромбоемболий. Артериальные тромбозы являются причиной 95% крупноочаговых инфарктов миокарда, 85% ишемических инсультов, гангрены конечностей, а также инфарктов других органов [2,3,4,5].

Для описания различных нарушений свертываемости крови, которые сопровождаются повышенным риском артериального или венозного тромбоза, используют термин «тромбофилия». Тромбофилия – патологическая предрасположенность к развитию рецидивирующих сосудистых тромбозов различной локализации. Заболевание обусловлено генетической или приобретенной патологией клеток крови или дефектами свертывающей системы крови. Причиной возникновения патологии чаще всего является повышенная свертываемость крови. Выделяют три типа тромбофилий: врожденная, приобретенная, комбинированная [1,6].

Приводим собственное наблюдение. Пациентка Р., 27 лет, доставлена бригадой СМП в ЗОКБ с жалобами на выраженную общую слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, которая выросла внезапно, тошноту, сухость во рту, снижение в весе на 45 кг за 6 мес.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка болеет в течение 6-ти мес., когда стала

отмечать одышку при минимальной физической нагрузке, давящие боли в сердце, без четкой связи с физической нагрузкой, выраженную общую слабость. За медпомощью не обращалась. Ухудшение состояния отмечает сентябрь 2015г., когда стала отмечать одышку при привычной физической нагрузке, выраженную общую слабость, учащенное сердцебиение, в связи, с чем была госпитализирована в КУ «ЦССЗ» с диагнозом: «Острый перикардит неясного генеза». Прошла курс лечения, выписана с незначительной положительной динамикой, однако одышка при физической нагрузке сохранялась. 13.10.15, в связи с нарастанием одышки, выраженной общей слабости пациентка бригада СМП была доставлена в ПДО ЗОКБ с диагнозом: «Тампонада сердца?». В ПДО осмотрена кардиохирургом, тампонада сердца не подтверждена. Однако, учитывая, тяжесть состояния пациентки госпитализирована в ОРИТ.

Анамнез жизни: Росла и развивалась нормально. Беременность: 1; Роды: 1. В послеродовом периоде отмечала тромбоз паховых вен, однако за медпомощью пациентка не обращалась. Вредных привычек не имеет. Прием оральных контрацептивов, наркотиков отрицает. Семейный анамнез: инфарктов миокарда, инсультов у родственников не отмечалось.

При поступлении состояние тяжелое. Пациентка нормостенического типа сложения. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет. На наружной поверхности правой голени определяется трофическая язва, размером 3см*3см.

Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно - легочный звук. Аускультативно - дыхание диффузно ослаблено, симметрично, проводится во все отделы лёгких. ЧДД - 16/мин. Границы сердечной тупости: верхняя - 3м/р слева; правая - по правому краю грудины; левая - на 1,5см кнаружи от левой среднеключичной линии (ЛСКЛ). Сердечная деятельность ритмична, тоны звучные, шумов нет. ЧСС - 76/мин.; пульс - 76/мин. АД - 100/70 мм.рт.ст. Язык влажный, обложен белым налётом. Живот мягкий, б/б. Печень у края рёберной дуги, мягкоэластичной консистенции, б/б. Селезёнка не пальпируется.

Лабораторные методы исследования

ОАК: Эритроциты - $4,37 \cdot 10^{12}/л$; Нв - 107г/л; Le - $10,5 \cdot 10^9/л$; СОЭ - 38мм/ч; э. - 0%; палочкоядерные нейтрофилы - 5%; сегментоядерные нейтрофилы - 67%; лимфоциты - 22%; моноциты - 6%, тромбоциты - $390 \cdot 10^9/л$.

Биохимический анализ крови, глюкоза крови, липидограмма и общий анализ мочи - без патологии.

Коагулограмма: МНО-1,09; ПТИ-84%; Фибриноген - 2,0г/л.

Антитромбин III: 52% (N-82%).

Результаты инструментальных методов исследования

ЭКГ: ритм - синусовый. Рубцовые изменения миокарда по задне-перегородочно-верхушечно-боковой области с аневризмой в области рубца.

КТ головного мозга: выявлен подострый ишемический инсульт в правой височно-затылочной области, в стадии формирования кистозно-глиозных изменений. Умеренные явления церебральной конвекситальной атрофии.

ЭХО-КС (13.10.15): Аневризма верхушки левого желудочка (ЛЖ) с переходом на верхушку правого желудочка (ПЖ). В полости аневризмы визуализируется тромб объёмом до 60мл. Акинезия апикальных отделов ЛЖ. Гиперкинез базальных отделов ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-й тип. Фракция выброса (ФВ) - 62%.

При повторной ЭХО-КС (30.10.15): сохраняется аневризма верхушки ЛЖ с переходом на верхушку ПЖ. В полости аневризмы, тромб уменьшился объёмом до 54 мл, в остальном без изменений в сравнении с ЭХО-КС от 13.10.15.

КТ ОБП: Нарушения дуоденальной проходимости (артериомезентеральная компрессия горизонтальной части двенадцатиперстной кишки (ДПК)), правостороннего гидроторакса, тромбоза воротной вены с её кавернозной трансформацией, инфарктов печени и селезёнки, умеренно выраженной спленомегалии, асцита малого объёма.

ФГДС: Недостаточность кардии. Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода 1ст. Эритематозная гастродуоденопатия. Дуоденогастральный рефлюкс.

Дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей: Тромбофлебит глубоких вен обеих н/к с признаками флуктуации, лимфостаз больше справа.

Р-графия ОГК: Легочные поля без особенностей. Сердце: значительно увеличен ЛЖ. В восходящем отделе аорты дугообразное выпячивание, приблизительно - 4см, аневризма?

Р-скопия ЖКТ с пассажем Ва: отмечается замедление продвижения Ва по илеодуоденальной области ДПК (артериомезентеральная компрессия?). Прохождение Ва по кишечнику не нарушено.

Пациентка за время пребывания в стационаре ЗОКБ осматривалась специалистами:

Невролог: Д-3: Ишемический инсульт в правой височно-затылочной области, в стадии формирования кистозно-глиозных изменений, без ишемических проявлений.

Гастроэнтеролог: Д-3: Синдром портальной гипертензии на фоне тромбоза печёночных вен. ВРВ пищевода 1ст. Дуодено-гастральный рефлюкс.

Кардиохирург: Д-3: Острый Q (трансмуральный) инфаркт миокарда переднебоковой области ЛЖ. Подострая стадия. Острая аневризма верхушки с пристеночным тромбом ЛЖ. Сердечная недостаточность IIA, функциональный класс III. Данных о тампонаде сердца не выявлено.

Хирург: Д-3: Артерио-мезентеральная компрессия дуоденального перехода (упорная рвота).

К особенностям данного случая следует отнести одновременное развитие инфаркта миокарда, ишемического инсульта (данные КТ головного мозга), инфаркты печени и селезёнки (данные УЗИ ОБП).

Отсутствие у пациентки сосудистого или гематологического заболевания установленной этиологии при наличии ряда нарушений в системе гемостаза позволяет предположить развитие инфаркта миокарда и инфарктов других органов по механизму гемореологической микроокклюзии.

В данном случае клинический диагноз может быть сформулирован следующим образом: «Тромбофилия: Острый Q (трансмуральный) инфаркт миокарда переднебоковой области ЛЖ. Подострая стадия. Острая аневризма верхушки с пристеночным тромбом ЛЖ. СН ПА, ФКШ. Ишемический инсульт в правой височно-затылочной области, в стадии формирования кистозно-глиозных изменений, без ишемических проявлений. Артерио-мезентеральная компрессия дуоденального перехода (упорная рвота). Тромбоз воротной вены, верхней брыжеечной вены. Инфаркты печени и селезёнки. Синдром портальной гипертензии. ВРВ пищевода 1ст. Постромбофлебитический синдром (ПТФС) нижних конечностей. Хроническая лимфovenозная недостаточность, индуративно-язвенная форма. Железодефицитная анемия (ЖДА), средней степени тяжести.

Получала лечение: Фленокс - 0,8мг п/к; Предуктал - МР-1т*2р/д; Аспирин-кардио - 100мг/сут.; Клопидогрель - 75мг/сут.; Тардиферон - 1т*2р/д; Оситрон - 8мг*2р/д в/в стр.; Моторикс - 1т*3р/д; Цепим - 1гр.*2р/д в/в стр.; Корексан - 5мг/сут.; Алвобак - 1гр*2р/д в/в; Кеторолак -

30мг/сут.; Дофамин - 50мг/ч; Розарт - 20мг/сут.; Пантосан - 40мг/сут.; Метоклопрамид - 2,0в/встр.; Кордарон - 600мг/сут. в/в кап. № 3; Аугментин -1,2гр в/в кап.

На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения одышки при минимальной физической нагрузке.

Особый интерес в данном клиническом наблюдении представляет вопрос о причине развития инфаркта миокарда и других органов у молодой пациентки при отсутствии признаков системного васкулита, атеросклеротического поражения сосудов, фибромышечной дисплазии, антифосфолипидного синдрома. А также отсутствуют анамнестические данные о приеме оральных контрацептивов или наркотиков.

Таким образом можно сделать вывод, что тромбофилия довольно распространенное заболевание. Встречается под разными масками и в любом возрасте. По утверждению некоторых авторов различными формами тромбофилии страдает около 40% взрослого населения. Диагноз тромбофилии выставляется на основании склонности к рецидивирующему образованию тромбов различной локализации, семейной истории (наследственная предрасположенность),

характерных результатах лабораторных анализов и клинических данных [7,8,9].

Литература

1. Пьюті Бернд Гемостазіологія. Рациональна діагностика і терапія: Виробничі видання / Бернд Пьюті, Катарина Мадленер, Олена Сушко. Пер. з нім. - К.: Здоров'я, 2006. - 288 с.
2. Бондар М. В. До питання запобігання виникненню набутих тромбофілій у процесі проведення антикоагулянтної терапії / М.В. Бондар [та ін.] // Медицина неотложных состояний. - 2015. - № 1. - С. 99-105.
3. Сушкевич Г.Н. Тромбогенерирующие системы при тромбофилиях различного генеза / Г. Н. Сушкевич // Медицина неотложных состояний. - 2015. - № 6. - С. 147-165.
4. Васильев С.А. Тромбозы и тромбофилии [Текст] / С.А. Васильев [и др.] // Острые и неотложные состояния в практике врача. - 2014. - № 1. - С. 43-49.
5. Гематологія: Посібник / За ред. А.Ф. Романової / [А.Ф. Романова, Я.І. Вигорська, В.С. Логинський та ін.]. - К.: Медицина, 2006. - 456 с.
6. Donahue B.S. Tissue Factor and Platelet Glycoprotein IIb-IIIa Alleles Are Associated with Age at First Coronary Bypass Operation / B.S. Donahue, D.W. Bryne, D. Gailani, A. L. George // Anesthesiology. - 2003. - Vol. 99. - P. 1287-1294.
7. Donahue B.S. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke // B.S. Donahue, D.W. Bryne, G. Ozdemir [et al.] // Genetic Testing. - 2008. - Vol. 12. - P. 443-451.
8. Kujovich J. L. Factor V Leiden thrombophilia / L.J. Kujovich // Fenet. Med. - 2011. - Vol. 13, № 1. - P. 1-16.
9. Reitsma H.P. Mechanistic Wew of Risk Factors For Venous Thromboembolism / P.H. Reitsma, H.H. Versteeg, S. Middeldorp // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2012. - Vol. 32. - P. 563-568.

Реферат

ТРОМБОФИЛИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Доценко С.Я., Медведчук Г.Я., Шевченко М.В., Кравченко В.И., Кравченко Т.В., Гогой Т.Н.

Ключевые слова: тромбофилия, мезентериальный тромбоз, инфаркт селезенки.

Тромбофилия – хроническое патологическое состояние системы крови, проявляющееся в нарушении гемостаза и склонности к повышенному тромбообразованию. Тромбофилия характеризуется длительным течением и спонтанными проявлениями осложнений - флеботромбоз, тромбоэмболия. Заболевание бывает врожденным и приобретенным. Проявлениями тромбофилии служат множественные и рецидивирующие тромбозы различной локализации. Последствиями такого патологического состояния организма выступают тромбозы глубоких вен, инфаркт миокарда, почки, селезенки, инсульт головного мозга, тромбоэмболия легочной артерии, нередко приводящие к летальному исходу. Клинические проявления тромбофилии зависят от места локализации и размера тромба, степени нарушения кровообращения и наличия сопутствующей патологии. О тромбофилии свидетельствуют множественные тромбозы различной локализации, инфаркты органов, развивающиеся у относительно молодых пациентов, тромбоэмболии в бассейне легочной артерии. Диагноз тромбофилии выставляется на основании склонности к рецидивирующему образованию тромбов различной локализации, семейной истории, характерных результатах лабораторных анализов. Диагностика тромбофилии и постановка диагноза имеет ряд сложностей. В основном это происходит потому, что болезнь в течение длительного времени может себя никак не проявлять и не давать никаких симптомов, а также дорогостоящие лабораторные тесты, подтверждающие тромбофилию.

Summary

THROMBOPHILIA: CASE REPORT

Dotsenko S. Ya., Medvedchuk G. Ya., Shevchenko M. V., Kravchenko V. I., Kravchenko T. V., Gogoi T.N.

Key words: thrombophilia, mesenteric thrombosis, spleen infarction.

Thrombophilia is a chronic pathological condition of the blood system manifested by imbalanced hemostasis and increased propensity to thrombosis. Thrombophilia is characterized by a prolonged course and spontaneous complications including flebotromboz, thromboembolism. The disease can be congenital or acquired. Thrombophilia can be also manifested by multiple and recurrent thromboses of various localization. The consequences of such a pathological condition are deep vein thrombosis, myocardial infarction, infarction of kidney, spleen, brain stroke, pulmonary embolism, often leading to death. Clinical manifestations of thrombophilia depend on the localization and size of the clot, the degree of circulatory disorders and the presence of comorbidities. This condition can be seen in relatively young patients. The diagnosis of thrombophilia is established on the basis of propensity to recurrent blood clots of various localization, family history, findings of laboratory tests. Making diagnosis of thrombophilia can be impeded by a number of obstacles. This is mainly because the disease does not produce any symptoms for a long period of time and because of high costs of laboratory tests that can confirm the presence of thrombophilia.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.314.17:616.379-008.64

Біда В.І., Германчук С.М.

ЗМІНИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ», м. Київ

Проведено аналіз добірки наукових публікацій закордонних та вітчизняних авторів щодо патологічних змін в тканинах пародонту у хворих на цукровий діабет (ЦД). Літературне дослідження засвідчує, що пацієнти з ЦД, внаслідок наявності великої кількості патологічних змін в тканинах і органах порожнини рота, потребують особливого підходу до ортопедичного стоматологічного лікування і подальшої реабілітації. Сучасна ортопедична стоматологія переживає активний розвиток, що призвело до появи нових методів, матеріалів в конструюванні зубних протезів для заміщення дефектів зубного ряду. Створення і застосування біосумісних з тканинами людського організму зубних протезів, що забезпечують оптимальний розподіл навантаження на тканини пародонту і індивідуальності для СОПР, особливо у пацієнтів з ослабленим пародонтом, до яких відносяться хворі на ЦД. Результати аналізу клінічних досліджень свідчать про відсутність систематизованого обґрунтування показань до заміщення дефектів зубних рядів і вибору конструкції зубного протеза у хворих з ЦД, недостатньо глибоко і повно досліджений вплив протезів на тканини пародонту, особливо у віддалені терміни, що потребує подальшого дослідження та обґрунтування комплексного підходу до надання стоматологічної ортопедичної допомоги хворим на ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет, пародонт, кістка, ортопедичне лікування.

Аналіз наукової літератури проведено в рамках виконання фрагменту НДР кафедри ортопедичної стоматології та ортодонції ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ» «Підвищення ефективності ортопедичного і ортодонтичного лікування хворих з дефектами зубів, зубних рядів, аномаліями та деформаціями зубощелепного апарату», № держ. реєстрації 0206U011147.

Сучасними дослідженнями встановлено, що при різних захворюваннях органів і систем організму відбуваються істотні функціональні і морфологічні зміни в пародонтальному комплексі. Взаємозв'язок між загальносоматичною патологією і станом органів порожнини рота обумовлений порушеннями метаболізму, гемодинаміки, імунологічними, нейрорегуляторними порушеннями і змінами біоценозу [8].

Щорічне збільшення числа хворих на цукровий діабет визначає медико-соціальну і клінічну значущість цієї проблеми, у тому числі й в стоматології. ЦД – одне з найтяжчих системних захворювань, що впливає на стан порожнини рота, при цьому зміни з боку щелепо-лицевої ділянки є множинними і залежать від рівня глікемічного контролю, тривалості ЦД [5]. Водночас, як підкреслюють F. Llambés та співавт. (2015), перебіг патологічного процесу в пародонті залежить не лише від декомпенсації діабету, але й визначається розвитком судинних та інфекційно-запальних ускладнень захворювання, виникненню яких чимало сприяє наявність ортопедичних

конструкцій в порожнині рота [30].

За даними епідеміологічного дослідження Є. Г. Румянцевої та співавт. (2014), рухливість зубів відмічена у 84 %, кровоточивість ясен – у 96 %, наявність карієсу – у 100 %, відсутність зубів – у 92 % хворих на ЦД. Необхідність протезування у віковій групі 35-44 років становить 78,3 %, в 45-64 роки протезування потребують 95,4 % хворих на ЦД, а у віці 65-74 років – 100 % [15].

Результати більшості сучасних досліджень підтверджують наявність причинного зв'язку між ЦД і станом пародонту [3,9]. За висновками R. A. Schallhorn (2016), діабетична пародонтопатія має свою морфологічну специфіку, що значно відрізняється від інших клінічних форм захворювань пародонту. Також доведено, що запальні захворювання пародонту у хворих на ЦД впливають на загальний діабетичний статус пацієнта [1]. Встановлено, що у хворих на ЦД відрізняються (у порівнянні з пацієнтами без ендокринної патології) всі клініко-лабораторні показники (сухість і пастозність слизової оболонки порожнини рота (СОПР), гіпосалівація, що сприяє збільшенню зубних відкладень, збільшення загальної фібринолітичної активності слини, підвищення кровоточивості ясен), що характеризують стан пародонту, а також спостерігаються збільшення частоти захворювань пародонту і більш висока інтенсивність його ураження. Ризик розвитку пародонтиту в осіб, що страждають на ЦД

в 2,8-3,4 рази вищий, ніж в осіб з необтяженим анамнезом [2,4]. Так, за даними М. Нонг та співавт. (2016), захворювання пародонту виявлено у 43,7 % дорослих з ЦД (≥ 30 років), що суттєво вище, ніж у пацієнтів без ЦД (25 %) [2]. Хронічний генералізований пародонтит різного ступеня тяжкості виявляється у 98,8 % хворих на ЦД [24].

Мікроангіопатії, гіперглікемія, гіпосалівація, імунна недостатність та інші зміни є причиною розвитку більшості захворювань порожнини рота у хворих на ЦД. Це приводить до зниження витривалості пародонту і іноді звичайне жувальне навантаження стає для опорних зубів травматичним, обумовлюючи збільшення кількості звернень хворих на ЦД по стоматологічну допомогу [16].

У СОПР при ЦД 1 і 2 типів розвиваються виражені зміни мікросудин і порушення гемодинаміки, значна дистрофія і атрофія епітеліоцитів. Морфогенез патологічних змін представляється як первинна діабетична мікроангіопатія, що обумовлює метаболічні порушення з розвитком дистрофічних і атрофічних змін усіх структурних компонентів СОПР і розвитком діабетичної пародонтопатії, що є первинним дистрофічним процесом [6,14]. Порушення мікро- і макроциркуляції в тканинах і органах пацієнтів з ЦД з віком і стажем діабету набувають генералізованого характеру, що позначається на тканинах пародонту [11]. Ю. М. Лібо (2008) встановлено, що експериментальний алоксановий діабет посилював морфологічну картину перебудови тканин ясен: відзначалися виражені розлади кровообігу, десквамація епітелію, вrostання епітеліальних відростків у власну пластинку, з'являлася велика кількість запальних інфільтратів [12].

Мікроангіопатії при ЦД призводять до посилення резорбтивних процесів у кістковій тканині, а потовщення базальної мембрани мікросудин утрудняє надходження мікроелементів та дифузії кисню у тканини пародонту, що на тлі вже існуючих метаболічних порушень гальмує репаративні процеси в альвеолярній кістці та слизовій оболонці [24].

Особливий інтерес викликають дані про патологічні зміни в кістковій тканині при ЦД, зв'язок між гіперглікемією і атрофією альвеолярного відростка. Відмічають, що інсулінова недостатність знижує активність остеобластів, синтез колагену і ферментів, необхідних для утворення кісткової тканини [33]. Також недостатність інсуліну підвищує активність остеокластів, які збільшують розсмоктування кісткової тканини. Одночасно з цим у пацієнтів з ЦД порушено всмоктування кальцію в кишечнику, збільшена секреція паратгормону, що приводить до зниження рівня остеокальцину і ще більше сприяє резорбції кісткової тканини. Внаслідок мікроангіопатії відбувається порушення живлення кісткової тканини. Як відомо, у хворих на ЦД значно раніше, ніж в осіб без патології вуглеводного обміну, розвивається остеопороз і зменшується здатність до регенерації кісткової тканини [34]. При рентгеноло-

гічному обстеженні хворих з пародонтитом встановлено, що для ЦД характерні розлитий остеопороз і «чашоподібне», «кратероподібне» руйнування кістки навколо зубів, переважно у бічних відділах, тоді як у фронтальному відділі переважає горизонтальна резорбція [7].

На тлі гіпоксії і зниження стійкості тканин пародонту до дії місцевих несприятливих чинників зростає роль мікроорганізмів, а висока концентрація глюкози в ясенній рідині у хворих на ЦД сприяє розмноженню мікроорганізмів і швидкому утворенню зубного каменю. Знижена опірність до пародонтальних бактерій у пацієнтів з ЦД може бути обумовлена порушенням хемотаксису і фагоцитозу нейтрофілів, що властиво діабету [10].

Н.А. Шевкуновою (2016) показано, що у пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігалися зниження фагоцитарного індексу і резервної активності нейтрофілів, що може свідчити про глибокі порушення імунітету і доцільність застосування методів імункорекції в регуляції запальних процесів при ортопедичному лікуванні хворих на ЦД знімними протезами [29]. В іншій роботі автора при ортопедичному лікуванні на етапах корекції зубного протеза були виявлені запальні зміни у виді гіперемії, ерозій і виразок на слизовій оболонці протезного ложа в області меж протеза, а також в області підвищеного тиску базису протеза як у пацієнтів з ЦД, так і в контрольній групі [28]. Проте, у хворих на ЦД, що користуються частковими знімними акриловими протезами, ознаки механічної травми зустрічалися в 80 %, а в групі порівняння – в 30 % випадків. Захворювання пародонту через місяць після накладення зубних протезів у хворих на ЦД діагностувалися в 15,2 % в легкому ступені, в 73,1 % випадків було виявлено середній ступінь і в 11,7 % – важкий. У групі порівняння запальні зміни в тканинах пародонту зустрічалися в 47,2 % випадків: легкий ступінь – в 28,8 %, середній – в 18,4 %. Також встановлено, що найчастіше у пацієнтів з ЦД зустрічається бактерійний синергізм *P. gingivalis* і *T. Denticola*. При користуванні частковими знімними акриловими протезами ураженість *P. gingivalis* і *T. Denticola* збільшується в 1,5 рази. Погіршення стану тканин пародонту при користуванні знімними акриловими протезами проявлялося у збільшенні в 5 разів числа пацієнтів з важким ступенем пародонтиту [28]. Вибіркове накопичення найбільш агресивних мікроорганізмів на зубних протезах може призводити до порушення мікробіоценозу порожнини рота і розвитку ускладнень запального характеру після протезування [32].

Таким чином, патологічні зміни в організмі пацієнтів, що страждають на ЦД, спостерігаються й в усіх тканинах і органах порожнини рота.

Як відомо, для ортопедичного лікування хворих із захворюваннями пародонту використовув-

ються різні знімні і незнімні, тимчасові і постійні конструкції, а показаннями до ортопедичного лікування є, в першу чергу, необхідність іммобілізації рухливих зубів і перерозподілу навантаження на зуби з неураженим пародонтом або слизову протезного ложа, а також раціональне протезування. Вибір конструкції зубного протеза здійснюється з урахуванням протяжності дефекту, стану пародонту опорних зубів, цілісності твердих тканин зуба, а також ступеню компенсації діабету. Основне значення правильно підбраного і проведеного комплексу ортопедичних заходів при захворюваннях пародонту полягає в тому, що не лише відновлює дефекти зубного ряду, а й дозволяє мінімізувати запальні явища; відновити кровообіг, трофіку і репаративні процеси в тканинах пародонту, нормалізує оклюзійне співвідношення [13].

Наявність ЦД у стоматологічних хворих утруднює усі види втручань в порожнині рота, що обумовлено ураженням мікросудинної системи, резорбцією кісткової тканини, прогресуючою атрофією альвеолярного відростка, зниженням місцевих імунних реакцій, підвищеною больовою чутливістю СОПР, що призводить до зниження витривалості пародонту. В цілому, рівень надання стоматологічної ортопедичної допомоги хворим на ЦД можна характеризувати як низький, більшість протезних конструкцій виявляються неспроможними вже в перші роки функціонування. Протези, виготовлені за традиційними методиками, без врахування особливостей стану порожнини рота хворих на ЦД, вимагають численних корекцій та посилюють патологічну ситуацію в порожнині рота. Найбільш частими ускладненнями протезування даної категорії пацієнтів є запальні зміни у тканинах пародонту (до 60 % випадків), каріозні ураження, функціональне перевантаження опорних зубів і протезний стоматит різної етіології [38].

За даними Р. М. Бадалова (2011), при ЦД відбувається стійке порушення будови нормальної капілярної мережі, що виражено проявляється у судинній мережі протезного ложа. Отримані дані свідчать, що без відповідного лікування стійкість капілярів при носінні протезів знижувалася на 25,1 % (з $37,40 \pm 0,08$ до $28,01 \pm 0,02$ с) на 14-у добу спостереження. Далі стійкість капілярів незначно підвищується, що, на думку автора, пов'язано з адаптацією до протеза, і за 1 місяць склала $39,90 \pm 0,09$ с (за пробою Кулаженко – час, протягом якого виникають гематоми, що характеризують стійкість капілярів ясен) [23]. О. О. Максимів та співавт. (2015) встановили, що при стисненні слизової оболонки базисом повного знімного протеза у хворих на ЦД 2 типу відбувається атрофія епітеліального шару з метаплазією в багатошаровий плоский зроговілий епітелій. У мезенхімальних структурах слизової оболонки спостерігається збільшення кількості грубопереплетених колагенових волокон, що автори розцінюють як компенсаторну реакцію стромы [25].

Встановлено, що 40-60 % осіб старше 40 років мають дефекти зубних рядів і потребують лікування за допомогою різних конструкцій зубних протезів (бюгельних, часткових пластинкових, повних знімних) [19,20,21]. Протезні конструкції для хворих на ЦД мають ряд особливостей. Т. І. Ібрагімов та співавт. (2002) вважають, що конструкції зубних протезів для пацієнтів з ЦД мають відповідати вимогам тимчасових шинуючих лікувальних апаратів. Виходячи з цього, пацієнтам були рекомендовані для використання адгезивні скловолокнові, суцільнолиті шини і шинуючі знімні протези [37]. А. В. Возний та співавт. (2003) рекомендують пацієнтам з ЦД виготовляти знімні протези з двохшаровим базисом. Еластична підкладка більше рівномірно розподіляє тиск протеза на слизову оболонку протезного ложа, тим самим зменшуючи побічний вплив протеза [36].

Важливим в ортопедичному лікуванні пацієнтів з ЦД є вибір конструкційного матеріалу зубних протезів. Більшість стоматологів застосовують для даної когорти пацієнтів знімні протези з металевим базисом, зважаючи на міцнісні властивості металу, точну передачу рельєфу слизової оболонки, гігієнічність, а також можливість включення шинуючих елементів в конструкції таких протезів [35].

Для ортопедичного стоматологічного лікування пацієнтів з ЦД найчастіше використовуються часткові знімні протези з базисом з кобальтохромового сплаву (КХС) і базисом з акрилу внаслідок їх більшої доступності [16]. Водночас, як відомо, при ЦД страждає періодонт опорних зубів, що вимагає вибір конструкції і конструкційного матеріалу, близького за біомеханічними властивостями до тканин пародонту, для запобігання загострення запального процесу [26]. Т. В. Фурцевим (2007) оцінений стан періодонту опорних зубів при протезуванні бюгельними протезами на кламерній основі з КХС і наделастичного сплаву нікеліду титану хворих на ЦД. Встановлено, що рухливість опорних зубів в групі пацієнтів, що користуються наделастичними конструкціями з нікеліду титану, практично не збільшилася (показник до протезування складав $2,7 \pm 0,2$, через два роки після протезування – $3,0 \pm 0,2$). У групі пацієнтів з конструкціями з КХС тенденція до збільшення рухливості була більш вираженою ($2,4 \pm 0,2$ і $3,1 \pm 0,2$, відповідно). Отримані результати свідчать про відсутність негативного впливу на періодонт опорних зубів у хворих з ЦД наделастичних конструкцій [27].

А.І. Жирновою та співавт. (2015) встановлено, що у пацієнтів з ЦД, що користуються частковим знімним зубним протезом з базисом з акрилу на 80 % частіше зустрічалися запальні зміни слизової оболонки протезного ложа на етапах корекції зубного протеза, і на 26 % частіше виявлялася гіперемія слизової оболонки протезного ложа через 3 місяці після накладення протеза, ніж у пацієнтів із зубними протезами з ба-

зисом з КХС. Також у пацієнтів з частковими знімними акриловими протезами поганий рівень гігієни порожнини рота і ураження пародонту середнього ступеня тяжкості зафіксований на 7 і 17 %, відповідно, частіше, ніж у пацієнтів з частковими знімними протезами з базисом з КХС. Процес адаптації до протезів з базисом з КХС в перші 7 днів відбувався у 47 % пацієнтів і тільки у 3 % пацієнтів до протезів з базисом з акрилу [17]. Крім цього, Т.І. Димчевою (2012) встановлено, що в осіб з акриловими зубними протезами збільшується обсімененість СОПР в області протезного ложа грибами *Candida albicans*: у порівнянні з початковим рівнем – майже на 37 % через 2 тижні після протезування, а через 1 місяць ще більше – на 47 %. За висновками автора, найбільш індуферентними для СОПР хворих на діабет є: з незнімних – безметалеві (цирконієві) протези, а зі знімних – нейлонові [18].

Відомо, що як би якісно не був виготовлений зубний протез, він є чужорідним тілом в порожнині рота [22]. Тому особливої актуальності набувають питання адаптації до зубних протезів у хворих на ЦД. Оптимізація процесів адаптації до зубних протезів – одна з особливо важливих проблем ортопедичної стоматологічної допомоги хворим з діабетом.

Планування стоматологічного лікування хворих на ЦД рекомендують проводити при обов'язковій консультації лікаря-ендокринолога, кожен клінічний етап повинен супроводжуватися контролем рівня глюкози. При підвищеному рівні цукру в крові бажано відкласти ортопедичне лікування до фази компенсації. У подальшому після протезування рекомендується проводити контрольні огляди один раз в півроку [31].

Таким чином, аналіз джерел літератури засвідчує наявність суттєвих патологічних змін тканин пародонта у хворих на цукровий діабет, які нарастають в динаміці, що вказує на потребу удосконалення діагностики та розробку методів комплексної реабілітації зазначених хворих із застосуванням сучасних ортопедичних конструкцій.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження особливостей змін в тканинах пародонта у хворих на ЦД потребує глибокого вивчення, удосконалення діагностики та розробку методів комплексної реабілітації зазначених хворих із застосуванням сучасних ортопедичних конструкцій.

Література

- Schallhorn R. A. Understanding the Inter-relationship Between Periodontitis and Diabetes: Current Evidence and Clinical Implications / R. A. Schallhorn // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 368–370.
- Hong M. Prevalence and risk factors of periodontitis among adults with or without diabetes mellitus / M. Hong, H. Y. Kim, H. Seok [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 31, № 5. – P. 910–919.

- Lamster I. B. The relationship between oral health and diabetes mellitus / I. B. Lamster, E. Lalla, W. S. Borgnakke [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2008. – Vol. 139, suppl. 5. – P. 19S–24S.
- Numabe Y. The relationship between diabetes and periodontal disease / Y. Numabe // *Nihon Rinsho.* – 2016. – Vol. 74, suppl. 2. – P. 477–481.
- Jindal A. Relationship between severity of periodontal disease and control of diabetes (glycated hemoglobin) in patients with type 1 diabetes mellitus / A. Jindal, A. S. Parihar, M. Sood [et al.] // *J. Int. Oral. Health.* – 2015. – Vol. 7, suppl. 2. – P. 17–20.
- Балахонов Л. В. Структурные реакции слизистой оболочки полости рта при диабетической пародонтопатии / Л. В. Балахонов, Л. М. Непомнящих, С. В. Айдагулова [и др.] // *Бюл. эксп. биологии и медицины.* – 2006. – № 11. – С. 581–584.
- Керимов Р. А. Заболевания пародонта у больных сахарным диабетом и методы их лечения / Р. А. Керимов // *Клин. стоматология.* – 2011. – № 1. – С. 70–71.
- Ялчин Ф. Заболевания пародонта и общее здоровье : существует ли взаимосвязь? / Ф. Ялчин // *Лечащий врач.* – 2013. – № 3. – С. 77–79.
- Зоман Х. А. Сахарный диабет и заболевания пародонта – изучая взаимосвязь / Х. А. Зоман // *Лечащий врач.* – 2014. – № 3. – С. 6–8.
- Улитовский С. Б. Связь воспалительных заболеваний пародонта с сахарным диабетом / С. Б. Улитовский // *Лечащий врач.* – 2012. – № 11. – С. 74–76.
- Perrino M. A. Diabetes and periodontal disease: an example of an oral/systemic relationship / M. A. Perrino // *NY State Dent. J.* – 2007. – Vol. 73, № 5. – P. 38–41.
- Либо Ю. М. Морфологическая характеристика пародонта в норме и при пародонтите на фоне гормональной патологии / Ю. М. Либо // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2008. – № 11. – С. 473–474.
- Скорикова Л. А. Комплексное ортопедическое лечение больных с заболеваниями пародонта / Л. А. Скорикова, Н. В. Лапина // *Кубан. науч. мед. вестник.* – 2011. – № 6. – С. 154–157.
- Marigo L. Diabetes mellitus: biochemical, histological and microbiological aspects in periodontal disease / L. Marigo, R. Cerreto, M. Giuliani [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 15, № 7. – P. 751–758.
- Румянцева Е. В. Стоматологическое здоровье у больных сахарным диабетом 2 типа / Е. В. Румянцева, Я. Л. Наумова, Т. В. Кубрушко // *Успехи соврем. естествознания.* – 2014. – № 6. – С. 58–59.
- Рунге Р. И. Совершенствование организации стоматологической помощи больным сахарным диабетом в крупном городе в современных условиях : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.02.03 «Социальная медицина» / Роберт Иоганович Рунге; Сев.-Зап. гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова. – СПб., 2014. – 22 с.
- Жирнова А. И. Клинические особенности тканей полости рта у пациентов с сахарным диабетом, проходящих ортопедическое стоматологическое лечение протезами из различных конструкционных материалов / А. И. Жирнова, А. С. Щербаков, Ю. В. Червинец // *Соврем. пробл. науки и образования.* – 2015. – № 4. – С. 23–29.
- Димчева Т. И. Сравнительное изучение эффективности стоматологического ортопедического лечения больных диабетом с использованием разных конструкционных материалов и видов протезирования / Т. И. Димчева // *Вісн. стоматології.* – 2012. – № 3. – С. 87–90.
- Лабунец В. А. Розробка наукових основ планування стоматологічної ортопедичної допомоги на сучасному етапі її розвитку : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук : 14.01.22 «Стоматологія»; 14.02.03 «Соціальна медицина» / Василь Аксентійович Лабунец; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. – Київ, 2000. – 36 с.
- Al-Imam H. Oral health-related quality of life and complications after treatment with partial removable dental prosthesis / H. Al-Imam, E. B. Özhatay, A. R. Benetti [et al.] // *J. Oral Rehabil.* – 2016. – Vol. 43, № 1. – P. 23–30.
- Batista M. J. Impact of tooth loss related to number and position on oral health quality of life among adults / M. J. Batista, H. P. Lawrence, L. De Sousa Mda // *Health Qual Life Outcomes.* – 2014. – Vol. 12. – Art. № 165.
- Грохотов И. О. Оптимизация процесса адаптации к съёмным пластиночным протезам лиц пожилого возраста / И. О. Грохотов

- тов, О. В. Орешака // Ин-т стоматологии. – 2014. – № 1. – С. 58–59.
23. Бадалов Р. М. Разработка дифференцированного подхода к профилактике и лечению протезного стоматита у больных сахарным диабетом / Р. М. Бадалов // Одес. мед. журнал. – 2011. – № 1. – С. 36–40.
 24. Файзуллина Д. Б. Состояние тканей пародонта у больных сахарным диабетом / Д. Б. Файзуллина, Г. Г. Мингазов // Мед. вестн. Башкортостана. – 2009. – № 5. – С. 69–74.
 25. Максимів О. О. Морфологічні зміни тканин протезного ложа у хворих на цукровий діабет типу 2 залежно від терапії супроводу і способу протезування / О. О. Максимів, О. Б. Беліков, Н. І. Белікова // Клін. анатомія та оперативна хірургія. – 2015. – № 3. – С. 19–22.
 26. Звигинцев М. А. Стоматологическая реабилитация больных сахарным диабетом : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Михаил Андреевич Звигинцев; НИИ мед. материалов и имплантатов. – Омск, 1998. – 44 с.
 27. Фурцев Т. В. Сравнительная динамика подвижности опорных зубов при протезировании бюгельными протезами у больных сахарным диабетом / Т. В. Фурцев // Ин-т стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 66.
 28. Шевкунова Н. А. Применение метода полимеразной цепной реакции для диагностики пародонтопатогенных микроорганизмов при ортопедическом лечении больных сахарным диабетом 2 типа съёмными акриловыми протезами / Н. А. Шевкунова // Пробл. соврем. науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 172–175.
 29. Шевкунова Н. А. Влияние ортопедического лечения на иммунитет полости рта больных сахарным диабетом 2 типа / Н. А. Шевкунова // Международ. науч.-исследоват. журнал. – 2016. – № 3, ч. 3. – С. 85–87.
 30. Llambés F. Relationship between diabetes and periodontal infection / F. Llambés, S. Arias-Herrera, R. Caffesse // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6, № 7. – P. 927–935.
 31. Кубрушко Т. В. Комплексный подход к ортопедическому лечению больных сахарным диабетом / Т. В. Кубрушко, М. А. Бароян, Я. Л. Наумова // Международ. журн. эксперим. образования, – 2015. – № 5. – С. 34–35.
 32. Жирнова А. И. Микробиоценоз полости рта и показатели иммунитета при ортопедическом стоматологическом лечении больных сахарным диабетом 2-го типа : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Эндокринология», 03.02.03 «Микробиология» / Анастасия Игоревна Жирнова; Твер. гос. мед. ун-т. – Тверь, 2015. – 24 с.
 33. Heilmeier U. Diabetes and bone / U. Heilmeier, J. M. Patsch // Semin. Musculoskelet. Radiol. – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 300–304.
 34. Kanazawa I. Diabetes-related osteoporosis / I. Kanazawa // Nihon Rinsho. – 2015. – Vol. 73, № 10. – P. 1718–1722.
 35. Ортопедическая стоматология : учебник / Н. Г. Аболмасов, Н. Н. Аболмасов, В. А. Бычков, А. Аль-Хаким. – 9-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 510 с.
 36. Возный А. В. Комплексная оценка функционального состояния органов и тканей полости рта у больных сахарным диабетом с дефектами зубных рядов до и после ортопедического лечения : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Александр Викторович Возный; Омск. гос. мед. акад. – Омск, 2003. – 27 с.
 37. Ибрагимов Т. И. Стоматологическая реабилитация больных при нарушениях метаболизма и регионарного кровотока, обусловленных соматическими заболеваниями / Т. И. Ибрагимов // Рос. стоматол. журнал. – 2002. – № 1. – С. 12–14.
 38. Стафеев А. А. Профилактика ошибок и осложнений при стоматологической ортопедической реабилитации больных с соматической патологией несъёмными металлокерамическими протезами : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Андрей Анатольевич Стафеев; Омск. гос. мед. акад. – Омск, 2007. – 46 с.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Беда В.И., Германчук С.М.

Ключевые слова: сахарный диабет, пародонт, кость, ортопедическое лечение.

Проведен анализ подборки научных публикаций зарубежных и отечественных авторов по патологическим изменениям в тканях пародонта у больных сахарным диабетом (СД). Литературное исследование показывает, что пациенты с СД, вследствие наличия большого количества патологических изменений в тканях и органах полости рта, требуют особого подхода к ортопедическому стоматологическому лечению и последующей реабилитации. Современная ортопедическая стоматология переживает активное развитие, что привело к появлению новых методов, материалов в конструировании зубных протезов для замещения дефектов зубного ряда. Создание и применение биосовместимых с тканями человеческого организма зубных протезов, обеспечивающих оптимальное распределение нагрузки на ткани пародонта и индифферентность для СОПР, особенно у пациентов с ослабленным пародонтом, к которым относятся больные СД. Результаты анализа клинических исследований свидетельствуют об отсутствии систематизированного обоснования показаний к замещению дефектов зубных рядов и выбора конструкции зубного протеза у больных с СД, недостаточно глубоко и полно исследовано влияние протезов на ткани пародонта, особенно в отдаленные сроки, что требует дальнейшего исследования и обоснования комплексного подхода к оказанию стоматологической ортопедической помощи больным СД.

Summary

CHANGES IN PERIODONTAL TISSUES IN PATIENTS WITH DIABETES

Bida V. I., Hermanchuk S. M.

Key words: diabetes, periodontium, bone, orthodontic correction.

This paper represents the analysis of publications of national and international authors on pathological changes in periodontal tissues in patients with diabetes mellitus (DM). Our study confirms that patients with diabetes, due to the various extent pathological changes in oral tissues and organs of the mouth require special approach in choosing best orthodontic correction and subsequent rehabilitation. Modern prosthetic dentistry is undergoing active development, leading to implementation of new methods and materials in the construction of dentures to replace missing teeth and severely affected dentition. The development and introduction of dentures biocompatible with the human oral tissues is especially relevant for patients with serious periodontal diseases including patients with diabetes. The dentures and dental appliances should also provide optimal load distribution on periodontal tissue. The analysis of clinical studies has demonstrated the lack of systematic research of indications for replacement of dentition defects and the selection of the appropriate denture design for patients with diabetes. The influence of dentures on periodontal tissues, especially in the long-term period is also little reported, hence there is urgent need in further studying of integrated approach to provide the people dental orthopaedic care to patients with diabetes.

УДК 616-001-089.844:615.916'172.6

Гришко Ю.М.

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА МІСЦЕВІ ТА СИСТЕМНІ ПРОЦЕСИ ВІДНОВЛЕННЯ ОРГАНІЗМУ ПІСЛЯ ДІЇ АГРЕСИВНИХ ФАКТОРІВ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В огляді літератури наводяться сучасні уявлення про важливу роль L-аргініну у механізмах репаративної регенерації, висвітлюють певні стреспротективні, антиоксидантні, антигіпоксичні властивості цієї амінокислоти. Підкреслюється доцільність розробки нових медичних технологій із системним і місцевим застосуванням L-аргініну для попередження негативних наслідків хірургічної травми та прискорення загоєння ран, що має особливе значення для військово-польової хірургії.

Ключові слова: L-аргінін, хірургічна травма, післяопераційний стрес, рановий процес, хірургічний шовний матеріал.

Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941).

В останні роки детально досліджені такі складові патогенезу хірургічної травми:

1) рановий процес з розвитком гемодинамічних, метаболічних та імунних порушень [13,24,39,51,55] та можливим розвитком синдромів системної запальної відповіді (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) [55,60] та компенсаторної протизапальної відповіді (compensatory anti-inflammatory response syndrome; характеризується низьким рівнем прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкінів (ІЛ) -1 β , -12 та інтерферону- γ та помітним підвищенням протизапальних цитокінів – ІЛ-6, -10) [54,60];

2) хірургічний стрес [3,24,48];

3) ноцицептивні механізми та побічна дія анестетиків [4,42,58];

4) операційна крововтрата [15].

У деяких сприйнятливих осіб все це може призводити до розвитку синдрому поліорганної недостатності (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) і смерті [22]. SIRS, сепсис та MODS вносять значний внесок у післяопераційну летальність.

Первинні прояви хірургічної травми пов'язані зі зниженням метаболічних процесів протягом 24 годин після хірургічного втручання [60]. Надалі розвивається катаболічна фаза тривалістю до 2 тижнів, спрямована на досягнення корисного результату елімінації масиву чужорідних тканин. У крові підвищується рівень кортизолу, соматотропного гормону (СТГ), глюкагону, антидіуретичного гормону, пролактину і катехоламінів, пригнічується секреція інсуліну [60].

Посилення секреції стрес-реалізуючих гормонів призводить до перерозподілу субстратів і джерел енергії, мобілізованих нейроендокринною катаболічною системою з депо жирових, м'язових клітин та інших джерел. Під час цієї фази пригнічується синтез білка, активується протеоліз (особливо у м'язах) та ліполіз [63], підвищується рівень амінокислот, необхідних для синтезу білків гострої фази у печінці.

Після катаболічної фази починається анаболічна. Для неї притаманне підвищення активності інсуліну, відновлення втраченої м'язової маси і позитивний азотистий баланс [46,60].

Хірургічна травма закладає основи функціональних розладів, які продовжують діяти і в післяопераційному періоді.

В останні роки показана роль хірургічних шовних матеріалів (ХШМ) у патогенезі ушкоджень, викликаних хірургічною травмою [16]. Якщо раніше ХШМ вважалися виключно пасивними засобами з'єднання тканин і їхня біологічна дія виявлялася поза увагою дослідників, то в наш час ситуація істотно змінилася.

Повідомляється, що новою вимогою до сучасного покоління ХШМ є наявність певних фармакологічних властивостей, спрямованих на профілактику ускладнень, обумовлених операцією, і забезпечення лікувального впливу на основне чи супутнє захворювання [16,59]. Тобто, ХШМ повинні активно брати участь у процесах загоєння хірургічної рани та позитивно впливати на системні процеси в організмі. Видається за можливе за допомогою надання нитці спрямованої фармакологічної активності тією чи іншою мірою попереджати або коригувати те тільки місцеві, але і системні порушення, викликані агресивними чинниками хірургічної травми [29,31,13,53]. Полімерні волокна розглядаються як засоби постачання у locus morbi лікарських засобів [47].

В останні роки повідомляється про вплив L-аргініну на місцеві та системні процеси відновлення організму після дії агресивних факторів хірургічної травми.

Вплив L-аргініну на перебіг ранового процесу. В літературних джерелах підкреслюється здатність L-аргініну поліпшувати плин ранового процесу, механічної травми та синдрому системної запальної відповіді [40, 65, 66]. Так, L-аргінін підсилює проліферацію Т-лімфоцитів, поліпшує функції і морфологічні характеристики ентероцитів, підвищує концентрацію інсуліну та інсуліноподібного фактора росту в плазмі крові, поліпшує азотистий баланс у хворих на злоякісні пухлини, активує процеси мітогенезу лімфоцитів.

Репаративну здатність L-аргініну пояснюють можливістю утворення проліну – важливого компоненту сполучної тканини, з якого, у свою чергу, утворюється гідроксипролін [65].

Доведена здатність L-аргініну стимулювати продукцію СТГ [66], який впливає на активність фібробластів, утворення грануляційної тканини та експресію гену інсуліноподібного фактора росту-1 у вогнищі ранового запалення. Призначення L-аргініну істотно знижує втрати азоту і маси тіла після травми та хірургічного втручання [65]. Призначення L-аргініну (через СТГ-опосередкований механізм) збільшує м'язову масу, зменшує жирові відкладення.

L-аргінін є попередником орнітину. Останній за участю орнітиндекарбоксилази перетворюється у путресцин, на основі якого потім утворюються інші поліаміни – спермідин і спермін, що містяться в клітинах усіх органів і локалізовані переважно у ядрі [56]. Путресцин утворюється також з продукту декарбоксилювання L-аргініну – агматину – під дією агматинази.

Поліаміни розглядаються як універсальні внутрішньоядерні посередники впливу соматомединів, а через них – і СТГ, на процеси проліферації. Вони входять до складу хроматину та беруть участь у реплікації ДНК. Доведено, що концентрація поліамінів значно збільшується у період активної мітотичної активності клітин [56].

Вплив L-аргініну на механізми психоемоційного стресу. Останній також є важливим агресивним фактором оперативного втручання [3]. Психоемоційна напруга, очікування лікувальних та діагностичних маніпуляцій, страх і біль істотно позначаються на тяжкості післяопераційних ускладнень.

Smruga M. et al. [64] при проведенні подвійного сліпого, плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження виявили, що тижневе пероральне введення L-аргініну (2,64 г на добу) та L-лізину (2,64 г на добу) зменшує ознаки стрес-індукованої тривожності та базального рівня кортизолу в слині і хромограніну-A (слинного маркера активності симпат-адреналової системи).

Однією з важливих властивостей L-аргініну є здатність забезпечувати відновлення організму при астенії, яка значно погіршує якість життя хворих. На основі солі аргініну аспартату створений антиастенічний засіб, який субстратно активує клітинний метаболізм, регулює вміст глюкози крові під час м'язового навантаження і зменшує лактат-ацидоз, покращує роботу м'язів, виявляє ноотропну дію, перешкоджає порушенню обміну медіаторних амінокислот під впливом стресу, підвищує фосфорилування ряду білків [1].

Примітно, що L-аргінін є попередником γ-аміномасляної кислоти та NO [66], які є компонентами ендогенної стрес-лімітуючої системи. Повідомляється, що введення L-аргініну виявляє позитивний психотропний ефект, поліпшує настрій, збільшує бадьорість, значно послаблює симптоми депресії, покращує пам'ять, активність і увагу [14].

Введення L-аргініну щирам зі стресорними пошкодженнями шлунка та пептичною виразкою

виявляє протективний ефект на слизову оболонку шлунка, зменшує ступінь катаболізму захисних білків шлункового слизу, пригнічує підвищену активацію ПОЛ, нормалізує протеїназо-інгібіторний потенціал та гемоциркуляцію, що супроводжується істотним послабленням деструктивних змін [62].

За даними Л.В. Скотнікової та В.О. Костенка [29], імплантація в міжм'язовий карман передньої черевної стінки кетгуту, модифікованого L-аргініном, на тлі хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу обмежує на 3-тю добу післяопераційного періоду процес деполімеризації фуко-, сіалоглікопротеїнів та глікозаміногліканів слизової оболонки шлунка, істотно зменшує множинність виразок та виразковий індекс. Це, на думку авторів, підтверджує можливість реалізації системних антистресорних ефектів при застосуванні L-аргініну, іммобілізованого на ХШМ.

Вплив L-аргініну на ноцицептивні механізми. Alves D.P. et al. [38] в експерименті на тваринах виявили, що L-аргінін, введений у дозі 100; 200 або 400 мг у лапу щура) значно протидіє карагінан-індукованій гіперальгезії, збільшує поріг больової чутливості. На підставі отриманих результатів автори роблять висновок, що шлях L-аргінін/NO/цГМФ виконує функцію ендогенного модулятора периферичної запальної гіперальгезії.

Северьянова Л.А. та співавт. [25] дослідили вплив малих доз L-аргініну (від 15 до 450 мг/кг) на ефекторні ланки гуморальної та клітинної імунної відповіді у щурів і активність нейтрофілів у мишей за умов емоційно-больового стресу. Автори встановили здатність цієї амінокислоти посилювати гуморальну імунну відповідь, підвищувати фагоцитарну активність нейтрофілів, пригнічувати розвиток реакцій гіперчутливості сповільненого типу.

Вплив L-аргініну на наслідки масивної крововтрати. В останні роки експериментально доведено позитивний ефект L-аргініну за умов дії ще одного агресивного фактору хірургічної травми – крововтрати. Так, Г.В. Гришина та співавт. [6] виявили, що введення L-аргініну тваринам у стані геморагічного шоку покращує функцію легенів після крововтрати, активує макрофаги, попереджає розвиток уражень слизової оболонки шлунка, покращує кровотік у селезінці. Автори вважають за можливе впливати через L-аргінін/NO-залежний механізм на ендотеліозалежну регуляцію судинного тонуусу, що забезпечує перфузію життєво важливих органів.

Вплив L-аргініну на окиснювальні процеси у тканинах. Процеси вільнорадикального окиснення мають принципове значення у механізмах ранового процесу, больового синдрому, побічної дії анестетиків та операційного стресу, що розвиваються внаслідок оперативного втручання [3,11,12]. Порушення окиснювально-антиоксидантного гомеостазу виявляються на всіх етапах розвитку хірургічної травми у клініці:

доопераційному, під час хірургічного втручання та у післяопераційному періоді.

Ijaz S. et al. [45] в експерименті на щурах лінії Sprague-Dawley виявили здатність L-аргініну при введенні у дозах, що послідовно збільшуються, позитивно впливати на мікроциркуляцію і тканинну оксигенацію у печінці, що, на думку авторів, збільшує її резистентність до ішемічно-реперфузійної травми. Отримані результати, за думкою авторів, є підставою для подальшого застосування L-аргініну з терапевтичною метою при пересадці печінки з помірним стеатозом.

Филимоненко В.П. та співавт. [34] при відтворенні експериментального рабдоміолізу виявили, що введення L-аргініну запобігає накопиченню ТБК-реагуючих продуктів та протеїнових карбонільних похідних і нормалізує супероксиддисмутазну та каталазну активність у серці щурів. Автори вважають, що захисний вплив попереднього введення L-аргініну може бути обумовлений не тільки утворенням NO, але і антиоксидантними та антирадикальними властивостями самої амінокислоти.

Милютин Н.П. та співавт. [21] показали, що L-аргінін в модельних системах гальмує утворення супероксидного аніон-радикала (O_2^-), а також зменшує вміст продуктів ПОЛ *in vitro* і *in vivo* за умов висотної гіпоксії.

Повідомляється, що застосування L-аргініну *in vivo* знижує рівень продукції O_2^- , підвищує накопичення NO при ішемічному / реперфузійному пошкодженні скелетних м'язів [49].

Нещодавно показано системний характер обмеження продукції O_2^- при введенні L-аргініну у складі ХШМ за умов хірургічної травми [27-29]. Автори показали здатність L-аргініну, введенного у складі кетгуту, пригнічувати ПОЛ та активувати компоненти АО системи в крові, слизової оболонки шлунка та печінці щурів.

Більшість ефектів аргініну пов'язують з тим, що він є попередником оксиду азоту. Молекула NO відіграє важливу роль у функціонуванні всіх функціональних систем організму. Здатність NO стимулювати загоєння ран доведена як експериментально, так і клінічно [36, 57].

Молекула NO є однією з найбільш дрібних відомих молекул – біологічних месенджерів. Завдяки хімічній простоті, ефекти NO можуть регулюватися виключно його концентрацією та стабільністю. NO легко проникає крізь мембрани клітин, не потребуючи каналів або рецепторів. Ініційований NO сигнальний період досить короткий, оскільки NO швидко окиснюється з перетворенням у нітриту та нітрату. Ось чому біологічні ефекти NO обмежені місцем його утворення.

Мішенню для NO в більшості випадків є гемова частина розчинної гуанілатциклази. NO каталізує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який і обумовлює більшість фізі-

ологічних ефектів NO. Проте відомі й інші фізіологічні ефекти NO, незалежні від активації гуанілатциклази або навіть NO-синтази (NOS), включаючи посттрансляційну модифікацію білків, ліпідів та інших біомолекул [61].

Однієї з мішеней дії NO є матрична РНК. У цьому зв'язку інтерес має здатність NO та його похідних експресувати ряд найважливіших білків і ферментів, причому як на рівні транскрипції, так і трансляції (стрес-білків, феритину, білків АО захисту, ядерного білка р53, відповідального за попередження пухлинної трансформації клітини, та інших протеїнів) [19,61].

Фізіологічна дія NO варіює від модуляції судинної системи до регуляції імунних процесів (клітинно-опосередкований імунітет, вплив нейтрофільних гранулоцитів на патогенні мікроорганізми тощо) і контролю нейрональних функцій (передача сигналу в нейронах, синаптична пластичність в центральній нервовій системі, осциляторна активність нейрональної мережі, регуляція больової чутливості, нейропротекція) [18]. В органах травлення NO виконує роль нейротрансмітера у неадренергічних-нехолінергічних нейронах, бере участь у регуляції процесів секреції, моторики, транспорту води та електролітів [43].

Роль NO у підтриманні судинного гомеостазу виявляється у регуляції судинного тону, проліферації та апоптозу, а також регуляції окиснювальних процесів.

NO здатний обмежувати негативну дію стресу шляхом прямого зменшення інтенсивності вільнорадикального окиснення (за рахунок підвищення активності антиоксидантних ферментів), нормалізації протеїназно-інгібіторного потенціалу та гемоциркуляції, що визначає послаблення або усунення деструктивних змін [52,62].

Окрім того, для NO притаманні власні антиоксидантні властивості [7,37]. Ця молекула здатна взаємодіяти з алкілпероксильними й алкоксильними радикалами, зв'язувати вільні іони заліза у складі нітрозильних комплексів, що пригнічує реакції вільно-радикального окиснення, які каталізуються редокс-активними іонами заліза, захищає біополімери від окисної модифікації шляхом нітрозилування гему та відновлення оксоферилформ гемопротейдів, активує синтез цитопротекторних білків теплового шоку сімейства HSP-70, які здатні підсилювати відновлення ушкоджених тканин.

У літературі наводяться численні дані про те, що антигіпоксичний і протиішемічний ефекти NO обумовлені функціонуванням саме конститутивних ізоформ NOS, що забезпечують постійну продукцію невеликих концентрацій NO, у той час як негативні наслідки пов'язані з активацією індуцибельної NOS (iNOS), наслідком чого є багаторазове підвищення тканинної концентрації NO та його цитотоксична дія [26,30,43].

Проте ефекти NO є важкопрогнозованими, залежними від дії низки ендогенних та екзоген-

них факторів, залежними від співвідношення активностей різних ізоформ NOS [20].

Скляр О.Я. та співавт. [26] виявили, що при ulcerогенному коліті (введення щурам 4% розчину оцтової кислоти) в слизовій оболонці товстої кишки підвищується активність NOS: активність загальної NOS зростає від $1,09 \pm 0,09$ до $2,68 \pm 0,58$ мкмоль/хв х г ($p < 0,001$), ендотеліальної (eNOS) – на 21%, iNOS – в 6,9 раз. Вміст NO збільшується на 64%. Паралельно в крові знижується концентрація L-аргініну. Автори зазначають, що експериментальний ulcerогенний коліт супроводжується активацією процесів ПОЛ та зміною активності NOS – в основному різко зростає активність iNOS. Активація NOS обумовлює зменшення концентрації L-аргініну у плазмі крові та підвищення вмісту NO в слизовій оболонці товстої кишки. При цьому пригнічення iNOS аміногуанідном, за даними дослідників, активує процеси цитопротекції.

Введення L-аргініну на фоні ulcerогенного коліту призводить до зменшення рівня активності, вмісту нітрит-аніону, підвищення активності аргінази у слизовій оболонці товстої кишки [35]. При цьому суттєво обмежуються структурно-геморагічні ушкодження слизової оболонки товстої кишки: зменшується площа деструктивних змін, гістологічно збільшується площа неушкодженого слизового бар'єра, зменшується інтенсивність інфільтрації слизової оболонки нейтрофілами [26].

На певні конкурентні відносини між eNOS і iNOS звертають увагу і інші дослідники [50]. В експерименті з відтворенням ішемії та реперфузії тканин було виявлено значне збільшення виділення із сечею кінцевих продуктів метаболізму NO – нітритів і нітратів, а введення L-аргініну призводило не до підвищення, а до зниження екскреції нітратів і нітритів із сечею. Автори зробили висновок, що за умов ішемії та реперфузії в клітинах виникає дефіцит L-аргініну, що обумовлює пригнічення активності eNOS зі зниженням продукції NO та компенсаторною гіперактивністю iNOS. Це призводить до значного росту концентрації NO у клітинах, що негативно позначається на їхньому метаболізмі. Додаткове введення L-аргініну підтримує активність eNOS і перешкоджає активації iNOS.

Проте пероральний шлях надходження L-аргініну є недостатньо ефективним у порівнянні з інфузіями, тому що ця високополярна амінокислота погано всмоктується у кишечнику, особливо оперованому. Значна частина L-аргініну легко метаболізується мікрофлорою кишечнику і не надходить у кров'яне русло.

Відома також можливість негативної дії L-аргініну. Клінічні дослідження повідомляють про розвиток за цих умов диспепсичних розладів, спазмів м'язів шлунка та кишечнику, діареї [44]. В експерименті на щурах при внутрішньоочеревинному введенні L-аргініну у дозі понад 3 г/кг маси тварини спостерігається ускладнена вира-

зка шлунка та дванадцятипалої кишки [33] та гострий панкреатит [2,32]. Більш суттєві зміни відбуваються при застосуванні доз 4,5 і 5 г/кг.

В останні роки було доведена можливість прицільного введення L-аргініну у locus morbi у складі ХШМ. Головною перевагою такого шляху введення L-аргініну в організм є можливість створення необхідної концентрації безпосередньо у паравульнарних тканинах і попередження його утилізації у ході пресистемного (мікрофлорою кишечника) та системного метаболізму [16].

Наявність у молекулі L-аргініну електричного заряду дозволила іммобілізувати електричним методом цю сполуку на ХШМ, що містить колаген (кетгут, біофіл, колагенові нитки) [23]. В останні роки НВО «Біополімер» (м. Полтава) розробило технологію введення L-аргініну у структуру синтетичного ХШМ, що розсмоктується, на основі полігліколевої кислоти.

Показано, що введення L-аргініну (системне та у складі полігліколідної хірургічної нитки) обмежує процеси окиснювального стресу, підвищує вміст макроергічних сполук та енергетичний потенціал у паравульнарних тканинах тонкої кишки (після ентеротомії) [9]. Виявлено, що за відсутності додаткового внесення L-аргініну у паравульнарні тканини з функціональною активністю як iNOS, так і нейрональної ізоформи (nNOS), а також аргінази пов'язані процеси деструктивного характеру (підсилення вільнорадикальних реакцій, зниження енергетичного потенціалу, дезорганізація сполучної тканини) в паравульнарних тканинах тонкої кишки на 3 добу після ентеротомії. У той же час, функціонування nNOS та аргінази за умов додаткового надходження у паравульнарні тканини L-аргініну (у складі шовного матеріалу) позитивно впливає на перебіг вільнорадикальних процесів, збільшує енергетичний потенціал та обмежує дезорганізацію сполучної тканини тонкої кишки [9,10].

Автори повідомляють, що застосування у якості шовного матеріалу полігліколідної нитки, модифікованої L-аргініном, прискорює перехід ранового запалення у паравульнарних тканинах тонкої кишки на макрофагально-моноцитарну (на 3 добу після ентеротомії) та фібробластичну стадії (на 3 добу післяопераційного періоду) [8].

В експерименті на білих щурах та собаках показано, що введення L-аргініну у складі ХШМ прискорює процес загоєння паравульнарних тканин в зоні тонкокишкового анастомозу [17], в нирках після нефротомії [5].

Включення L-аргініну до складу кетгуту, імплантованих у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, суттєво впливає на системні зміни вільнорадикальних процесів у організмі щурів, зменшує у ранньому післяопераційному

періоді продукцію O_2^- мітохондріями у клітинах печінки [28], а також НАДФН-оксидазою лейкоцитів крові [27].

Показано, що L-аргінін, введений у складі кет-

гугу, здатний коригувати стрес-індуковане зростання продукції O_2 мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах печінки щурів, активацію ПОЛ у крові, слизовий оболонці шлунка та печінці, зниження антиоксидантного потенціала у тканинах слизової оболонки шлунка та печінки щурів, істотно зменшує множинність виразок шлунка та виразковий індекс [29].

Таким чином, літературні джерела доводять важливу роль L-аргініну у механізмах репаративної регенерації, висвітлюють певні стреспротективні, антиоксидантні, антигіпоксичні властивості цієї амінокислоти. Все це обґрунтовує доцільність розробки нових медичних технологій із системним і місцевим застосуванням L-аргініну для попередження негативних наслідків хірургічної травми та прискорення загоєння ран, що має особливе значення для військово-польової хірургії.

Література

- Алмакаева Л.Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л.Г. Алмакаева, Е.В. Литвинова // Ліки України плюс. – 2011. – №1. – С. 23-26.
- Береговенко І.М. Мікроциркуляторні й патоморфологічні зміни у розвитку експериментального гострого панкреатиту у щурів / І.М. Береговенко, Д.Ю. Зінченко // Дніпровський мед. часопис – 2008. – Т. 1, №1. – С. 16-24.
- Гвак Г.В. Хирургический стресс и естественные стресс-лимитирующие системы у детей : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.37 / Гвак Геннадий Владимирович. – М., 2005. – 158 с.
- Герман К.Б. Вільнорадикальні процеси у патогенезі порушень, зумовлених хірургічною травмою, при різних видах знеболювання : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / К.Б. Герман. – Харків, 2008. – 19 с.
- Гончар С.В. Морфофункціональні особливості регенерації нирок, ушитих нитками, модифікованими L-аргініном, в ранні строки після експериментальної нефротомії / С.В. Гончар // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2009. – №1. – С.157-159.
- Гришина Г.В. Применение продуцента оксида азота L-аргинина при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте / Гришина Г.В., Гербут К.А., Ремизова М.И., Селиванов Е.А. // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2012. – Т. 154, №3. – С. 312-315.
- Гудков Л.Л. Антиоксидантное и прооксидантное действие доноров и метаболитов оксида азота / Л.Л. Гудков, К.Б. Шумаев, Е.И. Каленцова [и др.] // Биофизика. – 2007. – Т.52, №3. – С.503-509.
- Діхтенко Т.Г. Вплив L-аргініну, іммобілізованого на полігліколідні нитці, на патоморфологічні та морфометричні зміни у паравульнарних тканинах оперованої тонкої кишки щурів / Т.Г. Діхтенко, І.І. Старченко, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2013. – Т. 13, №2. – С. 138–141.
- Діхтенко Т.Г. Вплив L-аргініну, іммобілізованого на хірургічному шовному матеріалі, на окиснювальний обмін у паравульнарних тканинах оперованої тонкої кишки (експериментальне дослідження) / Т.Г. Діхтенко, А.А. Левков, В.О. Костенко // Клін. хірургія. – 2013. – №9. – С. 66–69.
- Діхтенко Т.Г. Механізми впливу L-аргініну, іммобілізованого на хірургічному шовному матеріалі, на інтегральні показники дезорганізації сполучної тканини оперованої тонкої кишки щурів / Т.Г. Діхтенко, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2013. – Т. 13, №1. – С. 336–338.
- Звягинцева Т.В. Свободнорадикальные процессы в патогенезе стресса / Т.В. Звягинцева, Е.В. Желнин, К.Б. Герман // Клін. та експерим. патологія. – 2004. – Т. 3, № 2. Ч. 2. – С. 313–315.
- Звягинцева Т.В. Состояние окислительно-антиоксидантных процессов при хирургической травме в эксперименте / Т.В. Звягинцева, К.Б. Герман // Эксперим. і кліні. мед. – 2006. – № 4. – С. 38–41.
- Калайчева И.Б. Оценка уровня интраоперационного стресса как предиктора ранних системных осложнений хирургического вмешательства / И.Б. Калайчева, С.А. Сумин, И.А. Сараев // Курский научн.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". – 2008. – №1. – С. 64-74.
- Каменский А.А. Оксид азота и поведение / А.А. Каменский, К.В. Савельева – М. : Изд-во МГУ, 2002. – 156 с.
- Кораблева Н.П. Возмещение операционной кровопотери в плановой хирургии с использованием кровесберегающих технологий : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.27 / Кораблева Наталья Петровна. – СПб., 2008. – 204 с.
- Костенко В.О. Перспективи створення нових хірургічних шовних матеріалів з біорегуляторною дією / В.О. Костенко, О.В. Лігоненко, Т.Г. Діхтенко, Л.В. Скотнікова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №1. – С. 227-230.
- Левков А.А. Роль NO-синтазы і пероксинітриду у патогенезі розладів окиснювального метаболізму та бар'єрної функції тонкої кишки щурів за умов її гострої непрхідності : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / А. А. Левков. – Харків, 2011. – 20 с.
- Львова О.А. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы // Львова О.А., Орлова А.Е., Гусев В.В. [и др.] // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010. – №4. – С. 20-35.
- Мануйлова Е.А. Роль окиси азота в регуляции экспрессии гистоновых mRNK / Е.А. Мануйлова, К.Т. Турпаев, Е.В. Панкратова // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41, №4. – С. 634-639.
- 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.
- Милотина Н.П., Ананян А.А., Шугалей В.С. Антирадикальный и антиоксидантный эффект аргинина и его влияние на активность перекисного окисления липидов при гипоксии / Милотина Н.П., Ананян А.А., Шугалей В.С. // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1990. – Т. 60, №3. – С.263–265.
- Новак В.Л. Синдром ендогенної інтоксикації, сепсис і поліорганна недостатність: патологіологічні та клінічні аспекти проблеми / В.Л. Новак, О.М. Оборін // Журн. АМН України. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 263–275.
- Пат. 39088 Україна, МПК А61 L17/00. Спосіб одержання резорбтивного біологічно активного шовного матеріалу / Гончар С.В., Проніна О.М., Костенко В.О., Скотнікова Л.В., Левков А.А. ; № u 2008 06857 ; Заявл. 19.05.2008 , Опубл. 10.02.2009 , Бюл. №3.
- Русина Н.А. Эмоциональный стресс хирургических и онкологических пациентов: личностный и ситуационный факторы / Н.А. Русина, А.Т. Барабошин // Росс. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2006. – № 4. – С. 15-24.
- Северьянова Л.А. Иммунотропные эффекты L-аргинина в исходном состоянии и в условиях эмоционально-болевого стресса / Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Долгинцев М.Е. // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". – 2007. – № 2. – С.5-11.
- Скляр О.Я. Роль NOS-синтазной системы та процесів ліпепероксидзації в цитопротекторних механізмах за умов ульцерогенного коліту / О.Я. Скляр, Н.Б. Панасюк, О.Р. Джура // Експерим. та кліні. фізіол. і біохім. – 2009. – № 1. – С. 38-44.
- Скотнікова Л. В. Системна дія нових модифікованих хірургічних ниток на вільнорадикальні процеси в крові щурів за умов хірургічної травми на тлі хронічного психоемоційного стресу / Л.В. Скотнікова, В.О. Костенко // Світ медицини та біології. – 2011. – №2. – С. 39-43.
- Скотнікова Л. В. Системна дія нових модифікованих хірургічних ниток на вільнорадикальні процеси в тканинах печінки щурів за умов хірургічної травми на тлі хронічного психоемоційного стресу / Л.В. Скотнікова, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №2. – С. 79-84.
- Скотнікова Л. В. Стрес-протективна дія мексидолу та L-аргініну, іммобілізованих на хірургічному шовному матеріалі / Л.В. Скотнікова, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №1. – С. 170-176.
- Сорокман Т.В. Роль монооксиду нітрогену в розвитку гастродуоденальної патології / Т.В. Сорокман, Д.Р. Андрійчук, С.В. Сокольник, О.В. Макарова // Буковинськ. мед. вісн. – 2009. – Т. 13, №1. – С. 136-139.
- Спосіб оцінки системної дії біологічно активних хірургічних шовних матеріалів / Костенко В.О., Левков А.А., Соловйова Н.В., Міщенко А.В., Денисенко С.В., Гришко Ю.М. // Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Вип. 4 з проблеми "Нормальна і патологічна фізіологія". №286-2015. – Київ, 2015. – 4 с.
- Степанов Ю.М. L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинининдуцированное поражение поджелудочной железы / Ю.М. Степанов, И.В. Твердохлеб, О.Ю. Сиренко // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3. – С. 63-70.
- Трегуб Т.В. Експериментальна модель ускладненої виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у щурів: нові патофізіологічні механізми та підходи стосовно лікування / Т.В. Трегуб // Бюл. IV читань ім. В.В. Підвисоцького; 26-28 травня 2005 р. – Одеса, 2005. – С.33-34.

34. Филимоненко В.П. Антиоксидантные эффекты L-аргинина в сердце крыс при экспериментальном рабдомиолизе / В.П. Филимоненко, И.В. Никитченко, П.А. Калиман // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 114-121.
35. Фоменко І.С. Зміни активності NO-синтазної системи та аргінази у слизовій оболонці товстої кишки при блокуванні прозапальних ензимів за умов експериментального коліту / І.С. Фоменко, П.О. Склярів, Н.Б. Панасюк [та ін.] // Таврич. мед.-біол. вестн. – 2012. – Т.15, № 3. – Ч. 1. – С. 361-363.
36. Шехтер А.Б. Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами ускоряют заживление кожных ран у животных / А.Б. Шехтер, Т.Г. Руденко, В.А. Сереженков, А.Ф. Ванин // Биофизика. – 2007. – Т.52, №3. – С.539-547.
37. Шумаев К.Б. Антиоксидантные и прооксидантные свойства метаболитов оксида азота / К.Б. Шумаев, С.А. Губкина, А.А. Губкин [и др.] // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии : XIV Международная конференция и дискуссионный научный клуб : мат. конф. Т. 8. – Ялта – Гурзуф, 2006. – С.416-417.
38. Alves D.P. NO/cGMP production is important for the endogenous peripheral control of hyperalgesia during inflammation / D.P. Alves, P.G. da Motta, T.R. Romero [et al.] // Nitric Oxide. – 2013. – V.15, №28. – P. 8-13.
39. Banz V.M. Validation of the estimation of physiologic ability and surgical stress (E-PASS) score in liver surgery / V.M. Banz, P. Studer, D. Inderbitzin, D. Candinas // World J Surg. – 2009. – V.33, №6. – P. 1259-1265.
40. Barbul A. Use of exogenous arginine in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis / A. Barbul, A. Uliyargoli // Crit Care Med. – 2007. – V.35, № 9 Suppl. – P. S564-S567.
41. De Simone S. Development of silver nano-coatings on silk sutures as a novel approach against surgical infections / S. De Simone, A.L. Gallo, F. Paladini [et al.] // Mater Sci: Mater Med. – 2014. – V. 25, №9. – P. 2205-2214.
42. Diatta B. Post surgical pain: pathophysiological and therapeutic approaches / B. Diatta, K.A. Wade, C.A. Soumaré // Dakar Med. – 2007. – V. 52, №3. – P. 153-159.
43. Dijkstra G. Targeting nitric oxide in the gastrointestinal tract / G. Dijkstra, H. van Goor, P.L. Jansen, H. Moshage // Curr Opin Investig Drugs. – 2004. – V.5, №5. – P. 529-536.
44. Grimble G.K. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids / G.K. Grimble // J Nutr. – 2007. – V.137. – P. 1693S-1701S.
45. Ijaz S. The effect of consecutively larger doses of L-arginine on hepatic microcirculation and tissue oxygenation in hepatic steatosis / S. Ijaz, M.C. Winslet, A.M. Seifalian // Microvasc Res. – 2009. – №78. – P. 206-211.
46. Jakob S.M. Perioperative metabolic changes in patients undergoing cardiac surgery / S.M. Jakob, Z. Stanga // Nutrition. – 2010. – V. 26, №4. – P. 349-353.
47. Joshi M. Advances in topical drug delivery system: micro to nanofibrous structures / M. Joshi, B. S. Butola, K. Saha // J Nanosci Nanotech. – 2014. – V.14, №1. – P. 853-867.
48. Kehlet H. Anesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery / H. Kehlet, J.B. Dahl // Lancet. – 2003. – V.362, №9399. – P. 1921-1928.
49. Kim J.H. Arginase inhibition restores NOS coupling and reverses endothelial dysfunction and vascular stiffness in old rats / Kim J.H., Bugaj L.J., Oh Y.J. [et al.] // J Appl Physiol. – 2009. – V.107, №4. – P. 1249-1257.
50. Kosaka H. Induction of LOX-1 and iNOS expressions by ischemia-reperfusion of rat kidney and the opposing effect of L-arginine / Kosaka H., Yoneyama K, Zhang L. [et al.] // FASEB J. – 2003. – V. 17, №6. – P. 636-643.
51. Küçükakin B. Modification of surgical stress response by perioperative melatonin administration / B. Küçükakin // Dan Med Bull. – 2010. – V. 57, №5. – P. 1-18.
52. Kwiecien S. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions / S. Kwiecien, T. Brzozowski, P.C. Konturek, S.J. Konturek // J Phys Pharm. – 2002. – V.53, №4. – P. 761-773.
53. Lee D.H. Anti-inflammatory drug releasing absorbable surgical sutures using poly(lactic-co-glycolic acid) particle carriers / D.H. Lee, T.Y. Kwon, K.H. Kim [et al.] // Polym Bull. – 2014. – V.71, №8. – P. 1933-1946.
54. Marik P.E. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment / Marik P.E., Flemmer M. // Trauma Acute Care Surg. – 2012. – V.73, №4. – P. 801-808.
55. Menger M.D. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? / M.D. Menger, B. Vollmar // Langenbecks Arch Surg. – 2004. – V.389, №6. – P. 475-484.
56. Moinard C. Polyamines: metabolism and implications in human diseases / C. Moinard, L. Cynober, J.P. de Bandt // Clin Nutr. – 2005. – V. 24, №2. – P. 184-197.
57. Naderpour M. Dietary L-arginine and cutaneous wound healing / M. Naderpour, J.S. Rad, E. Ayat [et al.] // Ital J Anat Embryol. – 2008. – V. 113, №3. – P. 135-142.
58. Nau C. Pathophysiology of chronic postoperative pain / C. Nau // Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. – 2010. – Bd.45, №7-8. – S. 480-486.
59. Neligan P.C. Bioactive sutures / P.C. Neligan // Plast Reconstr Surg. – 2006. – V. 118, №7. – P. 1645-1647.
60. Ni Choileain N. Cell response to surgery / N. Ni Choileain, H.P. Redmond // Arch Surg. – 2006. – V.141, №11. – P. 1132-1140.
61. Nitric Oxide, Second Edition: Biology and Pathobiology / Louis J. Ignarro eds. – [2nd ed.]. – N.Y. : Science Press, 2009. – 845 p.
62. Ohta Y. L-arginine protects against stress-induced gastric mucosal lesions by preserving gastric mucus / Y. Ohta, K. Nishida // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2002. – V.29, №1-2. – P.32-38.
63. Singer M. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation / M. Singer, V. De Santis, D. Vitale, W. Jeffcoate // Lancet. – 2004. – V. 364. – P. 545-548.

Реферат

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА МЕСТНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ПРОЦЕССЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОРГАНИЗМА ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ АГРЕССИВНЫХ ФАКТОРОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Гришко Ю.М.

Ключевые слова: L-аргинин, хирургическая травма, послеоперационный стресс, раневой процесс, хирургический шовный материал.

В обзоре литературы приводятся современные представления о важной роли L-аргинина в механизмах репаративной регенерации, освещаются определенные стресспротективные, антиоксидантные, антигипоксические свойства этой аминокислоты. Подчеркивается целесообразность разработки новых медицинских технологий с системным и местным применением L-аргинина для предупреждения негативных последствий хирургической травмы и ускорения заживления ран, что имеет особое значение для военно-полевой хирургии.

Summary

EFFECT OF L-ARGININE ON LOCAL AND SYSTEMIC PROCESSES OF BODY RESTORING AFTER AGGRESSIVE FACTORS OF SURGICAL TRAUMA

Hryshko Yu. M.

Key words: L-arginine, surgical trauma, postoperative stress, traumatic process, surgical suture material.

This review article focuses on the analysis of the modern conceptions on the important role of L-arginine in the mechanisms of reparative regeneration as well as highlights certain stress-protective, antioxidant, anti-hypoxic properties of this amino acid. It has been emphasized that the development of novel medical technologies with systemic and local application of L-arginine to prevent the negative effects of surgical trauma and accelerate wound healing is of great appropriateness, especially in the field of military surgery.

УДК 616.314-77-085.477

Коваленко Г.А.

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ВІДБИТКОВИХ МАТЕРІАЛІВ У КОНТЕКСТІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКУВАННЯ ОРТОПЕДИЧНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ

Харківський національний медичний університет МОЗ України

Оскільки саме відбиткові матеріали є єдиною клінічною групою допоміжних матеріалів, від властивостей та характеристик яких напряму залежить якість виготовлених ортопедичних конструкцій, саме до питань пошуку та вдосконалення їхніх компонентів та варіантів застосування прикута сьогодні увага науковців та лікарів. Сучасна стоматологічна промисловість випускає різноманітні відбиткові матеріали, що значно відрізняються між собою своїм складом і властивостями, мають позитивні та негативні якості, успішно застосовуються у окремих конкретних клінічних ситуаціях. Але необхідно констатувати, що на сьогодні не існує універсального відбиткового матеріалу, що відповідає абсолютно всім клінічним та технологічним вимогам і який міг би бути застосований у всіх клінічних ситуаціях. Необхідно зазначити, що попри велику кількість відбиткових матеріалів, вибір лікаря - ортопеда на користь якогось конкретного матеріалу часто робиться не обґрунтовано, а ситуативно. Проведений нами літературний аналіз свідчить про несистемний характер вибору відбиткових матеріалів та методу отримання відбитку. Успіх ортопедичного лікування беззубих пацієнтів залежить від якості фіксації протезів на щелепах. Надійна фіксація протезів складається не тільки з факторів анатомічної ретенції і проявлення адгезії, а й значною мірою від функціональної присмоктуваності при утворенні клапанної зони. Тому можна твердити, що якість ортопедичного лікування залежить від властивостей відбиткових матеріалів та методів отримання відбитків.

Ключові слова: відбиткові матеріали, функціональні відбитки, беззубі щелепи, ортопедичне лікування, зубні протези.

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 (науковий керівник – д.мед.н. Янішен І.В.) «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань» (№ держ. реєстрації 0116U004975; 2016-2018 р.), зокрема наукової кваліфікаційної роботи автора.

Одним з найактуальніших напрямків розвитку сучасної стоматології є підвищення ефективності ортопедичного лікування.

Велика кількість робіт, присвячених підвищенню якості виготовлення ортопедичних конструкцій, свідчить про постійний неспинний процес вдосконалення матеріалів та методик ортопедичного лікування. Але не менш важливим є контроль за якістю проведення стоматологічного лікування, а також об'єктивне оцінювання його результатів. На важливості надання якісної медичної допомоги у своїх роботах наголошували [1, 2, 3, 4, 5].

В умовах ринкової економіки, за умови активного впровадження інноваційних матеріалів та технологій на перший план виступають питання якості ортопедичної стоматологічної допомоги [6, 7, 8].

Адже помітним є ріст кількості випадків незадоволення пацієнтів результатами проведеного ортопедичного лікування через підвищення вимог до рівня стоматологічних послуг [9, 10, 11].

Разом з тим, рядом авторів відмічається відчутне збільшення кількості ускладнень ортопедичного лікування, що у перспективі здатні призвести до розвитку суттєвих патологічних процесів та знизити загальний рівень якості життя пацієнтів [12, 13].

Так, наприклад, наукові роботи останнього часу демонструють вплив неякісних відбиткових силіконових матеріалів для отримання функціональних відбитків при виготовленні повних знімних пластинкових протезів на клінічні характери-

стики знімних акрилових зубних протезів та на якість життя пацієнтів. Авторами підкреслюється потенційна можливість розвитку таких патологічних станів СОПР, як: червоний плоский лишай, лейкоплакія, хімічний та алергічний стоматити, папіломатоз, дольчаті фіброми, заїди та кандидоз. При цьому відмічається, що головним етіологічним чинником розвитку цих патологічних процесів є хронічне подразнення компонентами знімних конструкцій зубних протезів. Патоморфологічно цей процес характеризується ороговінням слизової оболонки із запаленням у стромі [14, 15].

Саме тому особливої уваги заслуговують роботи, метою яких стало підвищення якості ортопедичного лікування шляхом усунення негативних факторів впливу ортопедичних конструкцій, обумовлених або їх компонентним складом, або недоліками на клініко-лабораторних етапах виготовлення протезів.

Характеристика сучасних відбиткових матеріалів та проблемні питання їх клінічного застосування при лікуванні пацієнтів ортопедичними конструкціями. Розробка та впровадження нових відбиткових матеріалів є важливим фактором розвитку сучасної ортопедичної стоматології. Адже впровадження нових зуботехнічних матеріалів зумовлює підняття загального рівня якості виготовленої конструкції. Загальними вимогами до зуботехнічних матеріалів є: нешкідливість, міцність, стійкість до руйнівної дії ротової рідини, стійкість до агресивного впливу харчових речовин та повітря, здатність до циклічного наванта-

ження та механічної обробки. Подібні механічні сили можуть бути представлені розтягуванням, вигинанням, перекручуванням, температурним чинником.

При цьому протез має бути природного кольору, він не повинен мати неприємного смаку та запаху, також велике значення має доступність та собівартість матеріалу. До групи основних матеріалів належать: пластмаси, порцелянові маси, штучні зуби, метали і сплави.

Допоміжні зуботехнічні матеріали. Виготовлення зубних протезів неможливе без використання допоміжних матеріалів, які не входять до складу остаточної конструкції, але мають неабияке значення для її якості. До таких матеріалів відносяться: відбиткові матеріали, моделювальні матеріали, легкоплавкі сплави, формувальні та вогнетривкі матеріали, флюси і підбілювачі, припої, абразивні матеріали, розділювальні лаки, стоматологічні цементи.

Оскільки саме відбиткові матеріали є єдиною клінічною групою допоміжних матеріалів, від властивостей та характеристик яких напряму залежить якість виготовлених ортопедичних конструкцій, саме до питань пошуку та вдосконалення їхніх компонентів та варіантів застосування прикута сьогодні увага науковців та лікарів.

Відомо, що першим матеріалом, який використовувався для отримання відбитків зубів був бджолиний віск. Наприкінці XVII сторіччя цей матеріал був запропонований Roorman. Велика кількість різноманітних відтискних матеріалів, що з'явилася з того часу у більшій чи меншій мірі відповідають загальним вимогам до стоматологічних відбиткових матеріалів, а саме: давати точний відбиток рельєфу слизової оболонки порожнини рота та зубів; не повинен стискатися чи деформуватися після виведення із порожнини рота; не повинен прилипати до поверхонь ротової порожнини; не повинен розчинятися у слині; розм'якшуватися при температурі, безпечній для тканин ротової порожнини; легко вводиться та виводиться із порожнини рота; мати оптимальний робочий час для забезпечення можливості проведення лікарем необхідних функціональних проб та інших маніпуляцій; не з'єднуватися з гіпсом моделі та відносно легко від неї відокремлюватися; зберігатися при кімнатній температурі тривалий час не деформуючись та не даючи усадки; передбачати повторне застосування після стерилізації; легко піддаватися розфасуванню та дозуванню; бути зручними для збереження; бути доступними та дешевим.

За класифікацією А.І. Дойнікова та В.Д. Синицина [16] відбиткові матеріали розподіляють на наступні групи - за фізичним станом: твердокристалічні, еластичні, термопластичні, полімерізаційні. За хімічною природою: гіпсові, цинкоксидевгенолові, альгінатні, силіконові, тіоколові, епоксидні. На основі ефірів каніфолі: самотверднучі. За галуззю застосування: самотвердіючі

для корекції базису протеза; силіконові та тіоколові – застосовують для зняття відбитків із коронової частини зуба чи альвеолярних відростків; епоксидні та на основі ефірів каніфолі – тільки для зняття відтисків з беззубих щелеп; усі інші для зняття відбитків при всіх клінічних ситуаціях. Гіпс – ще й для одержання моделей щелеп.

Сучасна стоматологічна промисловість випускає різноманітні відбиткові матеріали, що значно відрізняються між собою своїм складом і властивостями, мають позитивні та негативні якості, успішно застосовуються у окремих конкретних клінічних ситуаціях. Але, необхідно констатувати що на сьогодні не існує універсального відбиткового матеріалу, що відповідає абсолютно всім клінічним та технологічним вимогам і який міг би бути застосований у всіх клінічних ситуаціях [17,18].

Еволюційний розвиток стоматологічного матеріалознавства йшов по шляху досягнення максимальної зручності використання тих чи інших матеріалів лікарем та комфортності сприйняття цих матеріалів пацієнтом.

Саме тому, у центрі уваги розробників-науковців опинилися відбиткові матеріали саме еластичної групи, до якої входять альгірати, тіоколи та силікони.

Велика кількість альгінатних матеріалів, що містять у своїй хімічній структурі альгінову кислоту, вже давно посіли чинне місце у повсякденній практиці стоматологів – ортопедів. Основою цих матеріалів є натрієва сіль альгінової кислоти, яка набухає у воді з утворенням колоїдної системи – геля.

З метою підвищення еластичності та жорсткості альгінатів, до їх складу вводять гіпс та наповнювачі (білу сажу, сульфат барію, карбонат натрію і та ін.). Плавність процесу твердіння, достатню для одержання відбитка та моделі надають регулятори (тринатрійфосфат, карбонат натрію).

Тіоколові матеріали є сірковмісними відтискними масами, основу яких складають меркаптани, що здатні вступати в реакцію з оксидами металів з утворенням еластичних сполук.

Основу силіконових відбиткових матеріалів складає лінійний полімер (диметилсилоксан) з активними гідроксильними групами. Каталізатором таких матеріалів є композиція з 3 - 5% олово чи титан органічної речовини. Під дією каталізатора відбувається схрещування лінійного полімеру шляхом конденсації. Інший варіант ефекту змішування лінійного полімеру з ініціатором - це реакція поліпрієднання. За ознакою процесів поліконденсації чи поліпрієднання, силіконові відбиткові матеріали розподілено на дві групи: С – силікони та А – силікони. Відомим і поширеним вітчизняним силіконовим матеріалом є «Сіеласт» (Україна) [19,20].

Необхідно зазначити, що попри велику кількість відбиткових матеріалів, вибір лікаря-ортопеда на користь якогось конкретного мате-

ріалу часто робиться не обґрунтовано, а ситуативно. Проведений нами літературний аналіз свідчить про несистемний характер вибору відбиткових матеріалів та методу отримання відбитку [21,22].

Методи отримання попередніх відбитків. Успіх ортопедичного лікування беззубих пацієнтів залежить від якості фіксації протезів на щелепах. Надійна фіксація протезів складається не тільки з факторів анатомічної ретенції і проявлення адгезії, а й значною мірою від функціональної присмоктуваності при утворенні клапанної зони [23,24].

Для досягнення функціональної присмоктуваності край протеза повинен розташовуватися в перехідній складці так, щоб активно рухливі тканини не скидали протез з щелепи при скороченні м'язових груп. Це можливо тільки в тому випадку, якщо край протеза заповнить цілком перехідну складку і буде обмежений по висоті [25,26,27].

Виконання цих умов досягалося тільки при отриманні функціональних відбитків з використанням індивідуальних ложок. Анатомічні відбитки не задовольняли цим вимогам, так як, розтягуючи м'які тканини, порушували об'ємність перехідної складки [28,29].

Анатомічні відбитки застосовувалися як попередні для отримання моделей, за якими в подальшому готувалися індивідуальні ложки. Для попередніх відбитків досить широко використовувався гіпс, який став застосовуватися в практиці зубного протезування ще з 1840 року (Веллау М., 1928). Поряд з гіпсом для попередніх відбитків використовують різні термопластичні матеріали: віск, маси Керра і Уайта, Стенс, маса Вайнштейна [30,31,32].

Green S. W. (1916), застосовуючи спеціально сконструйовані для цих цілей відбиткові ложки, отримував відбитки розігрітою масою Керра. М. Веллау (1928) описує отримання попереднього відбитка металічними ложками Уайта. У ложці розміщувалася запропонована Уайтом термопластична відбиткова маса шаром приблизно 4 мм. Ложка з масою поринала в гарячу воду, потім вводилася в порожнину рота і протягом декількох хвилин утримувалася щільно притиснутою до щелепи. Б.Р. Ванштейн (1952) попередній відбиток знімав термопластичною масою також власного рецепту №1 або №2 [33].

Ф. Гербст опублікував методику виготовлення протезів з розширеними кордонами. На відміну від раніше виготовлених протезів при повній втраті зубів, межа яких проходила по так званій "нейтральній зоні", методика Гербста передбачала, що ця межа відсувається трохи далі "нейтральної зони". З цією метою відбиток знімався тільки термопластичними матеріалами типу Стенс, так як цими масами межа відбитка неминуче розширювалася. З верхньої щелепи допускалося отримання гіпсового відбитка. Подібного підходу до отримання відбитків дотримувалися й

інші автори [34,35,36].

Поява на початку 40-х років альгінатних відбиткових матеріалів в певній мірі потіснили гіпс і термомаси як відбиткових матеріалів при отриманні попередніх відбитків [37,38].

Поява силіконових матеріалів ініціювало їх використання в якості попередніх відбитків для приготування індивідуальних ложок. Вони застосовувалися найчастіше у випадках ускладнення отримання відбитка з нижньої щелепи при підвищеній саливації [39,40].

Використання для попереднього відбитка гіпсу і термопластичних мас типу маси Вайнштейна виявило певні їх недоліки. Так, при отриманні попереднього відбитка гіпсом густої консистенції неминуче виникає потовщення країв відбитка, деформація перехідної складки, ускладнюючи визначення реальних меж індивідуальної ложки. При отриманні гіпсового відбитка на нижній щелепі при вираженій саливації рельєф протезного ложа спотворюється. Одним з недоліків термопластичної маси Вайнштейна є, перш за все, можливість деформації відбитка при наявності виражених піднутрень в області кісткових виступів і внутрішніх косих ліній. На відбитку нижньої щелепи під час висунення язика вперед для оформлення внутрішнього краю дистальні ділянки маси відгинаються всередину. В подальшому в цих ділянках індивідуальна ложка не прилягає до щелепи [41,42].

Ще одним чинником, що обмежує в даний час отримання гіпсових відбитків і відбитків термопластичними матеріалами типу маси Вайнштейна, є зайва компресія тканин протезного ложа [43].

Досліджуючи компресійний вплив різноманітних відбиткових матеріалів на тканини протезного ложа, ряд авторів виявив високу ступінь (75-79)% компресії слизової оболонки термопластичним матеріалом. Він вважав використання подібних матеріалів необґрунтованим, оскільки індивідуальна ложка, виготовлена за таким зліпком, фіксує деформований стан слизової оболонки, не дозволяє отримати точного рельєфу тканин протезного ложа. Це сприяло більш широкому використанню альгінатних матеріалів. У той же час, як відзначають Е. Schadinbaur, G. Frohner, R. Slavicek, альгінатні відбитки не у всіх випадках дають необхідну точність відображення тканин протезного ложа [44,45].

Рядом авторів, дослідження підтвердили, що при плоскому піднебінні точність альгінатного відбитка вище, ніж при високому, і використання неперфорованої ложки дає значне поліпшення точності відбитка. Крім того, встановлено, що ступінь точності відбитка покращується при використанні підвищеної в'язкості альгінатного матеріалу. Точність попереднього відбитка в чималому ступені залежить від відповідності стандартної відбиткової ложки формою і розмірами щелепи. При підборі стандартної ложки необхідно прагнути перш за все до рівномірного прос-

тору між краєм ложки і щелепними гребенями в губному і щічному відділах. Обов'язковою умовою правильно підбраною ложки є також перекриття верхньощелепних пагорбів, нижньощелепних горбків в ретромоллярній ділянці і внутрішніх косих ліній. При вираженій атрофії або нерівномірній атрофії домогтися подібної відповідності важко. В деякій мірі проблема вирішувалася збільшенням набору стандартних відбиткових ложок. Набори стандартних ложок вітчизняного виробництва чисельністю більш обмежені. Також, було запропоновано проводити індивідуальне дооформлення стандартної ложки термопластичними матеріалами. Для отримання попередніх відбитків, що мають найбільш наближені до реальної форми периферичних меж, було запропоновано проводити функціональні рухи вже в період структурування відбиткової маси. Також, була запропонована методика протезування хворих з повною втратою зубів з використанням індивідуальних ложок з воску. За цією методикою ложки готувалися безпосередньо в порожнині рота, таким чином виключався етап отримання попереднього відбитка. Однак через обставини, що склалися ця методика в запропонованому автором вигляді використовується рідко. У той же час, як вказували деякі автори [46,47,48,49], відбитки, отримані восковою індивідуальною ложкою, можна використовувати як попередні для виготовлення жорсткої ложки в випадках затрудненого підбору стандартної.

Останнім часом зарубіжними фірмами («Jvotray», «Heraeus Kulser», «Voko», «Мегадента» і ін.) запропоновані набори заготовок для виготовлення індивідуальних ложок з світлополімерних матеріалів. Методика їх використання полягає в наступному: на гіпсовій моделі розміщується заготовка світлополімерного матеріалу, надлишки її обрізуються по накресленим кордонам, і модель встановлюється в спеціальний апарат для світлополімерізації. Через кілька хвилин готова ложка обробляється і передається в клініку ортопедичної стоматології. Безумовною перевагою цього методу було скорочення робочого часу для виготовлення індивідуальної ложки, точне беззасадкове прилягання до робочої моделі. До недоліків індивідуальної ложки в період її припасування віднесені, по-перше, її підвищена твердість, пов'язана зі структурною характеристикою світлополімерних матеріалів, а по-друге, при зішліфовуванні країв ложки утворюється значна кількість дрібнодисперсної пилоподібної маси, що утрудняє припасування ложки [50,51].

Таким чином, сучасні погляди про отримання відбитків базуються на уявленнях про необхідність ретельного вивчення клінічної картини, обліку індивідуальних особливостей протезного ложа, підбір відбиткової ложки і при необхідності її індивідуальне дооформлення для отримання найбільш наближених до реальної об'ємності периферичних меж майбутнього протеза. При

отриманні відбитка необхідно враховувати ступінь компресійного впливу відбиткової маси на тканини протезного ложа і використовувати такі матеріали, як альгінатні матеріали, які надають найменший ступінь компресії слизової оболонки, не фіксують деформований стан тканин протезного ложа, що в подальшому забезпечить високу якість лікування ортопедичними конструкціями зубних протезів.

Література

1. Лабунец В.А. Основы научного планирования и организации ортопедической стоматологической помощи на этапе развития / В.А. Лабунец. – Одесса : Институт стоматологии АМН Украины, 2006. – 428 с.
2. Мунтян Л.М. Частота виникнення, поширеність вторинних часткових адентій та профілактика вторинних зубощелепних деформацій у осіб молодого віку / Л.М. Мунтян, А.М. Юр // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 4. – С. 57-58.
3. Макеев В.Ф. Частота дефектів зубів і зубних рядів у підлітків 13-17 років залежно від віку / В.Ф. Макеев, Г.Б. Мартінек // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 4. – С. 34-38.
4. Павленко О.В. Шляхи реформування системи надання стоматологічної допомоги населенню України. Дискусія / О.В. Павленко, О. М. Вахненко // Современная стоматология. – 2013. – № 4. – С. 180-184.
5. Голик В.П. Клініко – технологічні передумови удосконалення лікування із застосуванням тимчасових ортопедичних конструкцій / В.П. Голик, А.В. Ярова, І.В. Янішен // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 2(1). – С. 104-110.
6. Неспрядько В.П. Клиническое обоснование усовершенствованного ортопедического лечения больных с сочетанием полной и частичной потери зубов / В.П. Неспрядько, О.В. Барановський, Д.О. Тихонов // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 2. – С. 319-323.
7. Король Д.М. Стоматология в Украине - инновации и перспективы. Первый съезд стоматологов Украины / Д.М. Король // Dental science and practice. – 2014. – № 4. – С. 40-43.
8. Янішен І.В. Клініко-орієнтовані технології забезпечення якості лікування пацієнтів біогельними протезами / І.В. Янішен // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – № 3(51). – С. 57.
9. Уруков Ю. Н. Комплексное медико-правовое, экспертное и клиническое исследование профессиональных ошибок и неблагоприятных исходов при оказании ортопедической стоматологической помощи : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.14 «Стоматология» / Юрий Николаевич Уруков. – Москва, 2008 – 42 [8] с.
10. Powell R.J. The impact of patient survey feedback in general practice: the influence of practice size / R.J. Powell, H.J. Powell, M.J. Greco // Journal of Management & Marketing in Healthcare. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 202-213.
11. Тучик Е.С. О значении учетной документации в стоматологических учреждениях / Е.С. Тучик, С.И. Гажва, Р.К. Собир // Актуальные аспекты судебной медицины и экспертной практики. – М. – 2008. – № 1. – С. 169-177.
12. Лабунец В.А. Спосіб запобігання ендодонтичним ускладненням при естетичному протезуванні із застосуванням вінірів / В.А. Лабунец, І.П. Ковшар // Досягнення біології та медицини. – 2013. – № 1. – С. 40-43.
13. Коваленко А. Ю. Причины и профилактика осложнений применения несъемных лечебных средств у лиц с частичным отсутствием зубов / А. Ю. Коваленко, Е. С. Ирошникова, Ю. В. Кресникова // Dental Forum. – 2007. – № 4 (24). – С. 22-26.
14. Абакаров С.И. Исследование и сравнительная характеристика текучести и тиксотропности оттисковых материалов / С.И. Абакаров, Д.В. Сорокин, А.О. Гасангусейнов // Институт Стоматологии. – 2009. – № 2(43). – С. 82-85.
15. Ганчо О.В. Мікробна заселеність ротової рідини за умов застосування силіконових відбиткових матеріалів при виготовленні незнімних конструкцій зубних протезів / О.В. Ганчо, П.Л. Ющенко, М.Д. Король // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 6. – С. 78-85.
16. Дойников А.И. Зуботехническое материаловедение / А.И. Дойников, В.Д. Силицын - Москва: Медицина, 2006. – 208 с.
17. Ющенко П.Л. Порівняльна характеристика С-Силіконових і А-силіконових відбиткових матеріалів / П.Л. Ющенко, М.Д. Король, Д.М. Король // Український стоматологічний альманах. – 2013. – № 2. – С. 132-140.
18. Гризодуб Д.В. Оттисковые материалы – классификация, клиническая характеристика, новые разработки / Д.В. Гризодуб // Вісник стоматології. – 2009. – № 3. – С. 72 – 75.
19. Голик В.П. Новый отечественный силиконовый оттисковой материал «Сизласт-К» / В.П. Голик, Г.А. Коваленко, И.В. Янішен

- // Сборник трудов Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Паринские чтения 2012», Минск, 3-4 мая 2012г. / Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2012. – С. 309-311.
20. Пат. № 57187 U, UA, МПК C08L83/04. Силіконовий відбитковий матеріал Сіласт К / Голік В.П., Янішен І.В., Фадеева С.О., Погоріла А.В., Довгопол Ю.І., Черняев С.В.; Харківський національний медичний університет. – 3. № U201010059; заявл. 13.08.2010; опубл. 10.02.2011; 55 Бюл. № 3.
 21. Hyde, T.P. A Randomised Controlled Trial of Complete Denture Impression Materials / T.P. Hyde, H.L. Craddock, J.C. Gray // Journal of Dentistry. – 2014. – № 42 (8). – P. 895-901.
 22. McCord J.F. Does the nature of the definitive impression material influence the outcome of (mandibular) complete dentures? / J.F. McCord, L.M. McNally, P.W. Smith, N.J. Grey // European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry. – 2005. – № 13. – P. 105-108.
 23. Наумов В.В. Сучасні розробки та рекомендації кафедри ортопедичної стоматології ОДМУ до виготовлення повних знімних протезів / В.В. Наумов, Ю.Л. Чулак // Вісн. стоматології. – 2009. – № 3. – С. 129-132.
 24. Каливрадзян Э.С. Функциональное состояние опорных тканей протезного ложа базами съёмных конструкций зубных протезов / Э.С. Каливрадзян, И.П. Рыжова // Совр. ортопед. стоматология. – 2005. – № 3. – С. 63-64.
 25. Неспрядько В.П. Вплив оклюзійної схеми на рухомість повних знімних зубних протезів під час жування / В.П. Неспрядько, В.Ю. Краснов // Соврем. стоматология. – 2009. – № 2. – С. 128-131.
 26. Біда В.І. Вплив рН ротової рідини на адаптацію пацієнтів до різних видів знімних протезів / В.І. Біда, П.О. Гурін, В.І. В'юницький // Соврем. стоматология. – 2012. – № 4. – С. 122-125.
 27. Палійчук І.В. Аналіз використання різних видів ортопедичних конструкцій та їх вплив на слизову оболонку порожнини рота / І.В. Палійчук // Новини стоматології. – 2015. – № 2. – С. 13-16.
 28. Макаров Ю.П. Конструювання знімних пластинчастих протезів з врахуванням анатомо-фізіологічних особливостей порожнини рота у осіб геронтологічного віку : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Ю.П. Макаров; Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. – К., 2006. – 16 с. – укр.
 29. Корж В.І. Клініко-експериментальне обґрунтування вдосконаленої технології виготовлення повних знімних протезів на верхню щелепу : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В.І. Корж; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2011. – 18 с. – укр.
 30. Winkle S. Infants fed formula / S. Winkle, S. Levy, M. Kiritzy [et al.] // Pediatr. Dent. – 2005. – Vol. 17. – P. 305-309.
 31. Хайто Я. Точний відбиток. Зняття відбитка у сучасній стоматологічній клініці [Електронний ресурс] / Я. Хайто, А. Хутски // Новини стоматології. – 2012. – № 4. – С. 53-55. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns_2012_4_12.
 32. Мартиненко І.М. Хронометричні дослідження клінічного етапу отримання функціонального відбитку при виготовленні повних знімних протезів / І.М. Мартиненко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 2. – С. 242-247.
 33. Olsson S. Agar impression materials, dimensional stability and surface detail sharpness following treatment with disinfectant solution / S. Olsson, B. Bergman, M. Bergman // Swed. Dent. J. – 2007. – Vol. 11, № 4. – P. 169-177.
 34. Look J. Preliminary results from disinfection of irreversible hydrocolloid impression / J. Look, D. Clay, Kecong, H. Messer // J. Prosthet. Dent. – 2007. – Vol. 63, № 6. – P. 701-707.
 35. Berg R.D. Bacterial translocation / R.D. Berg, H.E. Blum, J.C. Bode [et al.]: Proceeding of the Falk Symposium 100. – Kluwer Academic Publishers, 2008. – P. 47-50.
 36. Писаренко О.А. Вплив характеристик гідрофільності відбиткового матеріалу на якість реставрації виконаної за терапевтичними шаблонами / О.А. Писаренко, Д.Р. Шиленко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2014. – № 2 (46). – С. 99-101.
 37. Ющенко П.Л. Проблеми застосування альгінатних і силіконових відбиткових матеріалів у ортопедичній стоматології / П.Л. Ющенко, О.Д. Оджубейська, М.Д. Король // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 2 (2). – С. 126-127.
 38. Філатов І.В. Порівняльна оцінка фізико-механічних властивостей альгінатного відбиткового матеріалу з бактерицидними властивостями / І.В. Філатов // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – № 2. – С. 221-224.
 39. Ющенко П.Л. Порівняльна характеристика С-Силіконових і А-силіконових відбиткових матеріалів / П.Л. Ющенко, М.Д. Король, Д.М. Король // Український стоматологічний альманах. – 2013. – № 2. – С. 132-140.
 40. Мартиненко І.М. Хронометричні дослідження клінічного етапу отримання функціонального відбитку при виготовленні повних знімних протезів / І.М. Мартиненко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 2. – С. 242-245.
 41. Доля А.В. Об'ємне моделювання меж ложки-базису термопластичним відбитковим матеріалом «Ортокор-СТ» при виготовленні повних знімних пластинчастих протезів : дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Доля Анна Вікторівна. – Харківський нац. мед. ун-т. – Харків, 2010. – 170 с.
 42. Брехлічук П.П. Відбитки в ортопедичній стоматології, їх характеристики та способи дезінфекції / П.П. Брехлічук // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, Київ: Українська академія наук, УМКА. – 2012. – № 4. – С. 9-13.
 43. Галонский В.Г. Реакция слизистой оболочки опорных тканей протезного ложа на воздействие съёмных зубных протезов / В.Г. Галонский, А.А. Радкевич // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2009. – № 2. – С.18-22.
 44. Rubel B.S. Impression materials: A comparative review of impression materials mostly used in restorative dentistry / B.S. Rubel // Dent Clin North Am. – 2007. – № 51. – P. 629-642.
 45. Lynch C.D. Quality of written prescriptions and master impressions for fixed and removable prosthodontics: a comparative study / C.D. Lynch, P.F. Allen // Br Dent J. – 2005. – № 198. – P. 17-20.
 46. Fenske C. Influence of different impression materialson the reliability of dimensional reproduction of model preparations / C. Fenske, M.R. Sadat-Khonsary, E. Dade, H.D. Jude // Jahrestagung Der DGZPW, Leipzig 19-21. March. – 2008. – P. 10.
 47. Tan K.M. Modified fluid wax impression for a severely resorbed edentulous mandibular ridge / Tan K.M., M.T. Sinkger, R. Masri, C.F. Driscoll // J. Prosthet. Dent. – 2009. – № 4 (101). – P. 279-282.
 48. Polido W. Digital impressions and handling of digital models: the future of Dentistry / W. Polido // Dental Press J. Orthod. – 2010. – № 5. – P. 72-75.
 49. Коннов В.В. Качественный функциональный оттиск – основная составляющая эффективного ортопедического лечения пациентов с полным отсутствием зубов / В.В. Коннов, Д.Х. Разаков, М.И. Кленкова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 1729-1731.
 50. Nandini V. Alginate impressions: A practical perspective / V. Nandini, K.Venkatesh // J. Conserv. Dent. – 2008. – Vol. 11. – P. 37-41.
 51. Dhananjay S. G. Two-step impression for atrophic mandibular ridge / S. G. Dhananjay, Y.K. Ashwini, S.A. Gangadhar, S.B. Lagdive // Gerodontology. – 2012. – № 2 (29). – P. 1195-1197.

Резюме

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОТТИСКНЫХ МАТЕРИАЛОВ В КОНТЕКСТЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ

Коваленко Г. А.

Ключевые слова: оттисковые материалы, функциональные оттиски, беззубые челюсти, ортопедическое лечение, зубные протезы.

Разработка и внедрение новых оттисковых материалов является важным фактором развития современной ортопедической стоматологии. Ведь внедрение новых зуботехнических материалов поднимает общий уровень качества изготовленной конструкции. Общими требованиями к зуботехническим материалам являются: безвредность, прочность, устойчивость к разрушительному действию ротовой жидкости, устойчивость к агрессивному воздействию пищевых веществ и воздуха, способность к циклической нагрузке и механической обработке. Подобные механические силы могут быть представлены растяжением, изгибанием, искажением, температурным фактором. При этом протез должен быть естественного цвета, он не должен иметь неприятный вкус и запах, также большое значение имеет доступность и себестоимость материала. Изготовление зубных протезов невозможно без использования вспомогательных материалов, которые не входят в состав окончательной конструкции, но имеют большое значение для ее качества. К таким материалам относятся оттисковые, моделирующие

щие материалы, легкоплавкие сплавы, формовочные и огнеупорные материалы, флюсы и отбеливатели, припои, абразивные материалы, разделительные лаки, стоматологические цементы. Поскольку именно оттисковые материалы являются единственной клинической группой вспомогательных материалов от свойств и характеристик которых напрямую зависит качество изготовленных ортопедических конструкций, именно к вопросам поиска и совершенствования их компонентов и вариантов применения приковано сегодня внимание ученых и врачей. Современная стоматологическая промышленность выпускает различные оттисковые материалы, значительно отличающиеся между собой своим составом и свойствами, имеют положительные и отрицательные качества, успешно применяются в отдельных конкретных клинических ситуациях. Но необходимо констатировать, что на сегодняшний день не существует универсального оттискового материала, который отвечает абсолютно всем клиническим и технологическим требованиям и который мог бы быть применен во всех клинических ситуациях. Необходимо отметить, что несмотря на большое количество оттисковых материалов, выбор врача-ортопеда в пользу какого-то конкретного материала часто делается не обоснованно, а ситуативно. Проведенный нами литературный анализ свидетельствует о несистемном характере выбора оттисковых материалов и метода получения оттиска. Успех ортопедического лечения беззубых пациентов зависит от качества фиксации протезов на челюстях. Надежная фиксация протезов состоит не только из факторов анатомической ретенции и проявления адгезии, но и во многом от функциональной присасываемости при образовании клапанной зоны. Поэтому можно утверждать, что качество ортопедического лечения зависит от свойств оттисковых материалов и методов получения оттисков.

Summary

CLINICAL ASPECTS OF APPLYING DENTAL IMPRESSION MATERIALS IN PROVIDING GOOD OUTCOMES WITH ORTHOPAEDIC APPLIANCES CORRECTION

Kovalenko G.A.

Key words: impression materials, functional impressions, edentulous jaw, orthopaedic treatment, dentures.

Development and implementation of a new impression material is an important factor in the development of modern orthopaedic dentistry. The introduction of new impression and restorative materials raises the quality of manufactured dental appliances. General requirements for materials used in dentistry are: safety, durability, resistance to the destructive action of the oral fluid, resistance to aggressive influence of nutrients and air, the ability to cyclic loading and other mechanical factors. Mechanical impacts can be tensile, bending, distortion, temperature factors. The denture must match the natural colour of the teeth, it should not have an unpleasant taste and smell, the availability and cost of restorative materials. Making dentures is impossible without the use of auxiliary materials, which are not parts of the final design of the denture, but contribute to its final quality. Such materials are impression materials, low-melting alloys, moulding and refractory materials, fluxes and bleaches, abrasive materials, separating lacquers, dental cements. The quality of the manufactured prosthetic directly depends on the properties and characteristics of impression materials so now the attention of dental specialists is focused on the improvement of their components and optimal ways of their application. Modern dental industry produces a variety of impression materials that differ significantly in their compositions and properties. They have their advantages and disadvantages; they are used successfully in specific clinical situations. But, it should be noted that to date there is no universal impression material which meets all the clinical and technological requirements and which could be applied in all clinical situations. It should be noted that despite the large amount of impression material at the market, the choice of orthopaedist in favour of a particular material sometimes is far from being well-grounded. The analysis of the literature proves the non-systemic nature of the choice of impression material and method of taking impression. The success of orthopaedic treatment of edentulous patients depends on the quality of fixation of the dentures on jaws. Reliable fixation of dentures depends not only on the anatomical factors of retention, and adhesion, but also it depends on functional suction in the formation of the valve area. Therefore, we can suggest the quality of orthopaedic treatment depends on properties of the impression materials and methods of taking impressions.

УДК 618.2-055.25

Кузнєцов В.Г.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ГІПОГАЛАКТІЇ У ПОРОДІЛЬ

Перший Київський медичний коледж

В аналітичному огляді клінічних досліджень розкривається проблема розладів лактаційної функції у породіль. Описані основні патофізіологічні чинники гіпогалактії, механізми безпосереднього та опосередкованого впливу на рівень лактації, їх синергії, методи профілактики і корекції порушеної лактаційної функції.

Ключові слова: молочна залоза, гіпогалактія.

Недостатність лактаційної функції молочної залози є одним з найбільш частих порушень у породіль, які мають місце майже у третини жінок. В клініці первинна гіпогалактія зустрічається не більше ніж у 3-8% жінок, а всі інші випадки є наслідком гормональної дисфункції, що виникли у жінки під час вагітності і мають низку патогенетичних чинників [1].

Згідно МКБ-10 порушення лактаційної функції класифікують на первинну агалактію (O92.2), гіпогалактію (O92.3), факультативну, вторинну агалактію (O92.5) і галакторею (O92.6) [2]. Залежно від дефіциту молока щодо добової потреби дитини виділяють 4 ступеня гіпогалактії:

I – дефіцит молока не більше 25%;

II – дефіцит молока на 26-50%;

III – дефіцит молока на 51-75%;

IV – дефіцит молока більш ніж на 75% [3].

За статистичними даними страждають від недостатності лактації близько 25-80% серед породіль [4,5]. В структурі захворюваності гіпогалактія I ступеня зустрічається у 33,6% породіль, II ступеня – у 16,4% жінок, III ступеня і агалактія – у 37,3% [6]. При цьому в перші 2-4 дні після пологів у молодих жінок, які вперше народжують гіпогалактію слід відрізнити від тимчасової недостатньої секреції молока, оскільки при правильному режимі і догляді за молочними залозами лактація швидко відновлюється до фізіологічної норми [7]. Іншою проблемою є так звана «лакtaційна криза», яка виникає із ростом дитини і зумовлена невідповідністю рівня лактації із набором ваги дитини. Як і у випадку післяродової гіпогалактії «лакtaційні кризи» пов'язана з гормональними змінами і спостерігаються, як правило, в перші 3 місяці лактації. У всіх інших випадках недостатність лактаційної функції обумовлена патологією з боку соматичного і репродуктивного здоров'я жінок, стресових чинників, високим рівнем тривожності і невротичних проявів [8].

Частою причиною гіпогалактії є пізній початок (через 3-12 годин і більше після пологів) годування новонародженого [9], екстрагенітальна патологія і обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез і ускладненнями, що виникли під час вагітності, пологів і у післяпологовому періоді, а також зі зниженням рівня фізичного і психічного здоров'я матері [10]. Іншою причиною є гестози, що підвищують вірогідність гіпогалактії на 23,7% [11].

До групи з високим ризиком гіпогалактії вхо-

дять жінки зі слабкістю родової діяльності, які отримували стимуляцію під час пологів (вітамінно-гормональну терапію, окситоцин, естрогени, простагландини) [12]. Після фармакологічної стимуляції пологів в перші дні після пологів відмічають дефіцит лактації [13]. Гіпогалактія також може виникнути у відповідь на стресові обриви дитячо-материнського емоційного зв'язку, в основі яких порушення окситоцинового рефлексу лактації.

Питома вага жінок із нормальною лактацією статистично значимо вище серед породіль після пологів без ускладнень в порівнянні з жінками, у яких пологи ускладнилися аномалією родової діяльності, гестозом різного ступеня тяжкості, гіпоксією плода, кровотечами в послідовно і ранньому післяпологовому періоді, оперативними втручаннями [13]. Все це вказує на те, що молочні залози дуже чутливі до впливу зовнішніх і внутрішніх чинників, а стан соматичного і репродуктивного здоров'я жінок має практичне значення для прогнозування лактації.

За даними клінічних спостережень, 68,2% жінок з гіпогалактією мали в анамнезі соматичні захворювання (хронічний тонзиліт, патологію серцево-судинної системи, нирок, анемію, ювенільні маткові кровотечі, алергічні захворювання, ендокринну патологію) [15]. У 26,6% жінок реєструють захворювання серцево-судинної системи [16], а частота виникнення гестозу у жінок з артеріальною гіпертензією в анамнезі складає від 5% до 89% і відрізняється між дослідженнями різних авторів. Виділено чотири основні гіпертензивні розлади під час вагітності: хронічна гіпертонія, гестаційна гіпертензія, прееклампсія та хронічна гіпертонія з прееклампсією [17]. Встановлено кореляцію гіпотонії з гестозами, прееклампсією і еклампсією, прогресуючою плацентарною недостатністю [18]. У жінок з гіпотонією частота гіпогалактії становить 63-75%. Відзначається погіршення якісного складу молока, що проявляються у вигляді зниження загальної енергетичної ємності молока, його калорійності за рахунок зменшення вмісту основних нутрієнтів (білків, жирів і вуглеводів) [15]. В загальній структурі гіпогалактії у жінок з судинними розладами прееклампсія є одним з найбільш частих розладів, що впливає на вагітність, зі значним ризиком для здоров'я матері і плоду, при цьому абсолютно не встановленим залишилася їх роль у виникненні порушень лактаційної функції [19].

У жінок з залізодефіцитною анемією (ЗДА) та

патологіє щитовидної залози також виявлено порушення лактаційної функції: нормальна кількість секрету молочних залоз відзначено тільки у 11,3% породіль, в той час як при гіпотиреозі – у 23,4%, при ЗДА – у 30%, у здорових породіль – 78%. У породіль з гіпотиреозом в поєднанні з ЗДА відзначені висока частота гіпогалактії II і III ступенів [8].

Гіпогалактія може бути обумовлена морфологічною або функціональною неповноцінністю молочних залоз. Найбільшого розвитку молочні залози досягають на момент пологів, а секреція молока визначаються складним механізмом нейрогормональної регуляції (пролактин, окситоцин, вазопресин). Повний цикл лактації включає ряд взаємозв'язаних процесів: мамогенез – розвиток молочної залози, лактогенез – ініціація секреції молока після пологів, лактопоез – розвиток і підтримка секреції молока [20]. Ріст, розвиток молочної залози і лактація перебуває під контролем нейрогормонів, а саме пролактину і окситоцину. Останній, через здатність стимулювати міометрій, почали використовувати в якості медикаментозного методу стимуляції пологів. Проте, як показав багаторічний досвід, відмічається різна чутливість організму жінок під час пологів до окситоцину, що безпосередньо визначається фізіологією появи окситоцинових рецепторів. На початку пологів концентрація окситоцинових рецепторів буває істотно вище, ніж у жінок без родової діяльності. В ранні терміни вагітності виявлено високу концентрацію окситоцину в плазмі крові, яка не приводить до підвищення активності міометрія. Це пояснюється низьким рівнем окситоцинових рецепторів в міометрії в ці терміни. Суттєве підвищення їх кількості в міометрії може призводити до активації матки без зміни рівня окситоцину в плазмі крові. На час розкриття шийки матки на 7 см і більше, а також і при відсутності ефекту від медикаментозної стимуляції пологів, виявлено низьку концентрацію окситоцинових рецепторів. Концентрація окситоцинових рецепторів залишається низькою протягом всієї вагітності і раптово підвищується за кілька годин до пологів і тримається на максимальному рівні під час пологів і через 1-2 дні після пологів знижується до передпологового рівня. У експериментальних дослідженнях, що проводились на гіпертензивних щурів, встановлено зменшений рівень експресії вазопресину і окситоцину і відповідно менший рівень лактації у щурів після народження. Біохімічний склад молока також виявився збіднений порівняно із нормотензивними тваринами [21]. При цьому екзогенне введення окситоцину дозволяє зменшити рівень артеріального тиску, проте вплив гормону на лактаційну функцію за таких умов залишається невстановленим.

Нажаль, існуючі медикаментозні засоби профілактики та корекції гіпогалактії мають ряд побічних реакцій і протипоказань до застосування, що істотно знижує їх можливість застосування у

породіль [22]. Більшість немедикаментозних методів корекції лактаційної функції застосовуються після встановлення діагнозу гіпогалактії, коли дефіцит молока і недостатність лактаційної функції стають гострою проблемою у вигодовуванні дитини [23]. Тобто профілактичні і терапевтичні заходи щодо покращення лактації недостатньо ефективні, і головне – патогенетичні причини гіпогалактії в кожному випадку як правило залишаються невстановленими і не до кінця вивченими.

Єдиним напрямком поліпшення лактації у породіль є проведення заходів, спрямованих на раціоналізацію харчування. Дієтотерапія є головним напрямком у підтриманні здоров'я породіль та профілактики недостатності лактації, корекції біохімічного складу молока. Раціональна профілактика спрямована на проведення курсів метаболічної терапії (антиоксиданти, цитопротектори, антагоністи дофаміну, адаптогени, імуномодулятори), профілактику і лікування залізодефіцитної анемії, фетоплацентарної недостатності [24].

Таким чином, узагальнюючи вищеописані клінічні спостереження, слід відмітити, що поява недостатності лактаційної функції у породіль пов'язана з гормональними і соматичними чинниками, синергією цих чинників. Дослідження патогенетичних чинників гіпогалактії, розробки ефективних методів профілактики і корекції порушеної лактаційної функції у породіль з супутніми патологічними станами мають важливе практичне значення.

Література

1. Лук'яненко М. В. Прогнозування та профілактика гіпогалактії у жінок з пізнім прикладанням новонародженого до грудей : автореф. дис. на здобуття наук ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / М. В. Лук'яненко. – Київ, 2004. – 17 с.
2. Шишак О.І. Ідентифікаційні розлади в діаді як чинник етіопатогенезу вторинної гіпогалактії / О.І. Шишак // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – Вип.3. – С. 63-66.
3. Борис О.М. Современный подход к лечению вторичной гипогалактии в амбулаторной практике / О.М. Борис, Л.М. Онищик, Г.В. Сотниченко, И. А. Гак // Научный журнал МОЗ Украины. – 2014. – № 1 (5). – С. 93-99.
4. Литвинова Е.В. Оптимизирующее влияние лазеротерапии на раневой процесс и реактивность организма родильниц с гестозом / Е.В. Литвинова / Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12, № 1. – С. 57-61.
5. Яхьева М.Р. Особенности лактации у родильниц Чеченской Республики и пути ее оптимизации : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Яхьева М.Р. – Москва, 2010. – 165 с.
6. Есартія М.А. Прогнозирование, профилактика и лечение ранних нарушений лактации : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 «Акушерство та гінекологія» / М.А. Есартія. – Самара, 2007. – 28 с.
7. Яковлева Л.В. Оценка физического развития детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания / Л.В. Яковлева, А.А. Латыпова, В.Р. Башаров, Л.Р. Нургаалиева / Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. Электронный ресурс: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13522>.
8. Омарова М.Ш. Лактационная функция у женщин при сочетании гипотиреоза и железодефицитной анемии : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 «Акушерство та гінекологія» / Омарова М.Ш. – Ростов-на-Дону, 2008. – 180 с.
9. Трусова О.Ю. Причины и факторы риска перевода детей на искусственное вскармливание : программа поддержки естественного вскармливания : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.09 «Педіатрія» / Трусова О.Ю. – 2007. – 261 с.

10. Sergienko S.N. The pathogenetic role of the immune and microcirculatory disorders in chronic diseases of the hepatobiliary system in women of child-bearing age living in the industrial region of the Donets Basin / S.N. Sergienko // *Lik Sprava*. – 1997. – 6. – P. 45-48.
11. Марков А. Г. Содержание простагландина P2-альфа и пролактина в плазме крови и молоке у женщин в период лактогенеза / А. Г. Марков, Е. Н. Парийская, М.А. Кучеренко // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – № 2. – С.33-35.
12. Odent M.R. Synthetic oxytocin and breastfeeding: reasons for testing and hypothesis / M.R. Odent // *Med Hypotheses*. – 2013. – Vol. 81(5). – P. 889-891.
13. Герасимович Г. И. Функция лактации и грудное вскармливание / Г. И. Герасимович // *Здравоохранение*. – 2003. – № 11. – С. 26–33.
14. Нелюбова А.Б. Гипогалактия. Диагностика, профилактика и лечение : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / А. Б. Нелюбова. - Омск, 2010. - 22 с.
15. Гарунов Э.Г. Влияние артериальной гипотонии на лактационную функцию : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 «Акушерство та гінекологія» / Гарунов Э.Г. - Волгоград, 2006.
16. Бакун О.В. Гипогалактия як прояв ускладнень післяпологового періоду / О.В. Бакун, В.Г. Купчанко, А.М. Бербець, О.А. Андрієць // *Електронний ресурс*: <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/1649>.
17. Countouris M.E. Effects of lactation on postpartum blood pressure among women with gestational hypertension and preeclampsia / M.E. Countouris, E.B. Schwarz, B.C. Rossiter [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. - pii: S0002-9378(16)00388-4.
18. Гутикова Л. В. Гормональная регуляция лактации у родильниц, перенесших гестоз / Л. В. Гутикова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета: ежеквартальный научно-практический журнал*. - 2010. - №1. - С. 68-69
19. Marik P.E. Hypertensive disorders of pregnancy / P.E. Marik // *Postgrad Med.* – 2009. – Vol. 121(2). – P. 69-76.
20. Ольшевский В. С. Нейроэндокринная регуляция лактационной функции / В.С. Ольшевский // *Питання експериментальної та клінічної медицини : зб. наук. статей - 2012. - Вип. 16, т. 2. - С. 176-183.*
21. Wlodek M.E. Impaired mammary function and parathyroid hormone-related protein during lactation in growth-restricted spontaneously hypertensive rats / M.E. Wlodek, K.T. Westcott, A. Serruto [et al.] // *J Endocrinol.* - 2003. – Vol. 178(2). – P. 233-245.
22. Mangesi L. Treatments for breast engorgement during lactation / L. Mangesi, I. Zakarija-Grkovic // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 28(6). - CD006946.
23. Амирханова М.И. Нарушение лактационной функции у многорожавших женщин с гестозом : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / М.И. Амирханова - Ростов-на-Дону, 2002. - 147 с.
24. Абдуллаева М.З. Особенности гестации и лактации у юных первородящих : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / М.З. Абдуллаева. - Ростов-на-Дону, 2007. - 25

Реферат

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОГАЛАКТИИ У РОЖЕНИЦ

Кузнецов В.Г.

Ключевые слова: молочная железа, гипогалактия.

В аналитическом обзоре научных клинических исследований раскрывается проблема расстройств лактационной функции у рожениц. Описаны основные патофизиологические факторы гипогалактии, механизмы непосредственного и косвенного влияния на уровень лактации, их синергии, методы профилактики и коррекции нарушенной лактационной функции.

Summary

CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF HYPOGALACTIA IN POST-PARTURIENT WOMEN

Kuznetsov V.G.

Key words: breast, mammary glands, hypogalactia.

This article presents the analytical review of clinical studies related to the problems of galactosis in post-parturient women. The basic pathophysiological factors of hypogalactia, mechanisms of direct and indirect effects on the level of lactation, their synergy, and methods of prevention and correction of lactation dysfunction were described.

УДК 577.128: [611.018+616-018]

Москаленко Р.А.

БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЯ У ТКАНИНАХ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ

Медичний інститут СумДУ, м. Суми

Біомінералізація є процесом формування мінералів живими організмами за умов утворення і росту біомінералів з пересиченого водного розчину за участі органічної матриці, яка має клітинне походження. За останні десятиліття значно підвищився інтерес до вивчення патологічної біомінералізації (ПБМ) людини у зв'язку із зростанням захворюваності на патологію, пов'язану з цим явищем. Поєднання ПБМ з основною серцево-судинною патологією – атеросклерозом, який займає лідируючу позицію за смертністю людей і є «хворобою цивілізації», захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ), нирок, жовчного міхура, простати, слинної залози обумовлює необхідність розробки нових методів профілактики, діагностики і лікування зазначених хвороб. Метою роботи стало проведення аналізу і узагальнення даних наукової джерел для встановлення ролі біомінералізації у тканинах людського організму. Формування біомінералів піддавалося змінам разом з плином еволюційного процесу. Звичайно, як і будь-яка корисна компенсаційно-приспосувальна реакція, біомінералізація має і своє патологічне відображення: багато захворювань ускладнюються її надлишковими або нечасними проявами. Вивчення ролі процесів біомінералізації за умов фізіологічної норми та патології дозволить зрозуміти та визначити лікувальну стратегію. Тільки після цього необхідно розробляти способи попередження або блокування утворення біомінералів у людському організмі. Це пояснюється тим, що в багатьох випадках розвиток біомінералів є захисною реакцією організму на ушкодження патогенними факторами, тому пригнічення біомінералізації у деяких випадках (макрокальцифікація при ускладненому атеросклерозі, псамомні тільця та стромальна кальцифікація папілярного раку ЩЗ, остеобластичні кісткові метастази) може нанести організму додаткової шкоди. У більшості випадків розвиток патологічної біомінералізації наносить організму значної шкоди, суттєво знижує якість та тривалість життя пацієнтів, тому потребує розробки способів попередження і блокування її розвитку.

Ключові слова: фізіологічна біомінералізація, патологічна біомінералізація, гідроксиапатит, кальцит, органо-мінеральні агрегати.

Робота виконана за підтримки науково-дослідної теми «Дослідження змін у кістках при переломах за умов використання наноматеріалів для метал-остеосинтезу з урахуванням функцій м'язового апарату» (№ державної реєстрації 0116U006815), та держбюджетної теми «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу» (№ державної реєстрації 62.20.02-01.15/17.3Ф).

Вступ

Біомінералізація є процесом формування мінералів живими організмами за умов утворення і росту біомінералів з пересиченого водного розчину за участі органічної матриці, яка має клітинне походження [28]. Біомінералізації як процесу вже більше одного мільярда років: формування перших біомінералів почалося в докембрії і триває до нашого часу, супроводжуючи еволюційний розвиток живих організмів [3]. В живих організмах біомінералізація розвивається за трьома типами: кремнієвим, карбонатним та фосфатним; на сьогодні відомо про існування близько 80 біомінералів [35].

За останні десятиліття значно підвищився інтерес до вивчення патологічної біомінералізації людини у зв'язку із зростанням захворюваності на патологію, пов'язану з цим явищем. Поєднання ПБМ з основною серцево-судинною патологією – атеросклерозом, який займає лідируючу позицію за смертністю людей і є «хворобою цивілізації», захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ), нирок, жовчного міхура, простати, слинної та підшлункової залози обумовлює необхідність розробки нових методів профілактики, діагностики і лікування зазначених хвороб.

Метою роботи стало проведення аналізу і узагальнення даних наукової джерел для встановлення ролі біомінералізації у тканинах людського організму.

Розвиток біомінералогії як науки поділяється на два основних етапи: період становлення науки, який тривав до середини ХХ ст., та період існування, як окремої галузі наукового знання [1].

У першому періоді розвитку біомінералогії відбувалося накопичення даних про будову, склад, генезис біомінералів. Одним з перших вчених, хто звернув увагу на проблеми біомінералізації, був академік В.І. Вернадський у 20-х роках ХХ століття. На терені колишнього СРСР термін «біомінералогія» вперше був застосований А. Кораго в 1976 році у роботі, присвяченій дослідженню річкових перлин [1]. Першою роботою, де термін «біомінералогія» був використаний у назві, стала видана у 1983 році в м. Києві монографія Б.І. Сребнодольського «Биологическая минералогия», яка була присвячена мінералізаційним процесам у організмі тварин [7]. Значною подією в розвитку цієї науки стала публікація фундаментальної праці «Введение в биоминералогия» у 1992 році за авторством А. Кораго [4]. Зараз біомінералогія є галуззю наукового знання, яка знаходиться на межі різних наук і швидко розвивається, існує ряд зарубіжних спеціалізованих журналів та конференцій (Calcified Tissue Int, Eur J of Mineralization, Bone, Journal of Crystal Grow).

Процес дослідження біомінералів утруднюється складною взаємодією органічного і мінерального компонентів, з яких вони складаються. Органічний і мінеральний складові біомінералів

нерозривно пов'язані між собою і взаємодіють за певними законами, тому за ними закріпився термін «органо-мінеральні агрегати» (ОМА) [4]. Біомінерали або ОМА людського організму поділяються на фізіологічні та патологічні.

Фізіологічна біомінералізація

Зуби. До складу зубів входять такі мінералізовані тканини як емаль, дентин та цемент. У людському організмі найбільш мінералізованою тканиною є емаль зубів, мінералізація якої складає 95-97% її ваги [15,23]. Дентин, який складає основну частину твердих тканин зуба, має у своєму складі 72% неорганічних речовин, основна частина яких відповідає мінералу гідроксиапатиту [30]. Цемент огортає корінь зуба і бере участь у прикріпленні зуба до альвеолярної кістки. Він трохи м'якший за дентин, складається з 45-50% неорганічних речовин (гідроксиапатит). Окрім гідроксиапатиту, основу мінеральних тканин зубів складають октакальційфосфат та в незначних кількостях інші форми апатитів – карбоксиапатит, хлорапатит, стронційовий апатит та фторапатит [17].

Кістки. У людському організмі приблизно 270 кісток [35]. Кістка за своєю природою є відносно легким і міцним композитним матеріалом, який складається з неорганічної та органічної частин. Мінеральний компонент кісток досягає 60-70% маси і також в основному складається з гідроксиапатиту [19]. Органічна частина кістки переважно представлена колагеном, еластичним білком, який забезпечує стійкість цього органу до переломів [35]. Окрім колагенів, що є структурними білками, значна частина кісткових білків є регуляторами процесу біомінералізації: остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, кістковий сіалопротеїн та фосфофорин дентину [22]. У кістках мінералізація починається з гетерогенного розчину іонів кальцію і фосфору. Мінеральні нуклеати зароджуються у пустих просторах між колагеновими волокнами у вигляді тонкого шару гідроксиапатиту, який росте до заповнення доступного простору. Механізм відкладення мінералів в органічній частині кістки залишається не повністю ясним і на сьогодні [18].

«Мозковий пісок» або *corpora arenacea* шишкоподібної залози. У шишкоподібній залозі або епіфізі присутні мінералізовані структури, кількість яких зростає з віком – т.з. *corpora arenacea* (або "асервулі," або "мозковий пісок"). Ці утворення мають шарувату будову (звідси назва - *corpora arenacea*) та фестончасті краї. Їх розміри варіюють від 5 мкм до 2 мм, за формою нагадують тутову ягоду [40]. Хімічний аналіз кальцифікованих тілець шишкоподібної залози показує, що вони складаються сполук фосфату кальцію: гідроксиапатит, β -ТСМФ (бета-трикальцій-магній фосфат) [13]. Також є дані про наявність в «мозковому піску» кальциту [11].

Corpora arenacea епіфізу часто слугують анатомічним орієнтиром при радіологічному обстеженні голови у пацієнтів після 30-40 років, оскі-

льки кількість з віком суттєво зростає [40]. Механізми формування і функції «мозкового піску» невідомі. У деяких дослідженнях говориться про те, що у хворих на хворобу Альцгеймера суттєво вищий рівень кальцифікації епіфізу, ніж за інших типів деменції [11]. Також цікаво, що з віком, шишкоподібна залоза містить таку ж саму кількість фтору, як і зуби. До того ж спостерігається кореляція вмісту кальцію і фтору в епіфізі [13].

Отоліти. Внутрішнє вухо містить мінеральні утворення, які називаються отолітами або статоконіями і є частиною органу рівноваги. Отоліти виявлені в усіх хребетних організмів та у частини безхребетних, в тому числі і у багатьох вимірних організмів [24]. Статоконії у органах рівноваги ссавців представлені подовженими (10x1-3 мкм) кристалами кальциту [20]. Отоліти можуть бути продуктами секреторної діяльності клітин. Їх зміщення при зміні положення тіла і впливі прискорення викликає механічне подразнення волоскових клітин і появу відповідних нервових імпульсів [24].

Патологічна біомінералізація

Жовчний міхур. У жовчному міхурі мінералоутворення відбувається не тільки у його порожнині, але й у стінках - у випадках таких нозологій як порцеляновий жовчний міхур або рак жовчного міхура [26].

Більш поширеною патологією є холелітіаз, з утворенням у порожнині органу каменів з органічною та неорганічною складовою. Сприятливим середовищем для утворення каменів є порушення складу жовчі та ряд захворювань ЖМ та жовчовивідних шляхів [1]. Органічна складова жовчних каменів представлена холестерином, білірубіном та білівердином (пігментні камені). Неорганічна частина каменів містила наступні кальційвмісні мінерали: карбонати (фатерит, арагоніт, кальцит, доломіт), фосфати (вітлокіт). Особливе місце займають пігментні камені з високим вмістом кальцію – пальмітат та білірубінат кальцію, які мають білий та чорний кольори [1].

Мінеральний компонент стінки ЖМ за умов такої патології як ПЖМ та РЖМ був представлений гідроксиапатитом [26]. Можливо, це обумовлюється різними умовами мінералоутворення в порожнині і стінці ЖМ.

Ниркові камені та конкременти сечового міхура. Основою утворення конкрецій у нирках та сечовидільній системі є порушення гомеостазу сечі внаслідок ряду захворювань та впливу зовнішніх (в основному дієтарних) факторів [8]. Утворенню конкрементів сприяє підвищення у сечі концентрації неорганічного фосфору (>75 ммоль/л), загального кальцію (7 ммоль/л), магнію (>5 ммоль/л), щавелевої кислоти (>0,25 ммоль/л) та сечової кислоти (>4 ммоль/л). Значний вплив на формування мінералів у сечовидільній системі здійснює коливання рН. Так, середньодобове значення рН сечі здорової людини коливається у межах 5,5-6,5, за умов формування оксалатних каменів рН коливається в межах

4,8-7,0; за умов уратних – 4,5-5,8; за умов фосфатних – 6,0-7,7 [8]. Найбільш поширеними у сечовидільній системі є оксалатні камені (мінерали уевеліт, уеделіт), фосфатні камені (мінерали струвіт, гідроксипатит, брусит, вітлокіт) та урати (мінерали урикит, дигідрат сечової кислоти, урат амонію) [1].

Простатоліти. Ектопічне мінералоутворення у передміхуровій залозі може реалізовуватися через вплив таких етіологічних факторів, як хронічне запалення, застійні явища у залозі, рефлюкс сечі з сечівника при інтравезикулярній обструкції, мальформації простати та сім'яних міхурців, специфічне запалення, недостатність білків-інгібіторів кальцифікації. Простатоліти виявляються у альвеолярних залозах та протоках передміхурової залози. За результатами ряду досліджень, в тому числі і власних спостережень, переважаючим мінералом серед простатолітів є гідроксипатит [32]. Деякі роботи вказують на наявність серед простатолітів ще й оксалатів [9].

Патологічна біомінералізація щитоподібної залози. У щитоподібній залозі (ЩЗ) кальцифікати зустрічаються як при доброякісній, так і за умов злоякісної її патології [5]. Серед усіх захворювань ЩЗ найбільш часто кальцифікація виявляється при папілярному раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) [6]. Грунтуючись на клінічних особливостях патологічної біомінералізації, Bai Y. et al., (2009) кальцифікати ПРЩЗ поділили на псамомні тількия (ПТ), стромальну кальцифікацію та ектопічне формування кісткової тканини (осифікацію) [12]. ПТ характеризується як сферичні кальцифіковані осередки побудовані з концентричних пластинок та є важливим діагностичним критерієм ПРЩЗ [6,16,27]. Осифікація або формування кістки, фіксувалася у випадках, коли ідентифікувався кістковий матрикс та остеокити. Всі кальцифікати, які не підходили під визначення ПТ та осифікації, вважаються стромальною кальцифікацією [12]. Окрім ПРЩЗ, ПБМ виявляється при вузловій (фолікулярному та медулярному раку, вузловому зобі, аденомах) та дифузній патології ЩЗ (автоімунному тиреоїдиті, тиреотоксикозі) [5]. Як правило, у цих випадках кальцифікації підлягає капсула вузлів, стінки судин, строма та колоїд фолікулів. Для ПБМ ЩЗ характерне утворення мінералу гідроксипатиту [2,6].

Кардіоваскулярна кальцифікація. У серцево-судинній системі ПБМ найбільш часто виявляється при ускладненому атеросклерозі (атеросклеротичні бляшки з кальцифікацією в аорті, судинах та серцевих клапанах), артеріосклерозі Менкенберга, флеболітах [31,34]. Органомінеральні агрегати кальцієвих сполук, які утворюються на серцевих клапанах, у деяких літературних джерелах мають назву кардіоліти [1,3]. Найбільше клінічне та соціально-економічне значення має ПБМ, яка ускладнює перебіг атеросклерозу. Кардіоваскулярна кальцифікація вважається важливим предиктором захворюваності і смертності при атеросклеротичних ураженнях [34].

ності і смертності при атеросклеротичних ураженнях [34].

У нещодавніх роботах було підняте питання про те, що різні форми біомінералізації в судинах мають різні біологічні властивості та клінічну поведінку [31]. Такий паттерн ПБМ як «мікрокальцифікація» характеризується хронічним запаленням у патологічному вогнищі та загрозою розриву атеросклеротичної бляшки. З іншого боку, формування великих листоподібних кальцифікатів у аорті, судинах та серцевих клапанах відповідає паттерну ПБМ «макрокальцифікація», який, навпаки, стабілізує атеросклеротичну бляшку і слугує бар'єром на шляху запалення [34]. Для кардіоваскулярної ПБМ переважним мінералом є гідроксипатит [37].

Сіалоліти та дентоліти. На зародження і формування каменів слинної залози та дентолітів значний вплив здійснює склад і параметри слини та запальні процеси (сіалоаденіт, карієс). Для сіалолітів і дентолітів характерна подібна морфологія і хімічно-фазовий склад. Ці біомінерали мають концентрично-шарувату будову: нерівномірні шари неорганічної речовини розділяються тонкими шарами органічної речовини [1]. Форма сіалолітів часто обумовлюється будовою залозистого апарату слинної залози та її вивідних протоків. Щодо кристалохімічного складу сіалолітів та дентолітів, то окрім переважаючого в них гідроксипатиту, зустрічаються також інші фосфати кальцію – брушит, октакальційфосфат та вітлокіт [23,30].

Пульмоліти. Легеневий альвеолярний мікролітаз (ЛАМ) є рідкісним захворюванням, яке характеризується внутрішньоальвеолярними відкладеннями сполук кальцію у вигляді маленьких округлих камінців [36]. Етіологія захворювання досі невідома, припускається, що причина полягає у спадковому дефекті ферментів, так як значна частина ЛАМ (близько третини) має сімейну спадковість [29]. ЛАМ характеризується наявністю безлічі дрібних вузликів, кальцифікованих осередків уздовж міжчасточкових перегородок, бронхіально-судинних пучків та ураження плеври у вигляді фіброзу, субплевральних кіст [36]. ПБМ у легеневій тканині виникає як наслідок туберкульозу (звпащення осередків Гона), хронічного запалення, та у результаті т.з. дифузного легеневого кальцинозу (ДЛК) [10]. ДЛК спостерігається при гіперпаратиреозі, хронічній нирковій недостатності, інтоксикації вітаміном D, але ніколи не виникав за відсутності інших захворювань. Іншими словами, ця хвороба відповідає поняттю метастатичної кальцифікації легенів [10].

Офтальмоліти. ПБМ у органі зору зустрічається надзвичайно рідко. Серед офтальмологічної патології, яка супроводжується мінералізацією, можна назвати хоріоїдальну остеому, ідіопатичний хоріоїдальний склероз, тофус-подібну кальцифікацію склери, внутрішньоочну кісткову метаплазію та кальцифікацію при хронічних запальних захворюваннях [33]. Структура біоміне-

ралів та їх фазовий склад досліджувалася при хронічних запальних захворюваннях: було встановлено, що основним мінеральним компонентом є гідроксиапатит з дефектною решіткою та дрібними розмірами кристалів [33].

Риноліти. Мінералізовані об'єкти у носовій порожнині носять назву ринолітів [14]. Вони часто утворюються навколо чужорідних тіл або кров'яних згустків. У деяких випадках виявити чужорідне тіло у носовому камені не вдається [39]. Іноді риноліти плутають з остеомами носової порожнини, які є похідними кісток носових пазух.

За даними літератури і власними спостереженнями біомінералізовані утворення носової порожнини складаються з фосфату кальцію (гідроксиапатиту), представляючи собою кальцифікований детрит [25].

ПБМ при злоякісних пухлинах. Утворення біомінералів тісно пов'язане із вторинними змінами у пухлинних тканинах, наявністю вогнищ некрозу або некробіозу. Велика кількість загинувших клітин є джерелом фосфатів та кальцію, що створює умови для формування мінералів групи кальцію фосфату, переважно апатитів [38]. Відкладення кальцієвих депозитів також відбувається навколо пухлинного вузла (в прилягаючій тканині), судинних стінках, лімфовузлах [5,38]. Такого роду ПБМ відрізняється від класичної дистрофічної кальцифікації. Особливим різновидом ПБМ, пов'язаною з пухлинами, є ПТ, що є характерними діагностичними ознаками для деяких пухлин (ПРЩЗ, папілярна карцинома яєчника, менінгіома) [16]. Особливості виникнення, формування та біологічної поведінки ПТ також відрізняють їх від проявів дистрофічної кальцифікації [5,16].

Також цікава поведінка остеотропних метастазів різних злоякісних пухлин. Розрізняють два типи метастатичного ураження кісткової тканини: остеолітичні та остеобластичні метастази [21]. Остеолітичні метастази характеризуються розчиненням мінеральної складової кістки, що може призвести до патологічних переломів, остеопору, гіперкальціємії. І навпаки, остеобластичні метастази призводять до ущільнення мінеральної тканини кістки, що сповільнює поширення пухлини, вони мають більш сприятливий клінічний перебіг та прогноз [21]. Можливо, головна регуляторна роль у цьому процесі належить клітинам кісткової тканини - остеобlastам, функція яких підвищується за умов остеобластичних метастазів.

Центральним поняттям фізіологічної і патологічної біомінералізації є органо-мінеральний агрегат. Взаємодія між органічною і мінеральною частиною ОМА вибудовується за певними законами. На прикладі фізіологічних біомінеральних утворень добре вивчений механізм утворення, встановлена регулююча функція органічної (білкової) частини ОМА (клітини, молекули активатори та інгібітори біомінералізації [22].

Висновки

Процеси біомінералізації уже більше мільярда років служать живим організмам для локомоції, опори, захисту від хижаків та навіть як зброї. Формування біомінералів піддавалося змінам разом з плином еволюційного процесу. Звичайно, як і будь-яка корисна компенсаційно-приспосувальна реакція, біомінералізація має і своє патологічне відображення: багато захворювань ускладнюються її надлишковими або невчасними проявами.

Дослідження біомінералізації повинно ставити за свою мету вивчення ролі процесів біомінералізації за умов фізіологічної норми та патології, а тільки після цього необхідно розробляти способи їх попередження або блокування. Це пояснюється тим, що в багатьох випадках розвиток біомінералів є захисною реакцією організму на ушкодження патогенним фактором, тому пригнічення біомінералізації у деяких випадках (ускладнений атеросклероз, папілярний рак ЩЗ, остеобластичні кісткові метастази) може нанести організму додаткової шкоди.

У більшості випадків розвиток ПБМ наносить організму значної шкоди, суттєво знижує якість та тривалість життя пацієнтів. Для таких патологічних процесів слід детально вивчати механізми мінералоутворення у живих тканинах і розробляти способи попередження і блокування розвитку «чистої» патологічної біомінералізації.

Література

1. Голованова О. А. Патогенное минералообразование в организме человека О.А. Голованова // Известия ТПУ. - 2009. - № 3. - С. 215-224.
2. Данильченко С.Н. Структура и морфология нанокристаллических кальцификатов щитовидной железы / С.Н. Данильченко, А.С. Станиславов, В.Н. Кузнецов [та ін.] // Ж. нано- та електронної фізики. - 2016. - Т. 8, № 1. - С. 01031-6.
3. Гилянская Л.Г. Исследование минеральных патогенных образований на сердечных клапанах человека. Химический и фазовый состав / Л.Г. Гилянская, Т.Н. Григорьева, Г.Н. Окунева, Ю.А. Власов // Ж. структурной химии. - 2003. - Т. 44, № 4. - С. 678-89.
4. Кораго А.А. Введение в биоминералогию / А.А. Кораго // С-Пб. : Недра, 1992. - 280 с.
5. Москаленко Р.А. Морфологічне дослідження щитоподібної залози при захворюваннях, які супроводжуються біомінералізацією / Р.А. Москаленко, А.В. Резнік, А.В. Гапченко [та ін.] // Вісник біології та медицини. - 2015. - Вип.2, Т. 3 (120). - С. 324-331.
6. Москаленко Р.А. Папілярний рак щитоподібної залози з біомінералізацією: клініко-морфологічні особливості / Р.А. Москаленко, А.М. Романюк, А.В. Резнік [та ін.] // Патологія. - 2016. - № 1 (36). - С. 29-36.
7. Сребнодольский Б.И. Биологическая минералогия / Б.И. Сребнодольский // Киев, «Наукова думка». 1983. - 101 с.
8. Тиктинский О. Л. Мочекаменная болезнь / О.Л. Тиктинский, В.П. Александров // СПб. : Питер. - 2000. - Т. 384. - 139 с.
9. Ramirez C.T. A crystallographic of prostatic calculi / C.T. Ramirez, J.A. Ruiz, A.Z. Gomez [et al.] // J. Urol. - 1980. - Vol. 124. - P. 840-843.
10. Abdullah A.K. Idiopathic pulmonary calcinosis: a variant of alveolar microlithiasis / A.K. Abdullah, G. Jarrar, G.C. Ejeckam // East Afr. Med. J. - 1994. - Vol. 71 (8). - P. 543-544.
11. Baconnier S. Calcite microcrystals in the pineal gland of the human brain: First physical and chemical studies / S. Baconnier, S. B. Lang, M. Polomska // Bioelectromagnetics. - 2002. - Vol.23(7). - P. 488-495. doi:10.1002/bem.10053.
12. Bai Y. Survival impact of psammoma bodies, stromal calcifications, and bone formation in papillary thyroid carcinoma / Y. Bai, G. Zhou, M. Nakamura [et al.] // Modern pathology. - 2009. - Vol. 22. - P. 887-894.
13. Bocchi G. Physical, chemical, and mineralogical characterization of carbonate-hydroxyapatite concretions of the human pineal gland /

- G. Bocchi, G. Valdre, G. Valdre // *Journal of Inorganic Biochemistry*. - 1993. - Vol. 49 (3). - P. 209-220.
14. Brehmer D. The rhinolith—a possible differential diagnosis of a unilateral nasal obstruction / D. Brehmer, R. Riemann // *Case Rep. Med.* - 2010. - Vol. 84 (5). - P. 671-673.
15. Ten Cate A.R. Oral Histology: development, structure, and function / A.R. Ten Cate - Nanci, Elsevier. - 2013. - 497 p.
16. Das D.K. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? / D.K. Das // *Diagn. Cytopathol.* - 2009. - Vol. 37 (7). - P. 534-541.
17. Bosshardt D. D. Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root / D. D. Bosshardt, K. A. Selvig // *Periodontol.* - 2000. - Vol. 13. - P. 41-75.
18. Espinosa H.D. Merger of structure and material in nacre and bone – Perspectives on de novo biomimetic materials / H.D. Espinosa, J.E. Rim, F. Barthel, M.J. Buehler // *Progress in Materials Science*. - 2009. - Vol. 54 (8). - P. 1059-1100.
19. Fratzl P. Nucleation and growth of mineral crystals in bone studied by small-angle X-ray scattering / P. Fratzl, N. Fratzl-Zelman, K. Klaushofer // *Calcified Tissue International*. - 1991. - Vol. 48 (6). - P. 407-413. doi:10.1007/BF02556454.
20. Gauldie R. W. Polymorphic crystalline structure of fish otoliths / R.W. Gauldie // *Journal of Morphology*. - 1993. - Vol. 218 (1). - P. 1-28.
21. Halvorson K.G. Similarities and differences in tumor growth, skeletal remodeling and pain in an osteolytic and osteoblastic model of bone cancer / K.G. Halvorson, M.A. Sevcik, J.R. Ghilardi [et al.] // *Clin. J. Pain*. - 2006. - Vol. 22 (7). - P. 587-600.
22. Hunter G.K. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins / G.K. Hunter, P.V. Hauschka, A.R. Poole [et al.] // *Biochem. J.* - 1996. - Vol. 317. - P. 59-64.
23. Johnson C. Biology of the Human Dentition / C. Johnson // *St Louis, Mosby* (5 ed.). - 1998. - 355 p.
24. Jones G. P. The Vestibular System Mediates Sensation of Low-Frequency Sounds in Mice / G.P. Jones, V.A. Lukashkina, I.J. Russell [et al.] // *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. - 2010. - Vol. 11 (4). - P. 725-732.
25. Kermanshahi M.S. A bolt from the blue: rhinolith in the nose for more than 80 years / M.S. Kermanshahi, P. Jassar // *BMJ Case Rep.* - 2012. - Vol. 23 (11). - P. 45-47. doi:10.1136/bcr-2012-007322.
26. Kravets O.V. Morphological analysis of porcelain gallbladder / O.V. Kravets, R.A. Moskalenko // *European Conference of Innovations in Technical and Natural Sciences. 12-th International scientific conference*. - Vienna, Austria. - 2016. - P. 64-69.
27. LiVolsi L. A. Papillary thyroid carcinoma: an update / L.A. LiVolsi // *Modern Pathology*. - 2011. - Vol. 24. - P. 1-9.
28. Mann S. Molecular recognition in biomineralization / S. Mann // *Nature*. - 1988. - Vol. 332. - P. 119-124. (10 March 1988); doi:10.1038/332119a0.
29. Mariotta S. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature / S. Mariotta, A. Ricci, M. Papale [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* - 2004. - Vol. 21(3). - P. 173-181.
30. Marshall G.W. The dentin substrate: structure and properties related to bonding / G.W. Marshall, S.J. Marshall [et al.] // *J. Dent.* - 1997. - Vol. 25(6). - P. 441-458.
31. Menini S. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis / S. Menini, C. Iacobini, C. Ricci [et al.] // *Cardiovascular Research*. - 2013. - Vol. 100. - P. 472-480. doi: 10.1093/cvr/cvt206.
32. Moskalenko R. Morphogenetic aspects of biomineralization on the background of benign prostatic hyperplasia / R. Moskalenko, A. Romanyuk, S. Danilchenko [et al.] // *Georgian medical news*. - 2013. - № 1 (214). - C. 54-61.
33. Moskalenko R. A. Rare case of pathological biomineralization of eye tissue / R.A. Moskalenko, A.N. Romanyuk, S.N. Danilchenko [et al.] // *Сes. a slov. Oftal.* - 2014. - Vol. 70, № 4. - P. 160-163.
34. Pugliese G. The dark and bright side of atherosclerotic calcification / G. Pugliese, C. Iacobini, C. Blasetti, S. Menini // *Atherosclerosis*. - 2015. - Vol. 238 (2). - P. 220-223.
35. Gentry S. D. The Anatomy and Biology of the Human Skeleton / S. D. Gentry, C. A. Bramblett // *Texas A&M University Press*, 1988. - 448 p.
36. Sumikawa H. Pulmonary alveolar microlithiasis: CT and pathologic findings in 10 patients / H. Sumikawa, T. Johkoh, N. Tomiyama [et al.] // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* - 2005. - Vol. 63(1). - P. 59-64.
37. Danilchenko S.N. The mineral component of human cardiovascular deposits: morphological, structural and crystal-chemical characterization / S.N. Danilchenko, V.N. Kuznetsov, A.S. Stanislavov [et al.] // *Crystal research and technology*. - 2013. - Vol. 48 (3). - P.153-162.
38. Romaniuk A. The role of heavy metal salts in pathological biomineralization of breast cancer tissue / A. Romaniuk, M. Lyndin, R. Moskalenko [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* - 2016. - Vol. 25(5). - P. 907-910. DOI: 10.17219/acem/34472.
39. Varadharajan K. Rhinolith causing unilateral chronic maxillary rhinosinusitis / K. Varadharajan, J. Stephens, G. Madani, A. Parikh // *BMJ Case Rep.* - 2014. - Режим доступа <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992537/>.
40. Zimmerman R.A. Age-related incidence of pineal calcification detected by computed tomography / R.A. Zimmerman, L.T. Bilaniuk // *Radiology*. - 1982. - Vol. 142 (3). - P. 659-662.

Реферат

БИОМИНЕРАЛИЗАЦІЯ В ТКАНЯХ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА

Москаленко Р.А.

Ключевые слова: физиологическая биоминерализация, патологическая биоминерализация, гидроксипатит, кальцит, органо-минеральные агрегаты.

Биоминерализация является процессом формирования минералов живыми организмами в условиях образования и роста биоминералов с пресыщенного водного раствора с участием органической матрицы, имеет клеточное происхождение. За последние десятилетия значительно повысился интерес к изучению патологической биоминерализации (ПБМ) человека в связи с ростом заболеваемости патологией, связанной с этим явлением. Сочетание ПБМ с основной сердечно-сосудистой патологией – атеросклерозом, который занимает лидирующую позицию по смертности людей и является «болезнью цивилизации», заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), почек, желчного пузыря, простаты, слюнных желез, обуславливает необходимость разработки новых методов профилактики, диагностики и лечения указанных болезней. Целью работы явилось проведение анализа и обобщения данных научных источников для установления роли биоминерализации в тканях человеческого организма. Формирование биоминералов подвергалось изменениям вместе с течением эволюционного процесса. Конечно, как и любая полезная компенсаторно-приспособительная реакция, биоминерализация имеет и свое патологическое отображение: многие заболевания осложняются ее избыточными или несвоевременными проявлениями. Изучение роли процессов биоминерализации в условиях физиологической нормы и патологии позволит понять и определить лечебную стратегию процессов биоминерализации. Только после этого необходимо разрабатывать способы предупреждения или блокирования образования биоминералов в человеческом организме. Это объясняется тем, что в большинстве случаев развитие биоминералов является защитной реакцией организма при повреждении патогенными факторами, поэтому подавление биоминерализации в некоторых случаях (макрокальцификация при осложненном атеросклерозе, псамомные тельца и стромальная кальцификация папиллярного рака щитовидной железы, остеобластические костные метастазы) может нанести организму дополнительный ущерб. В большинстве случаев развитие ПБМ наносит организму значительный вред, существенно снижает качество и продолжительность жизни пациентов, поэтому требует разработки способов предупреждения и блокировки ее развития.

Summary**BIOMINERALIZATION IN TISSUES OF HUMAN BODY**

Moskalenko R.A.

Key words: physiological biomineralization, pathological biomineralization, hydroxyapatite, calcite, organic-mineral aggregates.

Biomineralization is a process of minerals formation by living organisms in the conditions of biominerals formation and growth from a supersaturated aqueous solution, involving organic matrix, which has a cell origin. During last decades the interest in the study of human pathological biomineralization has greatly increased due to the increasing incidence of pathology, associated with this phenomenon. The combination of pathological biomineralization with the common cardiovascular pathology, atherosclerosis, which ranks the leading place in the people mortality and is known as the "diseases of civilization", as well as the diseases of the thyroid gland, kidneys, gallbladder, prostate, salivary glands determinates the necessity to develop new methods of prevention, diagnosis and treatment of these diseases. The aim of the work is to perform the analysis and synthesis of data reported to establish the role of biomineralization in the tissues of the human body. Biominerals formation has undergone considerable changes during the evolution process. Of course, like any useful compensatory adaptive reaction, biomineralization has its pathological reflection: many diseases are complicated by its excessive or untimely manifestations. Studying the role of biomineralization processes in the physiological conditions and in pathology will give an opportunity to understand and identify therapeutic strategies for regulating biomineralization processes. Only after that the ways of preventing or blocking of biominerals formation in the human body must be developed. This can be explained by the fact that in many cases the biominerals development is a protective response to injury by pathogenic factors, therefore inhibition of biomineralization can be rather harmful in some cases (hypercalcification in the case of complicated atherosclerosis, psammomma bodies and stromal calcification of papillary thyroid cancer, osteoblast bone metastases). In the most cases, the development of pathological biomineralization damages an organism, significantly reduces the quality and length of patients life, that's why methods of its preventing and blocking requires in-depth study.

УДК [616-002.2:615] - 071

Недоборенко В.М.**ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ТА КВЕРЦЕТИН: ВІД МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНІЗМУ ДО КЛІНІЧНОГО ЗНАЧЕННЯ.**

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»

Впродовж останнього десятиріччя в терапевтичних науках визначається провідна роль хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) як патофізіологічної основи захворювань, пов'язаних з порушенням метаболізму, та терапія їх не завжди ефективна, незважаючи на арсенал протизапальних лікарських засобів. В даній оглядовій статті описаний протизапальний ефект впливу кверцетину від молекулярного механізму до клінічного застосуванню препарату, з акцентом дії через складові каскаду запальної реакції, пов'язаних з ядерним транскрипційним фактором NF-κB.

Ключові слова: хронічне запалення низької інтенсивності, кверцетин, ядерний транскрипційний фактор κB

Дана робота є фрагментом планової НДР кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією ВДНЗУ «УМСА» НДІ ГІОРПФ № 0114U000784 «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням».

Вступ

Одним із визначень поняття «запалення» є серія клітинних та гуморальних реакцій, спрямованих на захист організму від різних пошкоджень, у тому числі інфекції, та в кінцевому підсумку призводить до відновлення функціональної і морфологічної цілісності уражених тканин [1].

Запальні реакції, викликані інфекцією або травмою, полягають в тому, що процес виникає гостро та характеризується підвищенням рівня цитокінів запалення в крові в десятки, можливо й в сотні разів, але триває недовго. По закінченню всі показники повертаються до норми.

Хоча запалення є корисним в забезпеченні захисту від інфекційних чинників, воно може стати безконтрольним при патогенезі хронічних за-

пальних неінфекційних захворювань [2].

При хронічному запальному процесі рівень цитокінів підвищується в 3-5 разів та залишається підвищеним постійно [3].

Розвиток патології, що в основі має хронічний запальний процес, часто відбувається за рахунок порушення механізмів реалізації апоптозу, що призводить до його надлишкової активації чи пригнічення. Саме фактори транскрипції, зокрема нуклеарний κB (NF-κB) – один з головних показників, що опосередковує імунну та запальну відповідь та регулює апоптоз [4].

Впродовж останнього десятиріччя в терапевтичних науках визначається провідна роль хронічного запалення низької інтенсивності в розвитку багатьох, якщо не всіх, хронічних захворювань внутрішніх органів: атеросклерозу, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, метаболічно-

го синдрому, хронічної обструктивної хвороби легень та пухлинних процесів [5], які характеризуються підвищеною концентрацією маркерів запалення, а саме С-реактивного білку (СРБ), інтерлейкінів (ІЛ), фібриногену та молекул адгезії [6].

Хоча зв'язок між запаленням та хронічними неінфекційними захворюваннями широко визнається, але питання про причинно-наслідковий зв'язок та ступінь, в якій запалення є фактором ризику для розвитку захворювань, залишаються невирішеними. Одна з основних причин цієї невизначеності пов'язана із відсутністю специфічних біомаркерів ХЗНІ, які можуть бути використані на етапах дослідження на людях [7].

Таким чином, така запальна реакція розглядається як субклінічна складова (системна або місцева, та часто хронічна) з характерним підвищенням в плазмі крові концентрації клітинних біомаркерів запалення без будь-яких видимих клінічних ознак та має незалежну прогностичну цінність для прогнозу якості життя та здоров'я сама по собі [8].

Незважаючи на численні дослідження захворювань, в основі яких лежить ХЗНІ, терапія їх не завжди ефективна. Тому для лікування таких хвороб є потреба розробки та пошуку нових лікарських препаратів, що ефективно впливали б на зменшення медіаторів запалення в організмі, мали низький профіль токсичності та були природного походження, серед них найбільш дослідженими залишаються біофлавоноїди.

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонон), член родини біофлавоноїдів, є одним із найбільш поширених компонентів їжі, який міститься в овочах, фруктах, чаї та вині. Кверцетин позиціонується як речовина з протизапальними, протиатеросклеротичними, антиоксидантними та антигіпертензивними властивостями [9].

Численні дослідження кверцетину показали, що він володіє сильним протизапальним ефектом, який може бути представлений на різних типах клітин (*in vitro*) та на тваринних і людських моделях (*in vivo*). Він також може мати модульовану двофазну і регулюючу дію на запалення та імунітет [10].

Дія кверцетину *in vitro*

Найбільша частина досліджень *in vitro* з використанням різних ліній клітин показали, що кверцетин є неспецифічним інгібітором протеїнази та пригнічує фактор некрозу пухлини (ФНП)-індуковану активацію NF-κB [11], що є найбільш важливим прозапальним ядерним транскрипційним фактором, що відповідає на більшу частину зовнішніх і внутрішніх стимулів та провокує запалення, активуючи або пригнічуючи транскрипцію безлічі генів, що беруть участь у запальній реакції [5].

Крім того, кверцетин може неопосередковано запобігти запаленню за рахунок збільшення активатора проліферації пероксисом рецептора С

(PPAR γ) [12], який є антагоністом NF-κB та білка активатора -1 (AP-1) транскрипційної активації запальних генів, тим самим досягається зменшення запальної експресії цитокінів.

Кверцетин пригнічує вироблення циклооксигенази (ЦОГ) і ліпоксигенази (ЛОГ) та веде до зменшення запального каскаду спровокованого ліпополісахаридами шляхом пригнічення Src- та Syk-опосередкованого фосфатидилінозитол-3-кінази фосфорилування тирозину, що в подальшому обмежує активацію передачі сигнальним шляхом через Toll-подібні рецептори 4 (TLR4) в клітинах RAW 264.7 [13].

При дослідженні кверцетину *In vitro* на активованих Т-лейкоцитах встановлено блокування ІЛ-12 - індукованого фосфорилування тирозину, що призводить до зменшення проліферації Т-лейкоцитів та подальше диференціювання в Th1. [14]

Під дією кверцетину відмічається значне зниження рівнів спонтанної продукції ІЛ-1β, ІЛ-6 та LT B4 (ліпідний медіатор із вираженими хемоатрактивними властивостями) моноцитами/макрофагами, виділених у жінок в менопаузі із метаболічним синдромом. [15]

Дія кверцетину *in vivo*

Кверцетин в експериментах на тваринах також підтверджує протизапальний ефект та імуномодуючу активність в декількох моделях з захворюваннями на мишах індукованим каррагінаном та високим вмістом жирів [12].

Кверцетин показав значиму протизапальну активність в порівнянні з індометацином на морських свинках на хронічну запальну реакцію (cotton pellet granuloma). [16]

При ад'ювант - індукованому артриті (adjuvant-induced arthritis) у щурів відмічалось зменшення виділення макрофагами медіаторів запалення та зменшилися клінічні ознаки артриту у щурів яким вводили підшкірно кверцетин в порівнянні з контрольною групою. [17]

Результати дослідження впливу конканаваліну А на мишей BALB/c показують, що кверцетин може ефективно пригнічувати фіброз печінки. Крім того, це дослідження показало, що гальмівний вплив кверцетину був пов'язаний з його здатністю модулювати NF-κB та виробництво трансформуючого фактора росту бета [18].

Протягом останніх кількох років прицільно проводяться й клінічні дослідження запальних параметрів в організмі людини під дією кверцетину, але дані досліджень дискусійні.

В подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому перехресному клінічному дослідженні за участю 93 добровольців з метаболічним синдромом було показано, що пероральний прийом кверцетину в дозі 150 мг/день значно зменшує рівень окислених ліпопротеїнів плазми крові та ФНП-б. [19]

В іншому масштабному дослідженні виявили значне зниження ФНП-б сироватки крові при до-

даванні кверцетину в аналогічній дозі, а також значне зниження СРБ у пацієнтів з підвищеним рівнем базової лінії СРБ концентрації (≥ 20 мг / л), але обидві зміни суттєво не відрізнялися від плацебо [20].

При вивченні впливу кверцетину та біофлавоноїдів на механізми прозапальної активації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця виявлено, що він сприяє зниженню NF- κ B-опосередкованої сигналізації, що вірогідно зумовлює його протизапальну активність [21].

Застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму (БА) та на БА з супутньою гастроентерофагальною хворобою сприяє зменшенню системної запальної реакції шляхом зниження рівня прозапальних та підвищення протизапальних цитокінів [22].

Комплексне використання протизапальної терапії із залученням кверцетину дозволяє швидше забезпечити контроль над перебігом бронхіальної астми за рахунок впливу на патогенетичні механізми: зменшення вираженості зрушень у клітинному імунітеті (зниження CD23 та CD25), зниження продукції ІЛ-6, лептину, лейкотрієнів та підвищення протизапального ІЛ-10. [23]

Побічні ефекти і дані про токсичність

При дослідженнях кверцетину спостерігався вплив на мутацію генів *in vitro*, що не було підтверджено *in vivo*.

При проведенні експериментів на кроликах для визначення токсичності вводили внутрішньовенно одноразово кверцетин у дозі 100-150 мг / кг маси тіла вага. Відповідно до результатів, ніяких ознак токсичності не відмічали.

Експериментально доведено, що кверцетин не має ніяких побічних ефектів при отримання 4 г однією дозою перорально або 500 мг два рази на день протягом місяця. [24]

У 1999 році Міжнародне агентство з вивчення раку (IARC) прийшло до висновку, що кверцетин не має канцерогенного впливу на людину.

Доза, яка відповідає 150 мг / добу, значно підвищує концентрацію в плазмі крові кверцетину та демонструє біологічний ефект в організмі людини. Найбільш поширеним дозування в дослідженнях було 1000 мг / день, як правило, в два розділених прийоми.

Висновок

Враховуючи можливі опосередковані ефекти кверцетину на молекулярному, клітинному та організмічному рівні, потрібно продовжувати активні пошуки його клінічної ефективності у багатьох наукових лабораторіях світу.

Саме через свої ефекти та вагоме наукове підґрунтя для широкого клінічного застосування, кверцетин перетворився в фокус дослідження в галузі профілактики і лікування захворювань, особливо тих хронічних, що вимагають тривалого лікування.

Література

1. Cildir G. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. / G. Cildir, S. Akincilar, V. Tergaonkar [et al.] // Trends in Molecular Medicine. – 2013. – №19. – С. 487–500.
2. Sachan Sapna Anti-inflammatory activity of quercetin in acute, sub-acute and chronic phases of inflammation in animal models [Електронний ресурс] / Sapna Sachan, Manish Pal Singh – Режим доступу до ресурсу: https://www.researchgate.net/publication/271522565_Anti-inflammatory_activity_of_quercetin_in_acute_sub-acute_and_chronic_phases_of_inflammation_in_animal_models.
3. Herder C. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents / C. Herder, S. Schneitler, W. Rathmann. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – №92. – С. 4569–4574.
4. Дудник В. М. Оцінка ролі транскрипційного фактора NF- κ B в механізмах розвитку неінфекційних запальних захворювань у дітей / В. М. Дудник // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 75–81.
5. Кайдашев И. П. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. / И. П. Кайдашев. // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – №3. – С. 35–38.
6. Casas R. Dietary Patterns, Foods, Nutrients and Chronic Inflammatory Disorders / R. Casas, R. Estruch. // Immunome Res. – 2016. – №12. – С. 122.
7. Minihane A.M. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation / A.M. Minihane, S. Vinoy, W.R. Russell. // British Journal of Nutrition. – 2015. – №114(7). – С. 999–1012.
8. Bonaccio Marialaura A score of low-grade inflammation and risk of mortality: prospective findings from the Moli-sani study / Marialaura Bonaccio, Augusto Di Castelnuovo, George Pounis. // Haematologica. – 2016. – №101. – С. 1434–1441.
9. Ishizawa Keisuke Pharmacology in Health Food: Metabolism of Quercetin In Vivo and Its Protective Effect Against Arteriosclerosis / Keisuke Ishizawa, Masanori Yoshizumi, Yoshichika Kawai [et al.] // J. of Pharmacol. Sci. – 2011. – №115. – С. 466–470.
10. Chirumbolo S. The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function / S. Chirumbolo // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2010. – № 9. – С. 263–285.
11. Manjeet K.R. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor- α production in murine macrophages / K.R. Manjeet, B. Ghosh // Int. J. Immunopharmacol. – 1999. – № 21. – С. 435–443.
12. Li Yao Quercetin, Inflammation and Immunity / Yao Li, Jiaying Yao. // Nutrients. – 2016. – №8. – С. 167.
13. Endale M. Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF- κ B-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells. / M. Endale, S.C. Park, S. Kim // Immunobiology. – 2013. – № 218. – С. 1452 – 1467.
14. Muthian G. Quercetin, a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocyte. / G. Muthian, J.J. Bright // J. Clin. Immunol. – 2004. – № 24. – С. 542 – 552.
15. Глушко Л. В. Вплив кверцетину на прозапальну активність моноцитів периферійної крові у жінок з метаболічним синдромом у менопаузі / Л. В. Глушко, А. Х. Насраллах, С. В. Федоров // Вісник фармації. – 2013. – № 4. – С. 79–81.
16. Kaidama W. Anti-Inflammatory Activity of Quercetin in Acute and Chronic Phases of Inflammation in Guinea Pigs / W. Kaidama // American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics. – 2015. – №3. – С. 129 – 136.
17. Mamani-Matsuda M. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators / M.Mamani-Matsuda, T.Kauss, A. Al-Kharat // Biochem. Pharmacol. – 2006. – №72. – С. 1304–1310.
18. Wan Y. Inhibitory effect of liposomal quercetin on acute hepatitis and hepatic fibrosis induced by concanavalin A / Y.Wan // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2014. – №47. – С. 655–661.
19. Роговский В.С. Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза / В.С. Роговский, А.И. Матюшин, Н.Л. Шимановский // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 114–118.
20. Egert, S. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. / S. Egert, A. Bosy-Westphal, J. Seiberl // British Journal of Nutrition. – 2009. – №102. – С. 1065–1074.
21. Порівняння впливу ресвератролу та кверцетину на механізми прозапальної активації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://geront.kiev.ua/library/psid/t25/suppl/p105.pdf>.

22. Попадинець І. Р. Клініко-імунологічна ефективність застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму з супутньою гастрофазальною рефлексною хворобою / І. Р. Попадинець, Р. І. Яцишин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2013. — №3. — С. 229–233.
23. Фадеева Г.А. Клініко-імунологічна ефективність застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням / Г.А. Фадеева // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. — 2009. — №2, Т.1. — С. 162–167.
24. Lamson D. Antioxidants and cancer, part 3: quercetin. / D. Lamson, M. Brignall. // Alternative Medicine Review. — 2000. — №5. — С. 196–204.

Реферат

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И КВЕРЦЕТИН: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНИЗМА К КЛИНИЧЕСКОМУ ЗНАЧЕНИЮ

Недоборенко В.М.

Ключові слова: хронічне запалення низької інтенсивності, кверцетин, ядерний транскрипційний фактор кВ

Последнее десятилетие в терапевтических науках определяется ведущая роль хронического воспаления низкой интенсивности как патофизиологической основы заболеваний, связанных с нарушением метаболизма, и терапия их не всегда эффективна, несмотря на арсенал противовоспалительных лекарственных средств. В данной обзорной статье описан противовоспалительный эффект влияния кверцетина от молекулярного механизма к клиническому применению препарата, с акцентом действия через составляющие каскада воспалительной реакций, связанных с ядерным транскрипционным фактором кВ.

Summary

CHRONIC INFLAMMATION OF LOW INTENSITY AND QUERCETIN: FROM MOLECULAR MECHANISMS TO ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Nedoborenko V.M.

Key words: low-grade chronic systemic inflammation, quercetin, nuclear transcription factor NF-κB

Over the last decade internal medicine has determined the leading role of low-grade chronic systemic inflammation as a pathophysiological basis of diseases associated with metabolic disorders. Their treatment is not always effective despite the range of anti-inflammatory drugs. This review article describes an anti-inflammatory effect of quercetin from the molecular mechanism to its the clinical application focusing the attention on the constituents of the cascade of inflammatory reactions associated with nuclear transcription factor NF-κB.

УДК: 612.115:616.24-001

Павленко Г.П., Сухомлин Т.А., Петренко Р.В.

РОЛЬ ТРОМБОЦИТІВ У ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ЛЕГЕНЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Стаття присвячена актуальній проблемі фізіології – вивченню впливу тромбоцитів на дихальну систему. Проведено аналіз сучасної літератури вітчизняних та закордонних авторів та представлені основні ефекти тромбоцитів у легенях. Тромбоцити – головні ефекторні клітини в гемостазі, які мають додаткові функції, наприклад, забезпечують цілісність та репарацію судин. Вони відіграють важливу роль у запаленні та можуть впливати на імунні реакції. Нещодавні відкриття встановили нові дані щодо впливу тромбоцитів на біологію легень. Легені є резервуаром для мегакаріоцитів, клітин-попередників тромбоцитопоезу. Тромбоцити роблять внесок в патогенез багатьох захворювань легень, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонію, легеневу гіпертензію та рак легень. Цей огляд висвітлює їх потенційну роль в розвитку захворювань дихальної системи.

Ключові слова: легені, тромбоцити, ендотелій, запалення, адгезія

Щохвилини через легеневий кровотік проходить велика кількість тромбоцитів. Хоча основною функцією тромбоцитів є гемостатична, в літературі з'являється все більше даних про їх участь у різних фізіологічних процесах, які не пов'язані із запобіганням кровотеч. Тромбоцити в легенях підтримують функціонування аерогематичного бар'єру, впливають на вазореактивність, ангіогенез та репарацію ендотелію судин [16,28,34]. Водночас, тромбоцити відіграють важливу роль у розвитку патологічних змін в легенях при гострому респіраторному дистрес-синдромі, легеневої гіпертензії, бронхіальній астмі, легеневого фіброзі, пневмонії тощо

[3,7,15,37]. Доведено, що тромбоцити беруть участь у розвитку легеневого запалення та імунної відповіді, виділяючи як прозапальні, так і протизапальні фактори [24,31]. Клінічні та експериментальні дослідження вказують на пошкодження тромбоцитів при деяких легеневи хворобах. Існують дані, які свідчать про тромбоцитопоез та руйнування тромбоцитів у легенях [5,22]. Цей огляд присвячено новим дослідженням про внесок тромбоцитів у розвиток легеневи захворювань та їх роль у фізіології легень.

В нормі тромбоцити циркулюють через легені в неактивній формі і демонструють незначну взаємодію з легеним мікроциркуляторним ру-

слом. Але після активації тромбоцити стають каталітичною поверхнею для коагуляції та виділяють прокоагулянтні, вазоактивні та мітогенні медіатори, що впливають на судинну стінку, нейтрофіли, фібробласти [9]. Взаємодія цих клітин може підтримати нормальну функцію легень, або призведе до їх пошкодження. Зокрема, показано зростання активації тромбоцитів при гострому респіраторному дистрес-синдромі (РДС) [36] та хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ). Активація тромбоцитів переважно здійснюється колагеном, фактором фон Віллебранда, тромбіном, тромбоксаном A_2 , фактором активації тромбоцитів, АДФ та адреналіном [13, 16, 18].

Фактор фон Віллебранда (vWF) – це глікопротеїн, що відіграє важливу роль в судинно-тромбоцитарному гемостазі. vWF синтезується судинним ендотелієм та мегакаріоцитами. Він відповідає за адгезію тромбоцитів до субендотеліального матриксу та виступає носієм фактора зсідання крові VIII. Виділення vWF відбувається із ендотеліальних клітин, які запасають його в тільцях Вейбеля-Паладе у вигляді про-vWF полімерів, та з б-гранул тромбоцитів [19]. В молекулі vWF розрізняють 4 домени: домен A1 взаємодіє з рецептором тромбоцитів GPIb та зв'язує VI тип колагену; домен A2 містить послідовність для руйнування vWF-полімеру протеазою ADAMTS 13 (синтезується ендотелієм та тромбоцитами); домен A3 зв'язує колагени артеріального субендотелію I та III типу. Інші домени vWF також важливі для гемостазу, домен C2 взаємодіє з тромбоцитарним інтегриновим рецептором $\alpha_{IIb}\beta_3$ (при активації зв'язує фібриноген, фібрин та інші ліганди, що підвищують адгезію та агрегацію) [34]. А домен D зв'язує фактор зсідання крові VIII [7]. Фактор фон Віллебранда взаємодіє з тромбоцитарним комплексом GPIb/IX/V та забезпечує зв'язування тромбоцитів з субендотеліальним колагеновим матриксом пошкодженої судини. При дефекті комплексу GPIb/IX/V виникає синдром Бернара-Сулье, що характеризується порушенням розвитку агрегації та проявляється крововиливами у шкіру, слизові оболонки, а також у легені [18]. Дослідження показують зростання рівня vWF в плазмі та бронхоальвеолярній рідині при гострому ураженні легень. Також вміст vWF в судинній стінці підвищується при легеневій гіпертензії, але супроводжується появою незвичних форм vWF за рахунок деградації його головної субодиниці. Дефектні форми vWF можуть спричинити зниження адгезії тромбоцитів у хворих з легеневою гіпертензією [10].

Тромбоксан A_2 – представник родини ейкозаноїдів, що синтезується із арахідонової кислоти за допомогою ферментів циклооксигенази (ЦОГ) та тромбоксансинтази в тромбоцитах, а також альвеолярних макрофагах [2]. Він викликає вазоконстрикцію, бронхоконстрикцію, знижує синтез лейкотрієнів, а також бере участь в активації

тромбоцитів (активуючи фосфоліпазу C, викликає мобілізацію Ca^{2+} , дегрануляцію та зміну форми), стимулює їх агрегацію. Надлишкове утворення тромбоксану A_2 може призвести до виникнення легеневої гіпертензії та тромбозу легених судин. Тому для зменшення його продукції використовують інгібітори ЦОГ, зокрема, низькі дози аспірину, щоб не заблокувати синтез простагліцину (пригнічує агрегацію тромбоцитів) [12,18].

Тромбін перетворює фібриноген на фібрин, активує тромбоцити. Тромбін також бере участь у активації V, VIII та XIII факторів зсідання крові. Крім того, тромбін стимулює секрецію муцину та викликає диференціацію легених фібробластів у міофібробласти, збільшуючи продукцію колагену, що має значення для розвитку легеневого фіброзу [28].

Фактор активації тромбоцитів (PAF) також сприяє розвитку агрегації, посилює синтез тромбоксану A_2 . Це прозапальний медіатор, який активує макрофаги та нейтрофіли. Фактор активації тромбоцитів – це похідне фосфатидилхоліну мембран, що синтезується тромбоцитами, базофілами [13].

Дія тромбоксану A_2 , тромбіну, АДФ, vWF, PAF на рецептори тромбоцитів запускає каскад реакцій. У відповідь на ці стимули активується фосфоліпаза C, яка розщеплює фосфатидилінозитол на інозитол-1,4,5-трифосфат (підвищує внутрішньоклітинний рівень кальцію) та діацилгліцерол (активує протеїнкіназу C). Активація фосфоліпази A_2 призводить до вивільнення арахідонової кислоти із фосфатидилхоліну, яка перетворюється тромбоцитарною циклооксигеназою (ЦОГ-1) на тромбоксан A_2 , що посилює агрегацію та викликає вазоконстрикцію. Також до сигнального апарату мембран тромбоцитів відносять тирозинкіназу, G-білки, тирозинові та серинові фосфатази, кальцій-залежні протеїнази, структурні елементи цитоскелету. Ці трансмембранні сигнальні системи відповідають за реакцію дегрануляції та активацію інтегрину $\alpha_{IIb}\beta_3$, що зумовлює агрегацію [34].

В результаті активації тромбоцитів виникає їх дегрануляція, виділяється велика кількість медіаторів та цитокінів (CD40L, IL-1 α , CCL5, CXCL4, CXCL7 та TGF- β) з б-гранул та щільних гранул [20]. Недавні дослідження показують, що тромбоцити також виділяють деякі похідні фосфоліпідів, які впливають на функцію ендотелію. Один із них, сфінгозин-1-фосфат, діючи на SIP рецептори, регулює проникність ендотелію. Під час активації тромбоцити змінюють форму з гладеньких дисків на сферичну з псевдоподіями [37].

Активовані тромбоцити взаємодіють за допомогою P-селектину, якій транслокується із б-гранул на поверхню мембрани, з рецепторами (PSGL-1) на лейкоцитах, що веде до їх рекрутингу, трансміграції, утворення активних форм кисню, посилення фагоцитозу та ініціації запалення [17]. Також беруть участь у такій міжклітинній

взаємодії GPIIb та $\beta_{IIb}V_3$ на тромбоцитах та $\alpha_{IIb}V_2$ (MAC-1, CD11b/CD18) на лейкоцитах. В результаті утворюються тромбоцит-нейтрофільні комплекси, які роблять значний внесок в розвиток гострого пошкодження легень [9]. Активовані тромбоцити також взаємодіють з Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, NK-клітинами, дендритними клітинами та макрофагами. Взаємодія тромбоцитів з лейкоцитами збільшує продукцію прозапальних цитокінів, наприклад, IL-1, IL-8, TNF α , які посилюють запалення та впливають на імунні реакції [7,20,24].

Пригнічення активації тромбоцитів полягає в синтезі простагліну та монооксиду азоту (NO), що конститутивно виділяються ендотелієм та підтримують кров у рідкому стані [18]. Простаглілін зв'язується з рецептором на поверхні тромбоциту та активує аденілатциклазу, що підвищує внутрішньоклітинний рівень цАМФ [13]. Це викликає легенеvu вазодилатацію, бронходилатацію та інгібує агрегацію тромбоцитів. Тому для лікування легеневої артеріальної гіпертензії використовують лікарські засоби, які є аналогами простагліну (ілопрост, епопростенол) [8]. NO дифундує через мембрану тромбоцита та активує гуанілатциклазу. Таким чином, відбувається активація цАМФ- та цГМФ-залежних протеїніназ, що призводить до пригнічення активації тромбоцитів. Пригнічують активацію тромбоцитів також антитромбін та інгібітор тромбопластину (TFPI), який секретується судинним ендотелієм та вільно циркулює в плазмі і може зв'язуватися з тромбоцитами [14].

Окрім участі тромбоцитів в реакціях судинно-тромбоцитарного гемостазу (вазоконстрикція, адгезія, агрегація та ретракція тромбу), вони мають також важливе значення для коагуляційного гемостазу. Тромбоцити критично важливі для утворення тромбу та його стабілізації. На поверхні тромбоцитів відбувається каскад реакцій завдяки взаємодії тканинного тромбопластину та фактору VIIa (зовнішній шлях). Носіями тканинного тромбопластину є мікрочастинки, що утворюються з активованих тромбоцитів та інших клітин, які залучені у формування тромбу. Наприклад, мікрочастинки, що походять із моноцитів, зв'язуються з активованими тромбоцитами завдяки Р-селектинам [17,30]. Тромбоцити – головні попередники мікрочастинок, які мають протромботичну та прозапальну активність (через активацію Toll-подібних рецепторів). Відрізнити мікрочастинки тромбоцитарного походження можна за наявністю на мембрані CD41 або CD42b – тромбоцит-специфічних антигенів [6]. Ці мікрочастинки беруть участь у пошкодженні ендотелію капілярів легень, що призводить до легеневої деструкції.

Отже, здійснюючи гемостатичні та прозапальні впливи, тромбоцити можуть відіграти важливу роль у розвитку багатьох захворювань дихальної системи [28,31,37].

Тромбоцити беруть участь у патогенезі легеневої гіпертензії. Вони виділяють при активації потужний вазоконстриктор тромбоксан A_2 , рівень якого підвищений при легенеvй гіпертензії [2]. Також виділяється фактор росту тромбоцитів (PDGF), трансформувальний фактор росту в (TGF β), основний фактор росту фібробластів, фактор росту ендотелію, які здійснюють значний мітогенний вплив на гладеньку мускулатуру судин, фібробласти та ендотелій [10,14,29]. Введення PDGF та TGF в експериментальним тваринам викликає розвиток легеневого фіброзу [4]. Серотонін, що запасється в тромбоцитах, виступає слабким легенеvм вазоконстриктором та має мітогенний ефект, а також потенціює інші фактори росту [33]. Таким чином, всі ці фактори спричиняють ремоделювання легенеvх судин і важку легенеvu гіпертензію. Тому виправданим для лікування легеневої гіпертензії є застосування простагліну, який є потужним вазодилатором, а також інгібує агрегацію тромбоцитів та проліферацію гладенької мускулатури судин легень [2].

Тромбоцити мають велике значення у виникненні гострого респіраторного дистрес-синдрому [36]. При РДС підвищується експресія Р-селектину на тромбоцитах, в легенеvму мікроциркуляторному руслі утворюються мікротромби [6, 17]. Тромбоцити продукують хемокіни CCL5, CXCL4, які викликають міграцію нейтрофілів, підвищення проникності ендотелію та розвиток легеневого набряку [14,29]. Утворення тромбоцитарно-нейтрофільних комплексів та їх акумуляція в легенях призводять до пошкодження легеневої тканини [9]. Застосування антиагрегантів показує значно нижчий відсоток розвитку ускладнень (набряк легень, легенеvu гіпертензія) та покращує прогноз при РДС [8,12]. У хворих з важкою формою РДС часто виникає тромбоцитопенія, що підвищує ризик легеневої кровотечі [35].

Тромбоцити посідають важливе місце у розвитку бронхіальної астми. У пацієнтів з atopічною астмою підвищується їх активація, зростає вміст в крові тромбоцитарно-нейтрофільних комплексів [27]. Р-селектини на поверхні тромбоцитів активують еозинофіли, викликаючи розвиток еозинофільної інфільтрації легень [15,17,32]. При алергічному запаленні відбувається діapedез тромбоцитів у альвеолярний простір і тканини бронхів, що підтверджує їх участь у запальних процесах в легенях [26]. Міграцію тромбоцитів викликає пряма активація їх IgE рецепторів (Fc ϵ RI). Основний фактор росту фібробластів, PDGF та TGF β , які виділяють тромбоцити під дією алергенів, спричиняють проліферацію фібробластів та розвиток фіброзу у хворих на астму. Такі медіатори тромбоцитів, як тромбоксан A_2 , серотонін, PAF, викликають бронхоконстрикцію [2,33]. У хворих на важку форму астми може спостерігатися подовження часу кровотечі, збільшується споживання тромбоцитів, ці зміни корегуються застосуванням глюко-

кортикоїдів [27]. Отже, роль тромбоцитів в розвитку астми, а також можливість його корекції, потребує подальшого вивчення.

Внесок тромбоцитів у розвиток ХОЗЛ менше досліджений, ніж їх залучення при астмі. Однак, було показано підвищення активації тромбоцитів, зростання синтезу тромбоксану A_2 , а застосування його антагоністів демонструє покращання показників дихання у пацієнтів з емфіземою легень [1,21].

Легенева інфекція може ускладнюватися агрегацією тромбоцитів та активацією коагуляційного гемостазу. Дослідження показують кореляційний зв'язок між виникненням тромбоцитозу та підвищенням тривалості лікування та смертністю від нозокоміальної пневмонії [37]. Взаємодія тромбоцитів з грамнегативними та грампозитивними бактеріями відбувається непрямо, за допомогою білків плазми крові, або прямим чином, коли ліпополісахариди бактеріальної стінки зв'язуються з рецепторами на поверхні тромбоцитів, що призводить до їх активації та агрегації. При цьому зростає вміст тканинного тромбопластину та знижується активація протеїну C [11]. У відповідь на активацію ліпополісахаридами грамнегативних бактерій, тромбоцити більше зв'язують фібриноген за допомогою Toll-подібного рецептору-4 (TLR4). Експериментально показано, що у мишей з дефіцитом TLR4 не спостерігається накопичення тромбоцитів у легенях. У разі вірусної пневмонії, вірус грипу H1N1 утворює імунні комплекси з IgG, які можуть активувати тромбоцити через рецептори FcγRIIA на їх поверхні [24]. Надмірна активація тромбоцитів при пневмонії спричиняє тромбоз в легенях та веде до розвитку тромбоцитопенії. Активнація тромбоцитів та утворення тромбів ускладнює лікування пневмонії [25]. Тому для профілактики та лікування таких ускладнень застосовують низькі дози аспірину, тиклопідин, клопідогрель [8,12].

Приблизно у третини хворих на рак легень спостерігається підвищення кількості тромбоцитів та посилюється їх активація, водночас, у 10% хворих відмічається тромбоцитопенія [23]. Клітини пухлини можуть активувати тромбоцити, спричиняючи розвиток тромбозу. Крім того вони викликають пошкодження судинної стінки, що зменшує синтез медіаторів, які мають антиагрегантну, антикоагулянтну та вазодилататорну дію. Пухлина спричиняє активацію макрофагів та Т-лімфоцитів, які виділяють прозапальні медіатори, такі як інтерлейкін-1 та фактор некрозу пухлин б (TNF- б) [31]. Ці цитокіни можуть посилити експресію тканинного фактору, активувати тромбоцити та зменшити продукцію тромбомодуліну [20].

Тромбоцити можуть утворюватися прямо в легеневому мікроциркуляторному руслі із легених мегакаріоцитів [5,7]. Такі мегакаріоцити через стінку синусів виходять із червоного кісткового мозку, потрапляючи до кровотоку, а по-

тім, після циркуляції в крові, надходять у вузькі легеневі судини. Там в результаті активного тромбоцитопоезу з'являється приблизно одна п'ята частина всієї тромбоцитарної маси крові [34]. Крім легень, мегакаріоцити можуть функціонувати і в інших органах, наприклад, нирках, печінці, селезінці. Але найбільший внесок в тромбоцитопоез поза червоним кістковим мозком роблять легені [22]. Вважається, щохвилини в легені потрапляють тисячі мегакаріоцитів, а кожний зрілий мегакаріоцит утворює кілька тисяч тромбоцитів. Завдяки цьому вміст тромбоцитів у крові з легених вен суттєво вищий, ніж в крові з легених артерій. Існують дані про зростання міграції мегакаріоцитів до легених судин при бронхіальній астмі та внаслідок застосування тромбоцетичних лікарських засобів [38]. Водночас, при запальних хворобах легень тромбоцитопоез в легенях може бути порушений. Продукція тромбоцитів в легенях важлива для підтримки гемостазу в судинах, оскільки при тромбоцитопеніях часто виникають легеневі кровотечі [35].

Отже, аналіз літератури останніх років свідчить про високий інтерес до проблеми впливу судинно-тромбоцитарного гемостазу на фізіологію легень. Це можна пояснити важливим внеском тромбоцитів у розвиток легеневої патології та змінами системи гемостазу при захворюваннях дихальної системи.

Література

1. Костюк И.Ф. Эндотелиальная дисфункция и нарушение тромбоцитарного гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевого генеза / И.Ф. Костюк, В.Т. Полищук, Ю.Н. Ильашенко // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології. – 2014. – № 1, Т.16. – С. 134-140.
2. Нетюхайло Л.Г. Эффекты метаболитов арахидоновой кислоты в легень / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин, А.А. Сухомлин // Молодий вчений. – 2016. – Т.36, № 9. – С. 136-140.
3. Чурляев Ю.А. Роль тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в развитии легочных осложнений при тяжелой черепно-мозговой травме / Ю.А. Чурляев, Л.Ю. Редкокаша // Общая реаниматология. – 2006. – Т.2, № 4. – С. 22-25.
4. Abdollahi A. Inhibition of platelet derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis / A. Abdollahi, M. Li, G. Ping, C. Plathow [et al.] // J Exp Med. – 2005. – Vol. 201. – P. 925-35.
5. Aliberti G. The lungs and platelet production / G. Aliberti, M. Proietta, I. Pulignano, L. Tritapepe [et al.] // Clin Lab Haem. – 2002. – Vol. 24. – P. 161-4.
6. Andonegui G. Platelets express functional Toll-like receptor-4 / G. Andonegui, S.M. Kerfoot, K. McNagny, K.V. Ebbert // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 2417-2423.
7. Bastarache J.A. Procoagulant alveolar microparticles in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome / J.A. Bastarache, R.D. Fremont, J.A. Kropski, F.R. Bossert [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2009. – Vol. 297, № 6. – P. 1035-1041.
8. Bozza F.A. Amicus or adversary: platelets in lung biology, acute injury, and inflammation / F.A. Bozza, A.M. Shah, A.S. Weyrich, G.A. Zimmerman [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 123-34.
9. Brass L.F. Novel therapeutic targets at the platelet vascular interface / L.F. Brass, L. Zhu, T.J. Stalker // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – Vol. 28. – P. 43-50.
10. Caudrillier A. Platelet-neutrophil interactions as a target for prevention and treatment of transfusion-related acute lung injury / A. Caudrillier, M.R. Looney // Curr Pharm Des. – 2012. – Vol. 18, № 22. – P. 3260-3266.
11. Dixon J.T. Platelet-mediated vascular dysfunction during acute lung injury / J.T. Dixon, E. Gozal, A.M. Roberts // Arch Physiol Biochem. – 2012. – Vol. 118, № 2. – P. 72-82.
12. Fitzgerald J.R. The interaction of bacterial pathogens with platelets / J.R. Fitzgerald, T.J. Foster, D. Cox // Nat Rev Microbiol. – 2006. – Vol. 4. – P. 445-457.

13. Harr J.N. Antiplatelet therapy is associated with decreased transfusion-associated risk of lung dysfunction, multiple organ failure, and mortality in trauma patients / J.N. Harr, E.E. Moore, J. Johnson, T.L. Chin [et al.] // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 399-404.
14. Jurk K. Platelets: physiology and biochemistry / K. Jurk, B.E. Kehrel // *Semin Thromb Hemost.* – 2005. – Vol. 31, № 4. – P. 381-92.
15. Kieffmann R. Platelet-endothelial cell interaction in pulmonary microcirculation: the role of PARS / R. Kieffmann, K. Heckel, S. Schenkat // *Thromb Haemost.* – 2004. – Vol. 91. – P. 761-770.
16. Kornerup K.N. The role of platelets in the pathophysiology of asthma / K.N. Kornerup, C.P. Page // *Platelets.* – 2007. – Vol. 18, № 5. – P. 319-328.
17. Kroll M.H. Platelets in pulmonary vascular physiology and pathology / M.H. Kroll, V. Afshar-Kharghan // *Pulm Circ.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 291-308.
18. Kuebler W.M. Selectins revisited: the emerging role of platelets in inflammatory lung disease / W.M. Kuebler // *J Clin Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 12. – P. 3106-3108.
19. Le V.B. Platelet activation and aggregation promote lung inflammation and influenza virus pathogenesis / V.B. Le, J.G. Schneider, Y. Boergeling, F. Berri [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 191. – P. 804-819.
20. Lenting P.J. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown / P.J. Lenting, Casari C., O.D. Christophe, C.V. Denis [et al.] // *The Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2012. – Vol. 10, № 12. – P. 2428-2437.
21. Li Z. Platelets as immune mediators: their role in host defense responses and sepsis / Z. Li, F. Yang, S. Dunn, A.K. Gross [et al.] // *Thromb Res.* – 2011. – Vol. 127, № 3. – P. 184-188.
22. Maclay J.D. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD / J.D. Maclay, D.A. McAllister, S. Johnston // *Thorax.* – 2011. – Vol. 66, № 9. – P. 769-774.
23. Mandal R.V. Megakaryocytes and platelet homeostasis in diffuse alveolar damage / R.V. Mandal, E.J. Mark, R.L. Kradin // *Exp Mol Pathol.* – 2007. – Vol. 83. – P. 327-331.
24. Marinho F.C. Hypercoagulability and lung cancer / F.C. Marinho, T.Y. Takagaki // *J Bras Pneumol.* – 2008. – Vol. 34, № 5. – P. 312-322.
25. Middleton E.A. Platelets in Pulmonary Immune Responses and Inflammatory Lung Diseases / E.A. Middleton, A.S. Weyrich, G.A. Zimmerman // *Physiol Rev.* – 2016. – Vol. 96, № 4. – P. 1211-1259.
26. Mirsaeidi M. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community acquired pneumonia / M. Mirsaeidi, P. Peyrani, S. Aliberti, G. Filardo [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 416-420.
27. Page C. Platelets and allergic inflammation / C. Page, S. Pitchford // *Clin Exp Allergy.* – 2014. – Vol. 44, № 7. – P. 901-913.
28. Pitchford S.C. Allergen induces the migration of platelets to lung tissue in allergic asthma / S.C. Pitchford, S. Momi, S. Baglioni // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 177, № 6. – P. 604-12.
29. Smyth S.S. Platelet functions beyond hemostasis / S.S. Smyth, R.P. McEver, A.S. Weyrich, C.N. Morrell [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2009. – Vol. 7, № 11. – P. 1759-1766.
30. Tabuchi A. Endothelium-platelet interactions in inflammatory lung disease / A. Tabuchi, W.M. Kuebler // *Vascu Pharmacol.* – 2008. – Vol. 49, № 4-6. – P. 141-150.
31. Takahashi T. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease / T. Takahashi, H. Kubo // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014. – № 9. – P. 303-314.
32. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective / J. Thachil // *Semin Thromb Hemost.* – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 572-581.
33. Ulfman L.H. Platelets promote eosinophil adhesion of patients with asthma to endothelium under flow conditions / L.H. Ulfman, D.P.H. Joosten, C.W. Van Aalst // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2003. – Vol. 28, № 4. – P. 512-519.
34. Ulrich S. Platelet serotonin content and transpulmonary platelet serotonin gradient in patients with pulmonary hypertension / S. Ulrich, L.C. Huber, M. Fischler, U. Treder [et al.] // *Respiration.* – 2011. – Vol. 81. – P. 211-216.
35. Weyrich A.S. Platelets in lung biology / A.S. Weyrich, G.A. Zimmerman // *Annu Rev Physiol.* – 2013. – Vol. 75. – P. 569-591.
36. Xiao W. Lung damage may induce thrombocytopenia / W. Xiao, M. Yang, J. Yang, K.L. Hon [et al.] // *Platelets.* – 2006. – Vol. 17. – P. 347-349.
37. Yadav H. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome / H. Yadav, D.J. Kor // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2015. – Vol. 309, № 9. – P. 915-923.
38. Zarbock A. The role of platelets in acute lung injury / A. Zarbock, K. Ley // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2009. – № 14. – P. 150-158.
39. Zucker-Franklin D. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept / D. Zucker-Franklin, C.S. Philipp // *Am J Pathol.* – 2000. – Vol. 157. – P. 69-74.

Реферат

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ

Павленко Г.П., Сухомлин Т.А., Петренко Р.В.

Ключевые слова: легкие, тромбоциты, эндотелий, воспаление, адгезия

Статья посвящена актуальной проблеме физиологии – изучению влияния тромбоцитов на дыхательную систему. Проведен анализ современной литературы отечественных и зарубежных авторов и представлены основные эффекты тромбоцитов в легких. Тромбоциты – главные эффекторные клетки гемостаза, которые выполняют дополнительные функции, например, обеспечивают целостность и репарацию сосудов. Они играют важную роль в воспалении и могут влиять на иммунные реакции. Недавние открытия установили новые данные относительно влияния тромбоцитов на биологию легких. Легкие являются резервуаром для мегакариоцитов, клеток-предшественников тромбоцитопоэза. Тромбоциты вносят вклад в патогенез многих заболеваний легких, включая острый респираторный дистресс-синдром, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, пневмонию, легочную гипертензию и рак легких. Этот обзор освещает их потенциальную роль в развитии заболеваний дыхательной системы.

Summary

ROLE OF PLATELETS IN PULMONARY PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

Pavlenko G.P., Sukhomlyn T.A., Petrenko R.V.

Key words: lungs, platelets, endothelial cells, inflammation, adhesion

The article is devoted to an important problem of physiology as studying the influence of platelets on the respiratory system. The analysis of current literature published in Ukraine and abroad enables us to sum up the main effects of platelets in lungs. Platelets are known as the chief effector cells in haemostasis and have additional functions in vascular integrity and repair. They play an important role in inflammation and can influence immune responses. Recent discoveries have established new findings relevant to influences of platelets on lung biology. The lungs are reservoirs for megakaryocytes, the precursor cells in thrombopoiesis. Platelets contribute to the pathogenesis of lung diseases, including acute respiratory distress syndrome, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, pneumonia and lung cancer. This review highlights potential role of platelets in respiratory tract disorders.

УДК 61:621.3

Павлик А.В., Біда О.В.

ВИКОРИСТАННЯ АДИТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В СТОМАТОЛОГІЇ

ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ», м. Київ

НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

Адитивні технології або технології пошарового синтезу – напрям «цифрового» виробництва, який, на даний час, набуває все більшого поширення. Існує безліч технологій, які можна назвати адитивними, оскільки об'єднує їх одне: побудова моделі відбувається шляхом додавання матеріалу (від англ. Add – «додавати»), на відміну від традиційних технологій, де створення деталі відбувається шляхом литва у заздалегідь підготовані форми. В даний час в стоматології активно застосовуються методи швидкого прототипування, зокрема селективне лазерне спікання. Технологія пошарового синтезу дозволяє відтворювати вироби з високим ступенем точності, забезпечити однорідну структуру і поліпшені механічні характеристики, а також зменшити кількість етапів виготовлення ортопедичних конструкцій, заощаджуючи час лікаря-стоматолога та зубного техника.

Ключові слова: непрямі реставрації, CAD/CAM, внутрішньоротове сканування, адитивні технології, пошаровий синтез, селективне лазерне спікання.

Аналіз наукової літератури проведено в рамках виконання фрагменту науково-дослідної роботи кафедри ортопедичної стоматології та ортодонції ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ» «Підвищення ефективності ортопедичного і ортодонтичного лікування хворих з дефектами зубів, зубних рядів, аномаліями та деформаціями зубощелепного апарату», № держ. реєстрації 0206U011147.

На сучасному етапі розвитку ортопедичної стоматології перед лікарями постає задача не тільки відновити цілісність зубів і зубних рядів, а й разом із тим забезпечити відновлення жувальної та мовної функцій зубощелепного апарату саме в комплексі з високими естетичними показниками готових реставрацій [22].

Сучасні досягнення ортопедичної стоматології значною мірою базуються на використанні новітніх технологій і матеріалів. Підвищення ефективності ортопедичного лікування проводиться в таких напрямках: удосконалюються методики виготовлення незнімних протезів, розробляються нові матеріали, змінюються принципи виготовлення протезів. Тривалий час основними конструкційними матеріалами для незнімних зубних протезів являлись кобальтохромові та нікельхромові сплави, котрі облицьовували керамічними матеріалами [11].

На сучасному етапі розвитку методик естетичної реставрації для заміщення дефектів твердих тканин зубів та зубних рядів усе ширше використовуються прогресивні комп'ютерні технології обробки даних і керування процесами автоматизованого виробництва конструкцій [10]. Із цією метою застосовуються програмні модулі зі зручним графічним інтерфейсом для автоматизованої взаємодії завдань проектування та виробничих комплексів.

Технології автоматизованого проектування (computer aided design – CAD), автоматизованого виробництва (computer aided manufacturing – CAM) та автоматизованої розробки або конструювання (computer aided engineering – CAE) пов'язані між собою та мають назву систем автоматичного проектування (САПР) [23]. Таким чином, у сучасній стоматології все ширше впроваджується методика виготовлення конструкцій протезів із залученням різноманітних унікальних апаратно-програмних комплексів планування.

Перші спроби використання CAD-CAM-технологій в стоматології були здійснені Альтшулером Б. (США), Дюре Ф. (Франція), Морманном В. і Брандестіні М. (Швейцарія) [4,5,18].

У сучасних CAD/CAM-системах тривимірне зображення препарованого зуба переводиться в цифрову форму з використанням лазерних сканерів і оптичних камер. Будь-яка сучасна CAD/CAM-система складається з трьох функціональних модулів:

- оптичної та/або лазерної системи для отримання зображення;
- комп'ютерної системи для обробки інформації та моделювання протеза (CAD-система);
- обробного центру з комп'ютерним управлінням для виготовлення протеза (CAM-система).

Отже, CAD-CAM - виготовлення зубних протезів складається з трьох основних етапів: сканування, проектування, виготовлення [3,5,6,7].

Кількість і різноманітність CAD/CAM-систем зростають із кожним роком, вони різняться як технологічним підходом, так і вибором матеріалів. Еволюція комп'ютерних систем у стоматології викликала необхідність розвитку матеріалів, які, з одного боку, легко піддаються обробці, а з іншого, мають найвищі показники міцності, що дозволяє їх використовувати для виготовлення стандартних заготовок, наприклад, застосовуваних для фрезерування (Duret F).

CAD/CAM-технологія дозволяє отримувати каркаси зубних протезів найвищої точності, прекрасної біосумісності і бездоганної естетики при високій автоматизації праці; максимально виключивши неточності, заздалегідь побачити повноцінну модель зубного протеза, щоб якнайкраще спланувати сам процес протезування [14]. Завдяки комп'ютерному моделюванню можна ще до початку роботи побачити, яким буде вигляд пацієнта з новими зубами, і вибрати опти-

мальний варіант.

За допомогою CAD/CAM-систем можна виготовити поодинокі коронки і мостоподібні протези малої і великої протяжності, телескопічні коронки, індивідуальні абатменти для імплантатів, відтворити повну анатомічну форму для моделей прес-кераміки, що наноситься на каркас (overpress), створити тимчасові коронки в повний профіль і різні моделі для лиття. Матеріалом може бути діоксид цирконію, титан, кобальтохромовий сплав, пластмаса, віск [4].

У порівнянні з литвом - традиційним методом виготовлення каркасів, технологія CAD/CAM не вимагає такої високої кваліфікації і великого досвіду техніка, не займає так багато робочого часу і затрат; при роботі устаткування забруднення робочої зони значно менше, ніж при литті. Комплекс CAD/CAM може обслуговувати один техник, що є перевагою технології.

До особливих переваг CAD/CAM відносяться вища точність виготовлення (відхилення розмірів 15-20 μm порівняно з 50-70 μm при литві); високий рівень автоматизації праці (заощадження робочого часу техніка більш ніж в п'ять разів); велика продуктивність (до 120 од. у добу); можливість моделювання на робочому місці, а виготовлення - у віддаленому фрезерному центрі; широкий спектр матеріалів, компактність устаткування (CAD/CAM-комплекс займає приміщення площею 10 кв. м) [4,5].

Адитивні технології (3D-друк) — одна з форм технологій CAD/CAM виробництва, де тривимірний об'єкт створюється шляхом накладання послідовних шарів матеріалу (друку, вирощування) за даними цифрової моделі. Друк здійснюється спеціальним пристроєм — 3D-принтером, який забезпечує створення фізичного об'єкта шляхом послідовного накладання пластичного матеріалу на основі віртуальної 3D-моделі. 3D-принтери, як правило, швидші, більш доступні і простіші у використанні, ніж інші технології адитивного виробництва. 3D-принтери пропонують розробникам продуктів можливість друку деталей і механізмів з декількох матеріалів та з різними механічними і фізичними властивостями за один процес складання.

Всі технології 3D-друку ґрунтуються на чотирьох базових методах переробки матеріалів: екструзія — видавлювання розплавленого матеріалу, фотополімеризація — затвердження полімеру ультрафіолетом чи лазерним випромінюванням, гранулювання — склеювання чи спікання частин матеріалу, і ламінування — склеювання шарів матеріалу з послідовним вирізанням

З аналізу та огляду публікацій по даній тематиці [1,2,4], можливо зробити висновок, що на сьогоднішній день в стоматології найбільше поширення отримали дві технології швидкого прототипування — лазерна та струменева, котрі, в свою чергу, розділяються на такі основні різновиди:

1. Лазерні технології:

- стереолітографія (stereolithographyapparatus чи SLA-технологія);
- селективне лазерне спікання (selectivelasersintering чи SLS-технологія);
- ламінування чи пошарове формування моделей із листового матеріалу (laminatedobjectmanufacturing чи LOM-технологія);

2. Струменеві технології:

- моделювання методом наплавлення (fuseddepositionmodeling або FDM-технологія).

Найбільші перспективи для застосування у стоматології має технологія SLS, що має широкий вибір металевих сплавів у вигляді порошкових матеріалів. Вирощений об'єкт складається із металу (на 99,99%) та має високі механічні властивості, тому може бути використаний як готовий продукт.

В основі прямого лазерного спікання лежить ущільнення по типу рідкофазного спікання. При рідкофазному спіканні в порошковому тілі виникає свого роду капілярна система, що складається з твердої, рідкої і газоподібної фаз. Отримання протезів методом лазерного спікання ґрунтується на затіканні утвореного розплаву - зв'язки під дією капілярних сил в порожнечі між частками. В процесі виготовлення зубних протезів методом лазерного спікання використовуються сплави або з'єднання з низькою температурою плавлення, такі як нержавіюча сталь, кобальтохромові сплави, титан, алюмінієві сплави.

В процесі SLS застосовуються лазерний промінь і та платформа, що опускається з певним кроком. Порошок для спікання подається із живильника та за допомогою спеціального ролику тонким шаром розподіляється по поверхні платформи. Промінь лазера спочатку обводить контур шару майбутнього виробу, а потім сканує усю поверхню всередині цього контуру. В результаті, внаслідок теплової дії лазерного випромінювання частинки порошку оплавляються і потім тверднуть, утворюючи тверду масу певної товщини, форма та розміри якої відповідає шару 3D-моделі виробу-прототипу. Генерація усього виробу відбувається від низу до верху, шар за шаром. При цьому воно постійно занурене у ванну з початкового вихідного порошку, що є підтримувальною опорою [1,17,20,29].

В якості вихідного матеріалу застосовуються сипучі матеріали з характерним розміром часток до 1,0 мм. Порошки розділяють за розміром часток (за діаметром d), розділюючи їх на нанодисперсні з $d < 0,001$ мкм, ультрадисперсні — $d = 0,01-0,1$ мкм, високодисперсні $d = 0,1-10$ мкм, мілкі — $d = 10-40$ мкм, середні — $d = 40-250$ мкм та великі — $d = 250-1\,000$ мкм [1].

Широкого поширення в стоматології набули порошки кобальтохромового та кобальтохромомолібденового сплаву, титану, вольфраму — мікодисперсні матеріали з низькою температурою плавлення, низькою відбивною здатністю, та діаметром часток до 30 мкм [8].

Одним з найважливіших чинників, що визначають ефективність методів пошарового синтезу виробів, є продуктивність процесу, яка досліджена в роботі Саприкіна А.А. За результатами проведених досліджень, час виготовлення прототипу складається з трьох частин [8]:

1. часу підготовки даних для виконавчого механізму $T_{\text{пд}}$;
2. часу синтезу прототипу;
3. часу додаткової обробки готового виробу $T_{\text{до}}$.

Розрахунок циклічної продуктивності процесу пошарового синтезу можна провести по формулі

$$Q = \frac{1}{T_{\text{пд}} + \sum_{i=1}^n (t_{\text{pi}} + t_{\text{xi}}) + T_{\text{до}}}$$

Стосовно до технології SLS формула швидкості виготовлення виробу матиме вигляд:

$$Q = \frac{1}{T_{\text{пд}} + \left(\frac{4\Phi\sqrt{1-P_2}}{\pi d h V} \right) + \sum_{i=1}^n t_{\text{xi}} + T_{\text{до}}}$$

Де t_{pi} і t_{xi} – час робочих та холостих ходів при виготовленні поодинокого шару відповідно, Φ – об'єм моделі; h – товщина шару, що запікається; d – діаметр лазерної плями; V – швидкість

сканування; P – коефіцієнт технологічності форми моделі шару відповідно; n – число шарів в прототипі; Q вимірюється в шт./хв [8, 9].

Вивчення процесу SLS проводилось і в роботі Саприкіної Н.А. [27], де, окрім товщини шару спікання, досліджувалася також отримувана шорсткість поверхні. Експерименти проводилися на технологічному лазерному комплексі, що складався з ітербієвого волоконного лазера ЛК-100-В, трикоординатного столу, системи ЧПУ та оригінального програмного забезпечення. Запикався кобальтхромолібденний порошок DSK-F75, який застосовується для виготовлення імплантатів у відновній медицині і для виробів, що використовуються при високій температурі. Варіювались параметри потужності випромінювання P (Вт), діаметр фокусування променя лазера dn (мм), швидкість переміщення променя лазера V (мм/хв), крок сканування S (мм), температура підігрівання порошкової композиції t (°C), захисне середовище (аргон, азот) і механоактивація порошку. За допомогою методів планування експериментів отримані наступні емпіричні залежності товщини спеченого шару від технологічних режимів:

$$Z = 1,9 + 0,04 \cdot P + 0,027 \cdot V + 0,000057 \cdot V^2 + 0,000001 \cdot t^2 + 0,0029 \cdot t - 120 \cdot S^2 - S - 0,000294 \cdot P \cdot t + 0,25 \cdot V \cdot S$$

Аналіз залежностей дозволив встановити раціональні області технологічних режимів для кобальтхромолібденного порошку:

$$P = 10-20 \text{ Вт}, V = 100-300 \text{ мм/хв}, S = 0,1-0,15 \text{ мм}, t = 26-200^\circ \text{C}$$

Важливу роль як для зчеплення суміжних шарів прототипу, так і для якості зовнішньої поверхні виробу грає шорсткість спеченої поверхні.

$$R_z = 395 + 53 \cdot P + 0,9 \cdot V - t - 2400 \cdot S - 0,15 \cdot P \cdot V - 0,3 \cdot P \cdot t$$

Аналіз залежностей показує, що основними параметрами, що впливають на шорсткість спеченої поверхні, є потужність випромінювання, швидкість переміщення променя лазера і крок сканування [9,12]. В майбутньому, наявна шорсткість поверхні конструкції може зберегти час, уникнувши процедури піскоструменевої обробки.

Важливим аспектом в довговічності ортопедичних конструкцій є крайове прилягання і внутрішня точність виготовлення. На сьогоднішній час визначення якості прилягання незнімних конструкцій зубних протезів досліджувалась багатьма авторами [13,16,21,23,25,26,27]. Американська Стоматологічна Асоціація (ADA) визначає доцільним результатом досягнення проміжку між внутрішньою поверхнею конструкції та зубом в межах 25 μm . Однак, на практиці таке прилягання отримати досить важко. Згідно Assif і ін., середня величина простору між краєм конструкції та куксою наближається до 140 μm [13], в той час як Хунг і ін. пропонують величину в 50-75 μm [21]. Gulker припускає, що прийнятною величиною може бути проміжок навіть в 200 μm [19]. У той же час, Quante K., UcarY. і ін. наводять якості

Внаслідок порівняно високого рівня шорсткості вона вимірювалася на інструментальному мікроскопі ИМЦ 100×50А на поперечних шліфах поодинокого спеченого шару за спеціальною методикою. У результаті були отримані залежності параметру шорсткості (R_z) спеченого шару від технологічних параметрів SLS наступного вигляду:

крайового прилягання для конструкцій виготовлених шляхом лазерного спікання в межах 76-93 μm [26,29]. Таким чином, клінічне прийняття крайового прилягання в різних дослідженнях варіюється. Проте, в багатьох випадках при проведенні досліджень просто проміжок вважали рівним 120 μm , як було запропоновано McLean J.W. і von Fraunhofer J.A. як визначення клінічно прийнятного діапазону [25]. У цьому дослідженні, було визначено крайове прилягання 36,96 μm , 63,21 μm , і 70,98 μm для литих, виготовлених шляхом комп'ютерного фрезерування, і прямого лазерного спікання металу (DMLS). Пришийкове прилягання було 45,66 μm , 70,05 μm і 87,71 μm відповідно. Крім того, вимірювання на пришийковій ділянці виявили більш широкий розрив у всіх групах, ніж в ділянці крайового прилягання. Це, ймовірно, пов'язано з викривленням кукси відпрепарованих опорних зубів від краю до внутрішньої області; Проте, середні проміжки на крайовій та пришийковій ділянці були менші 100 μm . Загалом, якість крайового прилягання у всіх досліджуваних групах були кращі запропонованого клінічного значення в 120 μm [26].

Аналіз літературних джерел показав, що області застосування в стоматології методів селективного лазерного спікання визначаються як фізико-механічними властивостями матеріалу, так і досяжною точністю і якістю його поверхні. Отримання складних деталей з металевих порошкових матеріалів з необхідними геометричними і фізико-механічними властивостями дозволяє значно розширити сфери використання даної технології.

Перспективи подальших досліджень

Селективне лазерне спікання – сучасна технологія, яка може стати альтернативою методам литва та фрезерування каркасів ортопедичних конструкцій. Проте, питання особливостей та якості фіксації естетичного облицювання на металевих каркасах, виготовлених з використанням адитивних технологій залишається маловивченим.

Література

1. Интегрированные генеративные технологии : учеб. пособие [для студ. выс. учеб. заведений] / А.И. Грабченко, Ю.Н. Внуков, В.Л. Доброскок, Л.И. Пупань, В.А. Фадеев; под ред. А.И. Грабченко. – Харьков : НТУ «ХПИ», 2011. – 416 с.
2. Баева Л.С. Современные технологии аддитивного изготовления объектов / Л.С. Баева, А.А. Маринин // Вестник МГТУ. – 2014. – Т.17, № 1. – С. 7-12.
3. Лебеденко И.Ю. Компьютерные реставрационные технологии в стоматологии. Реальность и перспективы / И.Ю. Лебеденко, А.Б. Перегудов, С.М. Вафин // Панорама ортопедической стоматологии. – 2000. – № 2. – С. 40-45.
4. Нідзельський М.Я. Роль комп'ютерних технологій в сучасній ортопедичній стоматології / М.Я. Нідзельський, Г.М. Давиденко, Н.В. Цветкова, В.М. Соколовська // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 4. – С. 161-164.
5. Ретинская М.В. CEREC от экзотики до реальности / М.В. Ретинская [и др.] // Cathedra. – 2006. – № 4. – С. 40.
6. Ретинская М.В. Современные безметалловые реставрации "CEREC" / М.В. Ретинская [и др.] // Современная ортопедическая стоматология. – 2007. – № 8. – С. 18-21.
7. Ряховский А.Н. Сравнение четырёх CAD/CAM-систем для изготовления зубных протезов / А.Н. Ряховский, А.А. Карапетян, Б.В. Трифонов // Панорама ортопедической стоматологии. – 2006. – № 3. – С. 8-18.
8. Сапрыкин А.А. Повышение производительности процесса селективного лазерного спекания при изготовлении прототипов : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. техн. наук : спец. 05.02.07 «Технология и оборудование механической и физико-технической обработки» / А.А. Сапрыкин; Томск, 2006. – 16 с.
9. Сапрыкина Н.А. Совершенствование технологии формирования поверхностного слоя изделий, полученных послойным лазерным спеканием : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. техн. наук : спец. 05.02.07 «Технология и оборудование механической и физико-технической обработки» / Н.А. Сапрыкина; Тюмень, 2013. – 20 с.
10. Трезубов В.Н. Протетическая реставрация зубов. Система CEREC / В.Н. Трезубов, С.Д. Арутюнов // СПб. : СпецЛит, 2003. – 63 с.
11. Юрковец П.В. Профилактика нарушения целостности металло-керамических зубных протезов на каркасах из благородных сплавов / П.В. Юрковец, И.Ю. Лебеденко // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 6-9.
12. Abou Tara M. Clinical outcome of metal-ceramic crowns fabricated with laser-sintering technology / M. Abou Tara, S. Eshbach, F. Bohlson, M. Kern // Int. J. Prosthodont. – 2011. – Vol. 24. – P. 46-48.
13. Assif D. The flow of zinc phosphate cement under a full-coverage restoration and its effect on marginal adaptation according to the location of cement application / D. Assif, Y. Rimer, I. Aviv // Quintessence Int. – 1987. – Vol. 18. – P. 765-774.
14. Ausiello P. 3D-finite element analyses of cusp movements in a human upper premolar, restored with adhesive resin-based composites / P. Ausiello, A. Apicella, C.L. Davidson, S. Rengo // J. Biomechanics. – 2007. – Vol. 34. – P. 1269-1277.
15. Baltzer A. VITA CAD-Temp for InLab and Cerec 3D / A. Baltzer, V. Kaufman-Jinoian // Int. J. Comp. Dent. – 2009. – Vol.10, № 1. – P. 99-103.
16. Bindl A. Marginal and internal fit of all-ceramic CAD/CAM crown copings on chamfer preparations / A. Bindl, W.H. Morman // J. Oral Rehabil. – 2005. – Vol. 32. – P. 441-447.
17. Chua C.K. Rapid Prototyping: Principles and Applications / C.K. Chua, K.F. Leong, C.S. Lim. – [Second Edition]. – World Scientific Publishing, 2003. – 420 p.
18. Duret F. CAD/CAM imaging in dentistry / F. Duret, J. D. Preston // Current Opinion in Dentistry. – 1991. – № 1. – P. 150-154.
19. Gulker I. Margins / I. Gulker // N Y State Dent J. – 1985. – Vol. 51. – P. 213-217.
20. Hague R.J.M. Rapid Prototyping, Tooling and Manufacturing / R.J.M. Hague, P.E. Reeves // Smithers Rapra Publishing. – 2000. – P.118.
21. Hung S.H. Marginal fit of porcelain-fused-to-metal and two types of ceramic crown / S.H. Hung, K.S. Hung, J.D. Eick, R.P. Chappell // J. Prosthet. Dent. – 1990. – Vol. 63. – P. 26-31.
22. Iranside J.C. Light transmission of ceramic core material used in fixed prosthodontics / J.C. Iranside // Quintessence Dent. Technol. – 1993. – Vol. 16. – P. 103-106.
23. Kokubo Y. Clinical marginal and internal gaps of Procera all ceramic crowns / Y. Kokubo, C. Ohkubo, M. Tsumita [et al.] // Clinical J. Oral Rehabil. – 2005. – Vol. 32. – P. 526-530.
24. Lee Kunwoo. Основы САПР (CAD/CAM/CAE) / Lee Kunwoo : СПб. : Питер, 2004. – С. 17-24.
25. McLean J.W. The estimation of cement film thickness by an in vivo technique / J.W. McLean, J.A. von Fraunhofer // Br. Dent J. – 1971. – Vol. 131. – P.107-111.
26. Örtorp A. The fit of cobalt-chromium three-unit fixed dental prostheses fabricated with four different techniques: a comparative in vitro study / A. Örtorp, D. Jönsson, A. Mouhsen, P. Vult von Steyern // Dent Mater. – 2011. – Vol. 27. – P. 356-363.
27. Quante K. Marginal and internal fit of metal-ceramic crowns fabricated with a new laser melting technology / K. Quante, K. Ludwig, M. Kern // Dent Mater. – 2008. – Vol. 24. – P. 1311-1315.
28. Todd G. User's Guide to Rapid Prototyping / G. Todd - Society of Manufacturing Engineers (US), 2004. – 404 p.
29. Ucar Y. Internal fit evaluation of crowns prepared using a new dental crown fabrication technique: laser-sintered Co-Cr crowns / Y. Ucar, T. Akova, M.S. Akyil, W.A. Brantley // J. Prosthet. Dent. – 2009. – Vol. 102. – P. 253-259.

Реферат

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СТОМАТОЛОГИИ

Павлик А. В., Беда А.В.

Ключевые слова: непрямые реставрации, CAD/CAM, внутриротовое сканирования, аддитивные технологии, послойный синтез, селективное лазерное спекание.

Аддитивные технологии или технологии послойного синтеза - наиболее динамично развивающееся сегодня направление «цифрового» производства. Существует множество технологий, которые можно назвать аддитивными, поскольку объединяет их одно: построение модели происходит путем добавления материала (от англ. Add - «добавлять») в отличие от традиционных технологий, где создание детали происходит путем литья в заранее подготовленные формы. В настоящее время в стоматологии активно применяются методы быстрого прототипирования, в частности селективное лазерное спекание. Технология послойного синтеза позволяет воспроизводить изделия с высокой степенью точности, а также обеспечить однородную структуру и улучшенные механические характеристики, уменьшить количество этапов изготовления ортопедических конструкций, экономя время врача-стоматолога и зубного техника.

Summary

ADDITIVE TECHNOLOGIES IN DENTISTRY

Pavlik A. V., Bida O. V.

Key words: prosthetic dentistry, indirect restoration, CAD/CAM, intraoral scanner, additive technology, layer-by-layer synthesis, selective laser sintering.

Additive technology or the technology of layer-by-layer synthesis is the fastest growing trend of today's digital production. There are many technologies that can be called "additive", but they all have one common thing: the model is built up by adding the material, unlike the traditional technologies, where the part is built up by casting in pre-prepared mold. Currently, rapid prototyping methods are widely used in dentistry, and the selective laser sintering in particular. The technology of layered synthesis allows dental technicians to reproduce products with high precision, and also to provide a homogeneous structure as well as to improved mechanical properties. This technology reduces the number of steps in denture manufacturing and is time-saving.

УДК 616.311-002.44-02-085.277.3-08-039.71

Сухіна І.С.

ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ ХІМІО-ІНДУКОВАНОГО ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТУ

Харківський національний медичний університет

Протипухлинна хіміотерапія є одним з найважливіших розділів сучасної онкології, проведення якої завжди супроводжується розвитком побічних реакцій, у тому числі з боку органів порожнини рота. Раннє виявлення орального мукозиту, коректна оцінка клінічної ситуації, раціональний план лікування з активним втручанням мають першорядне значення для попередження та мінімізації стоматологічних проблем, що дозволить запобігти затримкам або перебоям в таймінгу протиракової терапії для максимального комфорту та ефективності основного лікування пацієнта. В статті обґрунтовано необхідність ретельного обстеження стоматологом пацієнток до початку лікування та дотримання раціональної гігієни порожнини рота на протязі усіх циклів цитостатичного лікування. Представлені основні медикаментозні препарати, що застосовуються для зниження проявів цитостатичного лікування в порожнині рота. Обґрунтовано необхідність застосування превентивної терапії для зниження проявів орального мукозиту.

Ключові слова: оральний мукозит, поліхіміотерапія, рак молочної залози.

Дана робота виконана відповідно до наукової тематики кафедри стоматології «Удосконалення та розробка нових індивідуалізованих методів діагностики та лікування стоматологічних захворювань у дітей та дорослих», № державної реєстрації 0112U002382.

Одним з найбільш значних побічних ефектів сучасної протипухлинної терапії є запалення слизової оболонки (СО) – хіміотерапевтично-асоційований мукозит, який може вражати будь-яку частину шлунково-кишкового тракту, в тому числі порожнину рота (стоматит), становлячи серйозну проблему, значно знижуючи якість життя пацієнтів за рахунок больового синдрому, приводячи до порушення харчування, втрати ваги, зміни термінів лікування [16,19].

Будучи одним з дозозлімітуючих ефектів хіміотерапії раку, мукозит проявляється запаленням СО і підслизового шару, та наявністю виразок на них. Висока проліферативна активність епітеліальних клітин СОПР робить їх особливо чутливими до руйнівної дії цитостатичних препаратів. Частота патології СОПР у онкологічних хворих дуже висока (досягає 90 %), навіть в умовах стандартної ПХТ [26], збільшуючись після повторних курсів поліхіміотерапії (ПХТ) через кумулятивну токсичність цитостатиків [11].

Особливо важливою ця проблема є для хворих на рак молочної залози (РМЗ) через високу захворюваність та тропність хіміопрепаратів до

СО шлунково-кишкового тракту, навіть при стандартних протоколах лікування [14].

Факторами, що сприяють розвитку мукозиту в порожнині рота і затьагують його перебіг, є початковий стан місцевої флори (недостатні гігієнічні заходи), гостра або відстрочена нудота і блювота (подразнююча дія шлункового соку), токсична нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів < 1000 в 1 мм³), просунута стадія, гастродуоденальна патологія в анамнезі, похилий вік [25].

До числа найбільш складних і маловивчених на сьогодні є питання адекватного та диференційованого підходу до профілактики, ранньої діагностики та лікування ускладнень цитостатичної терапії в порожнині рота, якому приділяється недостатня увага клініцистів, як стоматологів, так і онкологів.

Історично, боротьба з мукозитом була орієнтована на паліативне полегшення симптомів. Проте, останнім часом основна увага приділяється профілактиці та зниженню ризику розвитку мукозиту.

Стан порожнини рота відображає рівень загального стану організму, тому її ретельний

огляд у онкологічних хворих може своєчасно виявити наявність токсичності протипухлинної терапії. Тому, обов'язком лікарів є попередження і зведення до мінімуму побічних ефектів з боку порожнини рота у всіх пацієнтів під час проведення протипухлинної терапії. Раннє виявлення орального мукозиту, коректна оцінка клінічної ситуації, раціональний план лікування з активним втручанням мають першорядне значення для попередження та мінімізації стоматологічних проблем, що дозволить запобігти затримкам або перебоям в таймінгу протиракової терапії для максимального комфорту та ефективності основного лікування пацієнта [2,4].

Загальноприйнятною є думка експертів-онкологів про те, що всі пацієнти, які отримують високодозну хіміотерапію, трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або променеву терапію (пухлини області голови і шиї), до початку лікування повинні пройти оцінку стану порожнини рота і бути оглянутими стоматологом з максимально можливою санацією [22,25]. Так, при стоматологічному супроводі хворих на рак слизової оболонки порожнини рота відзначено зниження стоматотоксичності з 47,0 до 27,2 % зі зниженням в 2 рази геморагічних та інфекційних ускладнень [2]. Водночас результати дослідження щодо причинної ролі оральної бактеріальної мікрофлори у розвитку мукозиту у дітей свідчать про те, що їх стоматологічний статус (рівень гігієни порожнини рота, стан періодонта, інтенсивність карієсу) в періоди, що передують високодозній ХТ гострого лімфобластного лейкозу метотрексатом, не має впливу на частоту і тяжкість орального мукозиту, що не підтримує гіпотезу про істотну роль оральної бактеріальної мікрофлори у розвитку мукозиту [24].

Необхідним є формування у пацієнта знань та вмінь щодо підтримки належної індивідуальної гігієни порожнини рота протягом всіх етапів протипухлинного лікування [19].

Пацієнтам рекомендували чистити зуби 2 рази/добу зубною щіткою середньої жорсткості, використовуючи зубну пасту, яка містить фтор, і гігієнічний ополіскувач для порожнини рота; не користуватися зубочистками, уникати вживання абразивної їжі, уникати застосування ополіскувачів для порожнини рота на спиртовій основі [7].

Пацієнтам, які відчувають труднощі або не мають можливості виконання стандартної гігієни порожнини рота, замість зубних щіток, можливо, слід використовувати ватяні палички і поролонові валики. При використанні поролонових насадок і ватних паличок необхідно бути впевненим у їх стерильності [5].

Зубні протези необхідно очищати після кожного прийому їжі та замочувати на ніч у розчині для зубних протезів. Протези повинні дезінфікуватися 1-2 рази на тиждень [27].

Кріотерапія є альтернативним методом запобігання шкідливої дії хіміотерапії на тканини, а також методом зменшення тяжкості мукозиту у онкологічних хворих з високим ризиком його виникнення. Застосування кубиків льоду за 5 хв. до ХТ знижує частоту виникнення мукозиту з 90 до 36,7 %. Внаслідок звуження судин слизової оболонки порожнини рота знижується тривалість дії цитостатика на клітини епітелію, що знаходиться в стадії реплікації. Однак така міра ефективна тільки при болюсному введенні хіміопрепаратів [29].

Saphosol/Капосол (Cytogen Corp) застосовується як доповнення до стандартного догляду за порожниною рота для зволоження та очищення слизової оболонки порожнини рота, язика та ротоглотки, а також при лікуванні мукозиту, гіпосалівації або ксеростомії, незалежно від причини їх виникнення [12].

Механізм дії даного препарату повністю не вивчено, проте він відрізняється високою концентрацією іонів кальцію і фосфату, які, гіпотетично, проникають у міжклітинний простір і в області ураження слизової оболонки. За своїм іонним складом препарат повторює інгредієнти натуральної слини. При цьому кальцій, який знаходиться в його складі, сприяє відновленню тканин, а фосфат є ключовим будівельним елементом слизової оболонки, який допомагає підтримувати рН-баланс, що істотно знижує ризик надмірного бактеріального росту на слизовій оболонці порожнини рота. Прийом Капосола, як стандартну профілактику орального мукозиту, слід починати за день до початку курсу протипухлинної терапії [6].

Препарат Kerivance/Керіванс (palifermin, Amgen) – рекомбінантний людський фактор росту кератоцитів, підсилює проліферацію епітеліальних клітин і, таким чином, спрямований на зменшення частоти розвитку важких мукозитів. Він вводиться протягом 3 днів перед початком ХТ і протягом 3 днів після її закінчення, зменшуючи рівень захворюваності мукозитом з 93 до 63 % у пацієнтів з гемобластозами [17].

Аміфостин (Amifostine) – антиоксидантний цитопротекторний препарат, що захищає не залучені в пухлинний ріст клітини від цитостатичного впливу. У серії клінічних досліджень було виявлено мукозопротекторну дію аміфостина при його підшкірному (500 мг/м²) та внутрішньовенному (740 мг/м²) введенні [4].

Сьогодні важливе місце в профілактиці і лікуванні мукозиту, що розвинувся після цитотоксичного лікування, займає рослинний лікарський препарат тонзілгон Н — комбінований препарат, що містить водно-спиртові екстракти лікарської рослинної сировини: кореня алтея, квіток ромашки, трави хвоща, листа волоського горіха, трави деревію, кори дуба і трави кульбаби лікарської. Фармакологічні властивості препарату зумо-

влені біологічно активними речовинами, що входять до складу препарату. Тонзілгон Н має протизапальну та антисептичну дію. Активні компоненти, що входять до складу ромашки, алтея і хвоща, сприяють підвищенню активності неспецифічних факторів захисту організму. Полісахариди, ефірні масла і флавоноїди ромашки, алтея і деревію, таніни кори дуба мають протизапальну дію і сприяють зменшенню набряку слизової оболонки дихальних шляхів. Проведено 48 профілактичних курсів тонзілгона Н 18 хворим. На цьому фоні у жодного з них не було відзначено ознак мукозиту [9].

Таким чином, тонзілгон Н виявився досить ефективним засобом профілактики та лікування мукозиту у хворих, які отримують цитотоксичну терапію. Цей препарат можна рекомендувати після кожного курсу хіміотерапії всім хворим, яким проводиться ПХТ за особливо агресивними схемами (зокрема, при лікуванні раку ШКТ).

Підхід до лікування орального мукозиту носить допоміжний і паліативний характер. Його мета – полегшити симптоми і попередити появу вторинних ускладнень, таких як дегідратація, кахексія і додаткове інфікування.

Тактика ведення пацієнтів при стоматиті визначається ступенем даного ускладнення. При III і IV ступені необхідно припинити хіміотерапію і почати лікування стоматиту. При супутній нейтропенії необхідне системне застосування антибіотиків широкого спектру, антигрибкових препаратів (ністатин, захисні таблетки леворина), стимуляторів лейкопоезу та імунітету, гемопоетичних колонієстимулюючих факторів (лейкомас, нейпоген, граноцит) [28].

У кожному окремому випадку формується індивідуальна тактика залежно від поєднання мукозиту з іншими ускладненнями хіміотерапії. Відомо, що специфічних лікарських засобів для лікування мукозиту порожнини рота не існує [1]. Але застосування на уражену слизову оболонку аплікацій масла обліпіхи, слабкого розчину прополісу в молоці, вітаміну B12 та вітаміну E з ампул, полоскання 2 % розчином метилурацилу, розчинами антацидів (2 % розчину натрію бікарбонату), 0,10-0,12 % розчином хлоргексидину сприяє загоєнню виразок, регресії запалення і епітелізації. При позитивних пробах на *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli* показані полоскання розчинами хлоргексидину, розчинними антибіотиками (гентаміцином, лінкоміцином та іншими), аплікацій на виразки суспензії тетрацикліну в умовах нейтропенії.

Ряд дослідників вказують на позитивний вплив препаратів, які містять лізоцим [10], цинкосольфат [15], гліцин [20], продукти меду [21] та лазерної терапії [18].

Паліативне лікування ускладнення передбачає прийом їжі м'якої консистенції з відмовою від

гострих, солоних, кислих і гарячих страв, обробкою перед їжею порожнини рота місцевими анестетиками (1 – 5 % розчин лідокаїну, переважно тільки пошкоджених ділянок щоб уникнути повної втрати смаку), "маломікробну дієту", відому з використання при трансплантації кісткового мозку і фебрильної нейтропенії, молочні коктейлі з морозивом [8].

Не завжди звертається увага на супроводжуючу мукозит ксеростомію. Проте, сухість в порожнині рота через відсутність адекватного слиновиділення різко обмежує якість життя хворих, викликаючи труднощі спілкування (мови і харчування) та, одночасно, зниження бар'єрної функції слизової оболонки проти інфекції. Сприяє регресії цих явищ полоскання стерильною водою або фізіологічним розчином, розчином бікарбонату натрію, що знижує в'язкість слини, і жувальні гумки без цукру, які активізують слиновиділення, розведений лимонний сік з штучними замінниками цукру, смоктання шматочків льоду. Разом з протизапальною дією посилює салівацію та знижує в'язкість слини також препарат Імудол, до складу якого входить лимонна кислота. Ефективними є аплікації препаратів-замінників слини в аерозолях (Xerolube, Glandosane Saliva Substitute), які є любрикантами для слизової оболонки, але не виконують антимікробної функції. У деяких онкологічних центрах Великобританії в якості любриканту при ксеростомії використовується так званий "коннектикутський пропис", який складається з 12 г метилцелюлози, 0,2 мл лимонної есенції (ароматизатора і стимулятора слиновиділення) і 1200 мл води, застосовуваний малими порціями в 3,0-5,0 мл щогодини для змочування слизової оболонки при відсутності болючих виразок (афт) [4,13].

Підсумовуючи, можна сказати, що система корекції основних шлунково-кишкових ускладнень в хіміотерапії є досить складною і вимагає узгодженості всіх заходів їх профілактики та комплексного лікування для отримання оптимальних результатів.

Проблема мукозиту розробляється нещодавно, що пояснює відносно невеликий обсяг доказової бази [23].

Клінічне та економічне значення орального мукозиту визначає необхідність подальших випробувань вже запропонованих засобів і методів та розробку нових підходів до профілактики та лікування цієї ятрогенної патології [30].

Література

1. Гершанович М.Л. Желудочно-кишечные осложнения химиотерапии / М.Л. Гершанович // М-лы III Российской онкол. конф. – СПб. – 1999. – Режим доступа <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/03/17.php>.
2. Иванова О.В. Актуальные вопросы совершенствования организации стоматологической помощи больным с местнораспространенным раком слизистой полости рта / О.В. Иванова, Г.Г. Матякин, А.В. Лепилин // Саратовский науч.-мед. журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 397–399.

3. Кондратьев В.Б. Осложнения химиотерапии рака ободочной кишки и методы их лечения / В.Б. Кондратьев // Практическая онкология. – 2000. – № 1. – С. 33–34.
4. Добровольский Н.А. Методы профилактики и лечения орального мукозита на фоне химио- и/или лучевой терапии / Н.А. Добровольский, Н.Е. Таваркиладзе, С.А. Стороженко [и др.] // Університетська клініка. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 22–25.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO): ред. рус. перевода: проф. С.А. Тюлядин, к.м.н. Д.А. Носов; проф. Н.И. Переводчикова. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – С. 397–403.
6. Васильева В.А. Опыт применения фосфата кальция у больных после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / В.А. Васильева, Л.А. Кузьмина, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология. – 2013. – Т. 57, № 3. – С. 11–13.
7. Патент 90978 Україна, МПК А61К 8/69. Спосіб профілактики проявів побічної дії цитостатичного лікування в порожнині рота у хворих на рак молочної залози // Сухина І. С., Соколова І. І.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u201402129; заявл. 03.03.2014; опубл. 10.06.2014, Бюл. № 11.
8. Поливиченко Е.В. Алиментарные мукозиты онкологических больных: новые пути нутритивной поддержки / Е.В. Поливиченко // Лечащий врач: журнал практикующего врача. – 2009. – № 8. – С. 81–83.
9. Попова Т.Н. Комбинированный растительный препарат в профилактике и лечении мукозита, индуцированного цитотоксической терапией / Т.Н. Попова, Т.П. Спирина, Е.А. Кузеванова // Вестник Оториноларингологии. – 2009. – Т. 6. – С. 80–82.
10. Рожкова Н.В. Сравнительная антидисбиотическая эффективность зубных эликсиров при экспериментальном дисбиозе слизистой полости рта / Н.В. Рожкова, В.А. Лабунец, В.В. Лепский, В.В. Лепский // Вісник стоматології. – 2011. – № 3. – С. 24–26.
11. Сухина И.С. Особенности состояния слизистой оболочки ротовой полости и губ у пациенток с раком молочной железы на этапах адъювантной полихимиотерапии / И.С. Сухина, И.И. Соколова // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – Вип. 2, т. 2 (93). – С. 251–255.
12. Шкляев С.С. Роль сопроводительной терапии кардиооксаном и капосолом при проведении химио- и лучевого лечения пациентов онкологического профиля / С.С. Шкляев // Науч.-практ. аспекты совр. онкол.: мат.-лы Всерос. науч.-практ. конф. (31 окт. 2013 г.). / [отв. ред. д.м.н., проф. Ю.А. Дыхно]. – Красноярск: тип. «Агурец», 2013. – С. 152.
13. Шумский А.В. Имудон в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта / А.В. Шумский // Стоматология. – 2000. – Т. 79, № 6. – С. 53–54.
14. Seiler S. Adverse event management of oral mucositis in patients with breast cancer / S. Seiler, J. Kosse, S. Loibl, C. Jackisch // Breast Care (Basel). – 2014. – № 9 (4). – P. 232–237.
15. Azizi A. Preventive Effect of Zinc Sulfate on Oral Mucositis / A. Azizi // 9th Iranian & 13th Kuwait Divisions of IADR joint Congress 2013. – 2013. – Режим доступа : https://www.researchgate.net/publication/269278857_preventive_effect_of_zinc_sulfate_on_the_mucositis_in_patients_receiving_chemotherapy_in_ahwaz_shafa_hospital.
16. Clarkson J. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment / J. Clarkson // The Cochrane Collaboration. – 2010. – 78 p.
17. Vadhan-Raj S. Clinical applications of palifermin: amelioration of oral mucositis and other potential indications / S. Vadhan-Raj, J.D. Goldberg, M.-A. Perales [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2013. – № 17 (11). – P. 1371–1384.
18. Lauria Silva G. B. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study [Electronic source] / G. B. Lauria Silva, N. Tomoko Sacono, A.F. Othon-Leite, E.F. Mendonça // Lasers in Medical Science. – 2014. – Режим доступа : http://www.researchgate.net/publication/264053638_Effect_of_low-level_laser_therapy_on_inflammatory mediator_release_during_chemotherapy-induced_oral_mucositis_a_randomized_preliminary_study.
19. Saito H. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis / H. Saito, Y. Watanabe, K. Sato [et al.] // Support Care Cancer. – 2014. – № 22 (11). – P. 2935–2940.
20. de Sousa Sá O.M. Glycine supplementation reduces the severity of chemotherapy-induced oral mucositis in hamsters / O.M. de Sousa Sá, N.N. Fontana Lopes, M.T. de Seixas Alves [et al.] // Natural Science – 2013. – № 5 (9). – P. 972–978.
21. Holt S. Honey/coffee product may reduce chemotherapy-induced oral mucositis / S. Holt // Focus on Alternative and Complementary Therapies. – 2014. – № 19 (4). – P. 225–226.
22. Santos P.S. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis / P.S. Santos, F.L. Coracin, J.C. Barros [et al.] // Clin. Transplant. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 325–338.
23. Lalla R.V. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / R.V. Lalla, J. Bowen, A. Barasch [et al.] // Cancer. – 2014. – № 120 (10). – P. 1453–1461.
24. Mathur V.P. Oral health in children with leukemia / V.P. Mathur, J.K. Dhillon, G. Kalra // Indian J. Palliat. Care. – 2012. – Vol. 18, № 12. – P. 12–16.
25. Coracin F.L. Oral health as a predictive factor for oral mucositis / F.L. Coracin, P.S. da Silva Santos, M. Gallotini [et al.] // Clinics. – 2013. – № 68 (6). – P. 792–796.
26. Kotya N. Oral Mucositis: prevention and management – a short communication / N. Kotya, V. Maloth, N. Nagalaxmi [et al.] // International Journal of Dental Research & Development (IJDRD). – 2014. – № 4 (3). – P. 1–6.
27. Kashiwazaki H. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation / H. Kashiwazaki, T. Matsushita, J. Sugita [et al.] // Support Care Cancer. – 2012. – № 20 (2). – P. 367–373.
28. Rothstein J. Химиотерапия рака и стоматологическая помощь / J. Rothstein // J. Dentistry Today. – 2004. – Vol. 23, № 12. – P. 387–390.
29. Saunders D.P. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients [Electronic source] / D.P. Saunders, J.B. Epstein, S. Elad [et al.] // Support Care Cancer. – 2013. – № 21. – P. 3191–3207. – Режим доступа : <http://download.springer.com/static/pdf/290/art%253A10.1007%252Fs00520-013-1871-y.pdf?auth66=1421135343dc7e4367de92c3d77d9d53a357fc94a2&ext=.pdf>
30. Tayyem A.-Q.M. Cryotherapy Effect on Oral Mucositis Severity Among Recipients of Bone Marrow Transplantation: A Literature Review / Abdel-Qader Mahmoud Tayyem // Clinical journal of oncology nursing. – 2014. – № 18 (4). – E84–E87.
31. Keefe D.M. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis / D.M. Keefe, M.M. Schubert, L.S. Elting [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol. 109 (5). – P. 820–831.

Реферат

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХИМИО-ИНДУЦИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА

Сухина И.С.

Ключевые слова: оральный мукозит, полихимиотерапия, рак молочной железы.

Противоопухолевая химиотерапия является одним из важнейших разделов современной онкологии, проведение которой всегда сопровождается развитием побочных реакций, в том числе со стороны органов полости рта. Раннее выявление орального мукозита, корректная оценка клинической ситуации, рациональный план лечения с активным вмешательством имеют первостепенное значение для предупреждения и минимизации стоматологических проблем, что позволит предотвратить задержки или перебои в тайминге противораковой терапии для максимального комфорта и эффективности основного лечения пациента. В статье обоснована необходимость тщательного обследования стоматологом пациенток до начала лечения и соблюдения рациональной гигиены полости рта в течение всех циклов цитостатического лечения. Представлены основные медикаментозные препараты, применяемые для снижения проявлений цитостатического лечения в полости рта. Обоснована необходимость применения превентивной терапии для снижения проявлений орального мукозита.

Summary

PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CHEMOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS

Sukhina I.S.

Key words: oral mucositis, chemotherapy, breast cancer.

Anticancer chemotherapy is one of the most important approaches in modern oncology, but it is always associated with the development of side effects, including in the oral cavity. Early detection of oral mucositis, correct assessment of the clinical situation, and rational treatment plan with active intervention are paramount in the prevention and minimization of dental problems that in turn will enable preventing delays or interruptions in cancer treatment timing for maximum comfort and efficiency of the basic treatment of a patient. This article presents the grounds of thorough dental examination of patients before starting the treatment and keeping proper oral hygiene throughout all cycles of cytostatic treatment. The basic medications used to reduce the manifestations of cytostatic treatment in the oral cavity were also characterised. This article demonstrates the necessity of preventive therapy to reduce the manifestations of oral mucositis.