

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ:** Том 17, Випуск 2 (58), 2017
ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Зміст

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

Акімов О.Є., Костенко В.О.	5
ВПЛИВ РІЗНИХ КАРБОНОВИХ СОРБЕНТІВ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОЇ НІТРАТНО-ФТОРИДНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ	
Баскевич О.В., Попель С.Л., Газ Ю.Р., Собетов Б.Г.	8
ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕМБРАНИ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ РІЗНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ЗАГАЛЬНОЇ ВИТРИВАЛОСТІ ОРГАНІЗМУ	
Бондаренко О.В., Мишина М.М., Яценко М.И., Демина Е.В.	14
ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНК МИКРООРГАНИЗМАМИ ПРИ ПИРСИНГЕ УШНЫХ РАКОВИН	
Бугаевский К.А., Михальченко М.В.	18
ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И РЯДА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У СПОРТСМЕНОК, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ТХЭКВОНДО	
Грузинський О.В.	22
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧНОГО МІХУРА КРОЛІВ ПРИ ІНФІКУВАННІ <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	
Дєсєва Ю.В., Васильєв О.В., Небор І.Я.	27
ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ КОРОТКОЛАТЕНТНИХ ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ В ДІАГНОСТИЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ СУДИННОГО ГЕНЕЗУ	
Макаренко А.Н., Ковтун А.Н., Петров Ф.И.	32
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЙ НЕЙРОГЛИАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЛЕКОПИТАЮЩИХ	
Мельник А.В., Заїчко Н.В.	36
ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК НА МЕТАБОЛІЗМ СІРКОВІСНИХ АМІНОКИСЛОТ ТА ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В ПЕЧІНЦІ У САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЇ	
Панасюк Я. В.	40
ГІСТОМОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ КІСТКИ У ЩУРІВ ІЗ СКЕЛЕТНОЮ ТРАВМОЮ ПРИ КОРЕКЦІЇ НАНОЧАСТИНКАМИ	
Самура І.Б., Григор'єва Л.В., Романенко М.І.	45
ТОКОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ 8-ЗАМІЩЕНИХ 7-В-ГІДРОКСИ- γ -(2'-МЕТИЛФЕНІЛОКСИ) ПРОПІЛКСАНТИНУ	
Стародубська О. О.	50
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КАРБАЦЕТАМУ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ	
Степанський Д.О., Кременчуцький Г.М., Кошова І.П.	54
ВИВЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ АУТОШТАМІВ АЕРОКОКІВ З УМОВНО-ПАТОГЕННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ IN VITRO	
Фаустова М.О., Назарчук О.А., Ананьєва М.М.	58
ПРОТИСТРЕПТОКОКОВА АКТИВНІСТЬ АНТИБІОТИКІВ І АНТИСЕПТИКІВ	
Филенко Б.Н., Ройко Н.В., Проскурня С.А.	61
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ	

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Zhukova T.O., Vasko L.N., Nestulya K.I.	65
THERAPEUTIC EFFECT OF IMPROVED CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY SPREAD SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF PHARYNX AND PHARYNGOLARYNX	
Бабінчук О. В.	69
ОСОБЛИВОСТІ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО КРОВОТОКУ У ЖІНОК ІЗ БАГАТОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ	
Байбаков В.М.	79
СПОСІБ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ НЕУСКЛАДНЕНИХ ПАХВИННИХ ГРИЖ У ДІТЕЙ	
Безкорова І.М., Наконечний Д.О.	83
ВПЛИВ КОМП'ЮТЕРНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ЗМІНИ ЯКІСНОГО СКЛАДУ СЛЬОЗИ	
Богуславська Н.Ю.	86
ОСОБЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ПРОЛОНГОВАНОЮ ВАГІТНІСТЮ	
Бондарь В.Г., Гасми Мохамед Мехди	92
ОБЗОР ВОЗМОЖНОСТЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА	
Борзова-Коссе С.І., Кравчук П.Г., Риндіна Н.Г.	95
МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ ДИЛАТАЦІЇ ЛІВИХ ПОРОЖНИН СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ	
Губина-Вакулик Г.И., Бронева И.М.	98
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АКНЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ В ПРОЦЕССЕ САНОГЕНЕЗА	
Гасанов Ю.Ч.	108
ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІЗОФЕРМЕНТУ СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ P450 2D6*4 НА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТУ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ	
Герасименко Л.О., Ісаков Р.І., Гринь К.В.	117
ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ ПСИХОСОЦІАЛЬНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ У ЖІНОК З СОМАТО-ВЕГЕТАТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ	
Гопко О.Ф., Приходько Н.П., Криворучко І.Г.	121
ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ТРИВОЖНИМИ РОЗЛАДАМИ	
Доценко С.Я., Яценко О.В.	125
ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ЖОРСТКОСТІ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ	
Ждан В. М., Хайменова Г. С., Іваницький І. В., Волченко Г. В., Ткаченко М. В.	129
ОЦІНКА ДИНАМІКИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРИТОМ	
Назаревич М.Р.	132
РЕТРОСПЕКТИВНЕ ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОШКОДЖЕНЬ КІСТОК СЕРЕДНЬОЇ ЗОНИ ОБЛИЧЧЯ У СТАЦІОНАРНИХ ХВОРИХ ТА ЗАСТОСОВАНИХ ПІДХОДІВ ДО ЇХ ЛІКУВАННЯ	
Потяженко М.М., Іщейкін К.Є., Насстрога Т.В., Люлька Н.О., Кітура О.Є.	136
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ - ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ	
Науменко О.М., Дєєва Ю.В., Тарасенко М.В., Кобиляк Н.М.	140
ПОШИРЕНІСТЬ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ВНУТРІШНЬОГО ВУХА ПІД ЧАС СПРИЙНЯТТЯ ЗВУКІВ У ДІАПАЗОНІ ВИСОКИХ ЧАСТОТ У ХВОРИХ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ У СТАДІЇ ЕУТИРЕОЗУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТІ	
Овчаренко Л.К., Циганенко І.В.	144
ВПЛИВ ЕСТРОГЕНІВ НА КЛІНІКУ МІКРОВАСКУЛЯРНОЇ СТЕНОКАРДІЇ У ЖІНОК	
Некрасова Н.О.	148
ОЦІНКА СПОНДИЛОГЕННОГО ЧИННИКА У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ З ПОРУШЕННЯМИ КРОВООБІГУ В ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЯРНОМУ БАСЕЙНІ	
Павловська М.О.	154
ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ	
Панченко М.С.	159
КОГНІТИВНО-БІХЕВІОРАЛЬНА КОРЕКЦІЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ: ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З РЕАКЦІЯМИ ПСИХІЧНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ ТА СОМАТОГЕННИМ АСТЕНІЧНИМ СИМПТОМОКОМПЛЕКСОМ	
Пилипенко Н.О.	164
ПОРУШЕННЯ У СИСТЕМІ ПОЛ - АОЗ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ ТА ПНЕВМОКОНІОЗИ ПРОФЕСІЙНОГО ГЕНЕЗУ	
Подлесний В.І., Лавренко Д.О., Лисенко Р.Б.	167
ТАКТИКА ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ «ВІДКРИТОГО ЖИВОТА» ПРИ ЛІКУВАННІ ПЕРИТОНІТУ	
Радченко В.О., Скіданов А.Г., Морозенко Д.В., Перфільєв О.В., Піонтовський В.К.	171
БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ СТАНУ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНИХ М'ЯЗІВ У ХВОРИХ НА ГРИЖІ ТА СТЕНОЗИ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА	

Скрипніков А.М., Кидонь П.В.	175
ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ФОРМУ ШИЗОФРЕНІЇ, ПОЄДНАНУ З ВЖИВАННЯМ КАНАБІНОЇДІВ	
Стебловська І.С.	178
ВПЛИВ ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ВНУТРІШНЬООЧНОЇ РІДИНИ НА СТАН СІТКІВКИ ПІСЛЯ ФАКОЕМУЛЬСИФІКАЦІЇ КАТАРАКТИ	
Страшко Є.Ю.	180
РЕАБІЛІТАЦІЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ДЦП, ШЛЯХОМ ВПЛИВУ НА РУХОВИЙ СТЕРЕОТИП	
Сипало А.О., Краєчун П.Г., Кадикова О.І.	185
РОЛЬ СОРТИЛІНУ У ФОРМУВАННІ РІЗНИХ ТИПІВ ДИСЛІПІДЕМІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ	
Танцура Л.Н., Коляда А.К., Пилипеч Е.Ю., Третяков Д.В., Танцура Е.А.	190
РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ПРЕОДОЛЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ	
Тесленко Ю. В.	194
МУЛЬТИМОРБІДНІСТЬ ЯК ІНТЕГРАЛЬНИЙ ФАКТОР РИЗИКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ, ПОЄДНАНОЮ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ	
Ткаченко Р.П., Головка А.С., Курик О.Г., Губар А.С.	200
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАПІЛЯРНОЇ МІКРОКАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ ПРОЛІФЕРАТИВНО-ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ВУЗЛОВОЇ ТИРЕОПАТОЛОГІЇ	
Філіппова О.Ю.	204
СТАН ФІБРОЗУВАННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОЗ ТА СТЕАТОГЕПАТИТ З КОМОРБІДНИМ ОЖИРІННЯМ І ПАТОЛОГІЄЮ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ	
Фролова Т.В., Охалкіна О.В., Бородіна О.С.	210
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ДІТЕЙ РІЗНИМ РІВНЕМ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ, ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ	
Шипко А.Ф.	216
ПРИКЛАДНІ СОЦІАЛЬНО-МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'ЯЗБЕРІГАЮЧОГО УПРАВЛІННЯ ТА РЕГІОНАЛЬНІ ПРОГРАМИ ЗДОРОВ'ЯЗБЕРЕЖЕННЯ В СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ МОДЕЛІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА БРОНХОЛЕГЕВУ ДИСПЛАЗІЮ	
Шкорботун Я.В.	221
РЕНТГЕН-АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕДІАЛЬНОЇ СТІНКИ ТА АЛЬВЕОЛЯРНОЇ БУХТИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО СИНУСА У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ СУБАНТРАЛЬНОЇ АУГМЕНТАЦІЇ КІСТКИ	
Шмуліч О.В.	228
ОСНОВНІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ОБМІНУ ВУГЛЕВОДІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНУ ПАТОЛОГІЮ	
СТОМАТОЛОГІЯ	
Беззушко Е.В., Лагода Л.С.	232
СТАН ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ У ДІТЕЙ МІСТА ЛУЦЬКА	
Веретільник А.В., Рибалов О. В., Веретільник В.О.	236
МОРФО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОГЕННОГО ДОХОСПАСТИЧНОГО СІАЛОАДЕНІТУ ЗА ДАНИМИ СІАЛОГРАФІЇ	
Короленко І.А., Рибалов О.В.	240
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ СІАЛОАДЕНІТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІІ ТИПУ	
Лунькова Ю.С., Березій М.В., Новіков В.М.	244
РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ В ДИНАМІЦІ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ВИВИХАХ МЕНІСКІВ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА	
Новіков В.М., Рыбалов О.В., Яценко О.И., Яценко П.И.	251
АСИММЕТРИЯ РАЗМЕРОВ И ФОРМ СУСТАВНЫХ ГОЛОВЕК - ОДНА ИЗ ПРИЧИН КОМПРЕССИОННО-ДИСЛОКАЦИОННОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА	
Олекшій П.В., Лаповець Л.Є., Уштан С.В., Горицький В.М.	255
РІВЕНЬ СЕКРЕТОРНОГО ІСА В РОТОВІЙ РІДИНІ ПІСЛЯ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МАГНІТОТЕРАПІЇ	
Савельєва Н.М.	257
ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПАРОДОНТАЛЬНИХ КИШЕНЬ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ НА ТЛІ ГЕЛЬМІНТОЗІВ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ	
Смоляр Н.І., Міськів А.Л., Гутор Т.Г.	266
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АНОМАЛІЙ ПРИКУСУ З ФІЗИЧНИМ РОЗВИТКОМ ДІТЕЙ	
Ткаченко П.І., Білоконь С.О., Лохматова Н.М., Попело Ю.В.	271
ВПЛИВ ТРАВМАТИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У ДІТЕЙ НА ЯКІСНІ ВЛАСТИВОСТІ РОТОВОЇ РІДИНИ.	
Ткаченко П.І., Доброскок В.О., Білоконь С.О., Гоголь А.М., Попело Ю.В.	274
ПРОЯВИ СТРЕСОРНОЇ РЕАКЦІЇ У ДІТЕЙ ПРИ ТРАВМАТИЧНОМУ ПОШКОДЖЕННІ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ	

Удод А. А., Воронина А. С.	279
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНА КИСЛОТОУСТОЙЧИВОСТЬ И РОЛЬ ЕЁ КОМПОНЕНТОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ КАРИЕСРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭМАЛИ ЗУБОВ	

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

Асламова М.В.	283
ФОРМУВАННЯ МОРАЛЬНОГО ОБЛИЧЧЯ МАЙБУТНЬОГО МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА В ПРОЦЕСІ ПРОФЕСІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ	
Бекус І.Р., Кирилів М.В., Демид А.Є., Криницька І.Я., Бойко Л.А.	287
САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ – ВАЖЛИВИЙ ЕТАП САМОВДОСКОНАЛЕННЯ ПРИ ВИВЧЕННІ ХІМІЇ У ВИЩІЙ ШКОЛІ	
Біланов О.С., Зінченко Н.О.	289
ФОРМУВАННЯ ФІЛОСОФСЬКО-ПРАВОВИХ ЗНАЇ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ ШЛЯХОМ ВИКОРИСТАННЯ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	
Головкова Т.А., Онул Н.М.	292
ПСИХОГІГІЄНИЧНІ ЗАХОДИ ОПТИМІЗАЦІЇ УМОВ НАВЧАННЯ	
Лур'є К.І.	296
СУЧАСНІ БІОЕТИЧНІ АСПЕКТИ І МІЖНАРОДНЕ ПРАВО	
Мінько Л.Ю.	299
ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ У ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ	
Науменко Л.Ю., Борисова І.С., Березовський В.М.	302
ПИТАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЇ УЧАСНИКІВ АТО В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ	
Науменко Л.Ю., Борисова І.С., Березовський В.М., *Концур В.М., *Крутікова Н.Ю., Гузенко Б.В.	307
ОСОБЛИВОСТІ ЕТИЧНОГО СПІЛКУВАННЯ ТА ДЕОНТОЛОГІЧНОЇ ПОВЕДІНКИ З ЛЮДЬМИ З ІНВАЛІДНІСТЮ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ ЕКСПЕРТНОЇ КОМІСІЇ	

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Сакал А.А., Товажнянская В.Д., Титов Е.В., Долгая О.В.	311
СЛУЧАЙ МУКОВИСЦИДОЗА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА	

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О., Дев'яткіна Н.М.	316
КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОЧАСТИНОК ОКСИДІВ ЗАЛІЗА	
Дельва М.Ю.	320
СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ	
Домбровська Н.С.	324
ПРОЗАПАЛЬНИЙ ЦИТОКІН А ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИН АЛЬФА ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ В РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	
Кузнєцов В.Г., Макаренко О.М.	328
ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ЛАКТАЦІЇ ТА ГІПОГАЛАКТІЯ	
Микитюк О.Ю., Микитюк О.П.	330
НАНОТЕХНОЛОГІЇ В МЕДИЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

УДК 616.33-092.9:615.916'16/175 *

Акімов О.Є., Костенко В.О.

ВПЛИВ РІЗНИХ КАРБОНОВИХ СОРБЕНТІВ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОЇ НІТРАТНО-ФТОРИДНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В статті розглянуто вплив суспензій «Карболайну» та лігніну гідролізного на функціонування циклу оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації. Досліди проведено на 53 статевозрілих щурах лінії «Вістар». Для моделювання нітратно-фторидної інтоксикації тваринам внутрішньошлунково вводили розчини нітрату та фториду натрію в дозі 500 мг/кг та 10 мг/кг відповідно. Для оцінки функціонального стану циклу оксиду азоту визначали загальну активність NO-синтази, аргінази, нітрат-нітритредуктази, вміст нітритів та пероксинітриту. Встановлено, що суспензія сорбенту «Карболайн» більш ефективна для корекції змін в функціонуванні циклу оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних фторидним компонентом нітратно-фторидної інтоксикації. Суспензія лігніну гідролізного більш ефективна для корекції змін в функціонуванні циклу оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних нітратним компонентом нітратно-фторидної інтоксикації. Суспензія сорбенту «Карболайн» більш ефективна для попередження накопичення нітрит-іонів в організмі в умовах нітратно-фторидної інтоксикації.

Ключові слова: нітрат натрію, фторид натрію, NO-синтаза, нітратредуктаза, нітритредуктаза.

Стаття є фрагментом планової НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941).

Вступ

Вплив екзогенних донаторів оксиду азоту (NO) на організм людини та ссавців не є однозначним, оскільки можлива як позитивна дія органічних та неорганічних нітратів, так і негативний вплив на функціональний стан органів та систем. Використання нітратів у якості добрив в сільському господарстві створює умови, за яких можливе надмірне надходження нітратів до організму з їжею та водою. Створення ліків, що є донаторами NO, та їх застосування на фоні надмірної кількості нітратів в їжі та воді створює умови для інтоксикації організму нітратами [6].

В деяких регіонах України, окрім нітратної забрудненості, існує проблема надмірної кількості фтору у ґрунтових водах. До таких регіонів відноситься Полтавська, Кіровоградська та Львівська області. Також фториди можуть бути побічними продуктами деяких хімічних підприємств [1]. Тому не виключене одночасне потрапляння великої кількості нітратів та фторидів до організму разом із продуктами харчування та водою, лікарськими засобами.

Для перетворення нітратів та нітритів в NO необхідна участь нітрат і нітритредуктазних систем організму, яким для повноцінного функціонування необхідна гіпоксія, що може бути забезпечена іонами фтору [5]. В нашій попередній ро-

боті було встановлено, що фториди здатні активувати нітрит редуктази та NO-синтази (NOS), змінюючи таким чином фізіологічне функціонування циклу NO. Було також встановлено, що оптимальні умови для функціонування нітрат-нітрит редуктазних систем в слизовій оболонці шлунка створює саме поєднання високих доз нітратів та фторидів. Зростання за цих умов рівня пероксинітриту може свідчити про посилення процесів пероксидації [2]. Тому необхідними є засоби для лікування та профілактики змін в функціонуванні циклу NO. Ефективним засобом для корекції змін, викликаних надлишковим надходженням нітратів та фторидів може стати ентросорбція.

Метою даної роботи було порівняння впливу суспензії лігніну гідролізного та «Карболайну» на функціонування циклу оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов нітратно-фторидної інтоксикації.

Матеріали та методи

Досліди проведено на 53 статевозрілих щурах обох статей лінії «Вістар». Хронічну нітратно-фторидну інтоксикацію відтворювали шляхом внутрішньо-шлункового введення розчинів нітрату та фториду натрію із розрахунку 500 мг/кг нітрату натрію та 10 мг/кг фториду натрію протягом 30 днів. Суспензію лігніну гідролізного та

препарату на основі активованого вугілля («Карболайн») на поліетиленоксиді 400 (ПЕО-400) вводили внутрішньошлунково на фоні моделювання хронічної інтоксикації із розрахунку 100 мг/кг діючої речовини. Тварини були розподілені на 4 групи: перша – інтактні (10 тварин), друга – група тварин, на яких відтворювали хронічну нітратно-фторидну інтоксикацію протягом 30 днів (15 тварин), третя – група, якій вводили суспензію лігніну гідролізного на фоні моделювання хронічної нітратно-фторидної інтоксикації (15 тварин), четверта отримувала суспензію «Карболайну» на фоні хронічної нітратно-фторидної інтоксикації (13 тварин). Виведення тварин із експерименту проводилось шляхом забору крові із правого передсердя під тіопенталовим наркозом. Всі маніпуляції із лабораторними тваринами проводились згідно «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей».

Загальну активність NOS визначали за приростом нітритів після 30 хвилинної інкубації при $t=37^{\circ}\text{C}$ в середовищі, що містить субстрат реакції – 0,3 мл 320 мМ водного розчину L-аргініну та індуктор у вигляді 0,1 мл 1 мМ водного розчину НАДФН. Вміст нітритів визначали спектрофотометрично по кількості азобарвників, утворених із реактивом Грісса-Ілосвая [4]. Активність нітритредуктаз визначали по зменшенню вмісту нітритів після 60 хвилинної інкубації у середовищі, що містить донатор електронів у вигляді 0,1 мл водного розчину НАДН концентрацією 1мг/мл та 1 мл фосфатного буферного розчину (рН=7,0). Активність нітратредуктаз визначали шляхом визначення вмісту нітритів, отриманих шляхом відновлення нітратів 0,55% водним розчином гідрозину сульфату, до та після 60 хвилинної інкубації в 1 мл фосфатного буферного розчину (рН=7,0), що містить 0,1 мл розчину НАДН концентрацією 1мг/мл [4].

Загальну активність аргіназ визначали за приростом концентрації L-орнітину після 20 годинної інкубації в 0,5 мл фосфатного буферного

розчину (рН=7,0), що містить 0,3 мл 24 мМ водного розчину L-аргініну. Концентрацію L-орнітину визначали за кольоровою реакцією з реактивом Chinard [4].

Вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів визначали шляхом додавання до 0,1 мл гомогенату слизової оболонки шлунка, розчиненого в 3,9 мл фосфатного буферного розчину (рН=7,0), 1мл 5% розчину йодиду калію. Після центрифугування протягом 10 хв (1000 g), спектрофотометрично визначали вміст атомарного йоду на довжині хвилі 355 нм [4]. Всі біохімічні дослідження проводились на спектрофотометрі Ulab 101.

Отримані результати піддавались статистичній обробці з використанням тесту Шапіро-Вілکا на нормальність дисперсій. Далі використовувався параметричний метод дисперсійного аналізу ANOVA, з послідовним порівнянням груп за методом Геймса-Ховела. Для уникнення феномену множинних порівнянь була використана поправка за Данн-Сідаком. Різницю вважали статистично значущою при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Після 30-денного введення щурам водних розчинів 500 мг/кг нітрату натрію та 10 мг/кг фториду натрію загальна активність NOS зростає на 19% при порівнянні із інтактними тваринами. Застосування за цих умов суспензії сорбенту «Карболайн» знижує активність NOS на 31% у порівнянні із групою поєднаної інтоксикації. Суспензія лігніну гідролізного підвищує активність NOS на 24%. Протилежність ефектів сорбенту «Карболайн» та лігніну на загальну активність NOS може бути пов'язана із неоднаковою здатністю цих сорбентів поглинати іони фтору та нітрат-іонів. За даними наших попередніх робіт зростання активності NOS підчас поєднаної інтоксикації пов'язане із впливом іонів фтору, оскільки нітрати мають тенденцію знижувати активність NOS [4].

Таблиця 1
Зміни в функціонуванні циклу оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка щурів при нітратно-фторидній інтоксикації та застосуванні суспензій лігніну гідролізного та «Карболайну».

	Інтактні тварини, n=10	Поєднана нітратно- фторидна інтоксикація, n=15	Суспензія «Карболайну», за умов нітратно-фторидної інто- ксикації, n=13	Суспензія лігніну гідролізо- ного за умов нітратно- фторидної інтоксикації, n=15
Загальна активність NOS, мкмоль/хв. на г білку	6,51±0,41	7,74±0,27*	5,34±0,25**	9,57±1,4***#
Загальна активність аргі- наз, мкмоль/хв. на г білку	2,07±0,08	3,34±0,08*	5,02±0,47**	2,39±0,28***#
Загальна активність нітрат редуктаз, мкмоль/хв. на г білку	5,98±0,74	10,27±0,63*	12,14±0,87	7,18±1,07***#
Загальна активність нітрит редуктаз, мкмоль/хв. на г білку	4,32±0,69	11,3±0,48*	7,86±0,68**	15,13±1,41***#
Вміст нітритів (NO ₂ ⁻), нмоль/г	11,56±0,51	18,9±0,8*	3,28±0,28**	6,62±0,65***#
Пероксинітрит, мкмоль/г	0,88±0,06	1,48±0,059*	2,65±0,06**	1,71±0,11#

* - $p<0,05$ відносно інтактних тварин.

** - $p<0,05$ відносно поєднаної інтоксикації.

- $p<0,05$ відносно групи «Карболайн».

Хронічна нітратно-фторидна інтоксикація збільшує активність нітратредуктаз на 72% у порівнянні із інтактними тваринами. Суспензія сорбенту «Карболайн» не впливає на активність нітратредуктаз. Суспензія лігніну гідролізного знижує активність нітратредуктаз на 30%. Дані зміни можуть свідчити про кращу сорбційну здатність лігніну по відношенню до нітрат-іонів. Нітритредуктазна активність зростає в умовах хронічної поєднаної інтоксикації в 1,61 рази. Суспензія сорбенту «Карболайн» знижує активність нітритредуктаз на 32%. Оскільки при використанні даного сорбенту активність NOS зменшується, а активність нітратредуктаз статистично значуще не змінюється, то зниження активності нітритредуктаз може бути пов'язане із здатністю «Карболайну» поглинати нітрит-іони. Використання лігніну гідролізного збільшує активність нітритредуктаз на 34% у порівнянні із хронічною нітратно-фторидною інтоксикацією та на 97% при порівнянні із групою, що отримували суспензію сорбенту «Карболайн». Дані зміни можуть бути пов'язані, з одного боку, із меншою здатністю до поглинання нітрит-іонів лігніном, з іншого - зі збільшеною активністю NOS, яка може слугувати джерелом нітрит-іонів. Нітратредуктази не можуть слугувати джерелом нітрит-іонів за умов використання суспензії лігніну, оскільки їх активність є зниженою.

Концентрація нітрит-іонів при моделюванні хронічної поєднаної інтоксикації нітратом та фторидом натрію зростає на 63%. Використання суспензії сорбенту «Карболайн» знижує вміст нітритів в 5,8 разів, а суспензії лігніну – в 2,85 разів. При порівнянні концентрації нітритів за умов використання лігніну та сорбенту «Карболайн» було встановлено, що концентрація нітритів у слизовій оболонці шурів групи сорбенту «Карболайн» у 2,02 рази нижча. Нижча концентрація нітритів пояснюється нижчою активністю NOS та нітритредуктаз у цій групі, також слід зазначити можливість сорбенту «Карболайн» безпосередньо поглинати нітрит-іони.

Активність аргіназ при нітратно-фторидній інтоксикації зростає на 61%. Аргінази каталізують перетворення L-аргініну в L-орнітин і в подальшому в поліаміни (путресцин, спермідин). Зростання їх активності при одночасному збільшенні активності NOS може бути компенсаторною реакцією на uszkodження тканин. Суспензія сорбенту «Карболайн» збільшує активність аргіназ на 50%, що може бути пов'язане із вивільненням субстрату через зниження активності NOS. Лігнін гідролізний знижує активність аргіназ на 28%. Оскільки в умовах використання лігніну збільшується активність NOS, зниження активності аргі-

наз може бути пов'язане із конкуренцією за субстрат.

Пероксинітрит лужних та лужно-земельних металів утворюється в результаті реакції пероксинітритного аніона, утвореного із супероксидного аніон-радикалу та оксиду азоту, з солями металів (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). На відміну від своєї аніонної форми, пероксинітрити металів є більш стабільними метаболітами і мають здатність до спонтанної ізомеризації в нітрити [3]. Хронічна нітратно-фторидна інтоксикація збільшує вміст пероксинітриту на 68% у порівнянні із інтактними тваринами. Використання суспензії сорбенту «Карболайн» збільшує вміст пероксинітриту в 1,79 рази, а суспензії лігніну гідролізного достовірно не впливає на вміст пероксинітриту. Питання, чи призводить накопичення пероксинітритів металів до збільшення процесів uszkodження клітинних полімерів, потребує подальшого визначення джерел формування пероксинітритного пулу та продуктів деградації біологічних полімерів.

Висновки

1. Суспензія сорбенту «Карболайн» більш ефективна для корекції змін в функціонуванні циклу оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка шурів, викликаних фторидним компонентом нітратно-фторидної інтоксикації.

2. Суспензія лігніну гідролізного більш ефективна для корекції змін в функціонуванні циклу оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка шурів, викликаних нітратним компонентом нітратно-фторидної інтоксикації.

3. Суспензія сорбенту «Карболайн» більш ефективна для попередження накопичення нітрит-іонів в організмі в умовах нітратно-фторидної інтоксикації.

Література

1. Назаренко Е.А. Проблеми забруднення фторидами ґрунтів і вод геохімічної провінції (на прикладі Полтавської області) / Е.А. Назаренко, Ю.Б. Нікозян, О.Д. Іващенко // Екологічна безпека. – 2014. – №1. – С. 59 – 63.
2. Стасюк О.А. Вплив сквенджерів пероксинітриту на окислювальні процеси у тканинах слинних залоз білих шурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію / О.А. Стасюк, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2012. – Т. 16, – №5-6. – С.30-33.
3. Шрайбман Г.Н. Спектрофотометрические методики определения пероксинитрита и нитрита / Г.Н. Шрайбман, Е.П. Дягилева, А.В. Скибина // Вестник КемГУ. – 2011. – №45. – С.200-206.
4. Akimov O. Ye. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride / O.Ye. Akimov, V.O. Kostenko // Ukr. Biochem. J. – 2016. – Vol. 88, – № 6, – P. 70-75.
5. Fina B.L. Fluoride increases superoxide production and impairs the respiratory chain in ROS 17/2.8 osteoblastic cells / B.L. Fina, M. Lombarte, J.P. Rigalli [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9. – № 6. – P 1-6.
6. Lundberg J.O. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. / J.O. Lundberg, E. Weitzberg, M.T. Gladwin // Nat. Rev. Drug Discovery. – 2008. – № 7. – P.156-167.

Реферат

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КАРБОНОВЫХ СОРБЕНТОВ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЦИКЛА ОКСИДА АЗОТА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА КРЫС ПРИ СОЧЕТАННОЙ НИТРАТНО-ФТОРИДНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Акимов О.Е., Костенко В.А.

Ключевые слова: нитрат натрия, фторид натрия, NO-синтаза, нитратредуктаза, нитритредуктаза.

В статье рассмотрено влияние суспензий сорбента «Карболайн» и лигнина гидролизного на функционирование цикла оксида азота в слизистой оболочке желудка крыс при сочетанной нитратно-фторидной интоксикации. Опыты проведены на 53 половозрелых крысах линии «Вистар». Для моделирования нитратно-фторидной интоксикации внутрижелудочно вводили растворы нитрата и фторида натрия в дозе 500 мг / кг и 10 мг / кг соответственно. Для оценки функционального состояния цикла оксида азота определяли общую активность NO-синтаз, аргиназ, нитрат-нитритредуктаз, содержание нитритов и пероксинитрита. Установлено, что суспензия сорбента «Карболайн» более эффективна для коррекции изменений в функционировании цикла оксида азота в слизистой оболочке желудка крыс, вызванных фторидным компонентом нитратно-фторидной интоксикации. Суспензия лигнина гидролизного более эффективна для коррекции изменений в функционировании цикла оксида азота в слизистой оболочке желудка крыс, вызванных нитратным компонентом нитратно-фторидной интоксикации. Суспензия сорбента «Карболайн» более эффективна для предупреждения накопления нитрит-ионов в организме в условиях нитратно-фторидной интоксикации.

Summary

INFLUENCE OF DIFFERENT CARBON-BASED SORBENTS ON FUNCTIONING OF NITRIC OXIDE CYCLE IN RATS GASTRIC MUCOSA UNDER COMBINED NITRATE-FLUORIDE INTOXICATION

Akimov O.Ye., Kostenko V.O.

Key words: sodium nitrate, sodium fluoride, NO-synthase, nitrate reductase, nitrite reductase.

The article deals with the influence of the suspensions of the sorbent "Carboline" and hydrolytic lignin on the functioning of the cycle of nitric oxide in gastric mucosa of rats under combined nitrate-fluoride intoxication. Experiments were conducted on 53 adult rats of Wistar line. To simulate nitrate-fluoride intoxication solutions of sodium nitrate and sodium fluoride were intragastrically administered in dose 500 mg / kg and 10 mg / kg respectively. To evaluate the functional state of the nitric oxide cycle the overall activity of NO-synthases, arginases, nitrate-nitrite reductases, nitrite content and peroxynitrite were measured. It was found out that suspension of sorbent "Carboline" is more effective for correction of changes in the operation of nitric oxide cycle in rat gastric mucosa caused by fluoride component of nitrate-fluoride intoxication. Hydrolytic lignin suspension is more effective for the correction of changes in the of nitric oxide cycle in rat gastric mucosa caused by nitrate component nitrate-fluoride intoxication. Suspension of sorbent "Carboline" is more effective for preventing the accumulation of nitrite ions in the body under nitrate-fluoride intoxication.

.УДК 576.31:616-008.851-008.9:796.15

Баскевич О.В., Попель С.Л., Газ Ю.Р., Собетов Б.Г.

ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕМБРАНИ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ РІЗНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ЗАГАЛЬНОЇ ВИТРИВАЛОСТІ ОРГАНІЗМУ

Прикарпатський національний університет імені В. Стефаника, м. Івано-Франківськ

У статті розглядаються загальні закономірності та особливості змін структури і функції мембрани еритроцитів при фізичному навантаженні різної інтенсивності. На підставі даних літератури і власних досліджень робляться висновки про існування типових молекулярних порушень мембрани еритроцитів при фізичних навантаженнях різної інтенсивності, які розвиваються при тренуванні загальної витривалості. Передбачається, що універсальність реагування циркулюючого еритроцитарного пулу на різноманітні фізичні навантаження є еволюційно закріпленою реакцією і виявляється адаптаційною перебудовою мікрорельєфу і мікроелементного складу клітин периферичної крові.

Ключові слова: еритроцит, мембрана, фізичне навантаження, витривалість.

Дослідження проведені згідно плану науково-дослідної роботи кафедри теорії і методики фізичної культури і спорту Прикарпатського національного університету імені В. Стефаника за темою «Структурний слід адаптації організму при гіпокінезії і фізичному навантаженні в онтогенезі», № держ. реєстрації 0111U000873.

Витривалість організму – найважливіша фізична якість, що виявляється в спортивній діяльності та у повсякденному житті людей [12]. Вона відображає загальний рівень працездатності людини. Будучи багатфункціональною влас-

тивістю людського організму, витривалість інтегрує в собі велику кількість процесів, що відбуваються на різних рівнях: від клітинного і до цілісного організму [15]. Однак, як показують результати сучасних наукових досліджень, в переваж-

ній більшості випадків провідна роль в дослідженнях витривалості належить встановленню факторів, які сприяють активізації енергетичного обміну і вегетативних систем його забезпечення - серцево-судинної і дихальної, а також центральної нервової системи. При цьому залишаються поза увагою дослідження клітинних реакцій при фізичному навантаженні (ФН) в процесі тренувань пов'язаних з підвищенням загальної витривалості організму спортсмена [9]. Еритроцити (Ер) в даному випадку є зручною моделлю для такого роду досліджень, оскільки вони приймають участь у процесах, пов'язаних з підтриманням гомеостазу на рівні цілого організму [1,7,10]. Ці клітини крім властивої для них специфічної газотранспортної функції мають здатність брати участь в регуляції кислотно-лужного стану, водно-електролітного балансу, мікрореологічного статусу крові, в імунних реакціях, зв'язуванні і перенесенні амінокислот і ліпідів, що представляє безпосередній інтерес при розвитку загальної витривалості організму [12,14].

Мета дослідження

Вивчити конформаційні і мікроелементні зміни в еритроцитах при фізичному навантаженні направленої на розвиток витривалості.

Матеріал і методи дослідження

Досліджували Ер периферичної крові у 10 спортсменів-лижників, які тренуються в умовах

середньогір'я (сmt. Микуличин, Івано-Франківської обл.) Забір крові (в кількості 0,1 мл) проводили на початку (КГ) і в кінці (ЕГ) тренувального збору загальною тривалістю 24 дні. Дослідження проводили за допомогою скануючого електронного мікроскопа "JEOL-25M-T220A" (Японія) по загальноприйнятій методиці. Кількісний аналіз мікроелементів (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^-) здійснювали в приставці "ЕДАР" для електронного мікроскопа PEM-102E ("Selmi", Україна). Електронно-мікроскопічні зображення аналізували в редакторі Image J [3]. Індекс форми визначали як відношення максимального і мінімального діаметрів Ер за формулою: $IF = D_{max}/D_{min}$, ум. од. Вибірki значень одержані при всіх видах вимірювань мали нормальний розподіл. Це дозволило застосувати t-критерій Стюдента при порівнянні міжгрупових відмінностей. Вірогідними вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Лінійні розміри Ер впродовж всього періоду тренувального збору характеризуються малими, але системними зрушеннями. Зокрема, максимальні розміри Ер розрізняються тільки у вигляді тенденцій до збільшення діаметрів. Однак по коротких осях спостерігаються більш значні і статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності (табл.).

Таблиця
Морфометричні і біохімічні показники
еритроцитів впродовж тренувального збору, $M \pm t$

Параметр	Група	
	КГ	ЕГ
Діаметр дисків, мкм	$7,0 \pm 0,02$	$6,6 \pm 0,02$
Висота дисків, мкм	$0,79 \pm 0,004$	$0,37 \pm 0,001^*$
Індекс форми, ум. од.	$1,01 \pm 0,001$	$1,12 \pm 0,008^*$
Діаметр пір, нм	$100,9 \pm 3,03$	$181,5 \pm 11,23^*$
Натрій, ммоль/л	$14,4 \pm 0,05$	$22,7 \pm 0,05^{**}$
Калій, ммоль/л	$86,5 \pm 4,01$	$70,8 \pm 3,12^*$
Трансмінералізація еритроцитів, усл.ед.	$6,0 \pm 0,22$	$3,1 \pm 0,11^*$
Магній, ммоль/л	$4,3 \pm 0,11$	$6,4 \pm 0,12^*$
Хлор, ммоль/л	$1,4 \pm 0,01$	$2,2 \pm 0,02^*$
Кальцій, ммоль/л	$3,2 \pm 0,02$	$5,6 \pm 0,28^*$

Примітка: * – $p < 0,05$.

Центральні ямки дисків поглиблюються, але при цьому на 50-75 нм зменшується товщина дисків, що обумовлено зменшенням товщини білково-глобулярного шару мембрани Ер [1,5]. Це має адаптивне значення, оскільки розширює пластичні можливості Ер при проходженні через капілярний сегмент гемомікроциркуляторного русла. Дані таблиці вказують на досить малі відхилення кожного з параметрів (в межах 5-7%), але вони накопичуються і приймають системний

характер. Це робить дані зрушення функціонально значимими в кінці тренувального збору.

На відміну від КГ, де гістограма розподілу Ер має вигляд нормального розподілу (рис. 1), в ЕГ гістограма розподілу Ер за розміром асиметрична і мультиполярна за рахунок збільшення лівого крила гістограми, тобто внаслідок зростання числа варіюючих класів клітин малого розміру (рис. 2).

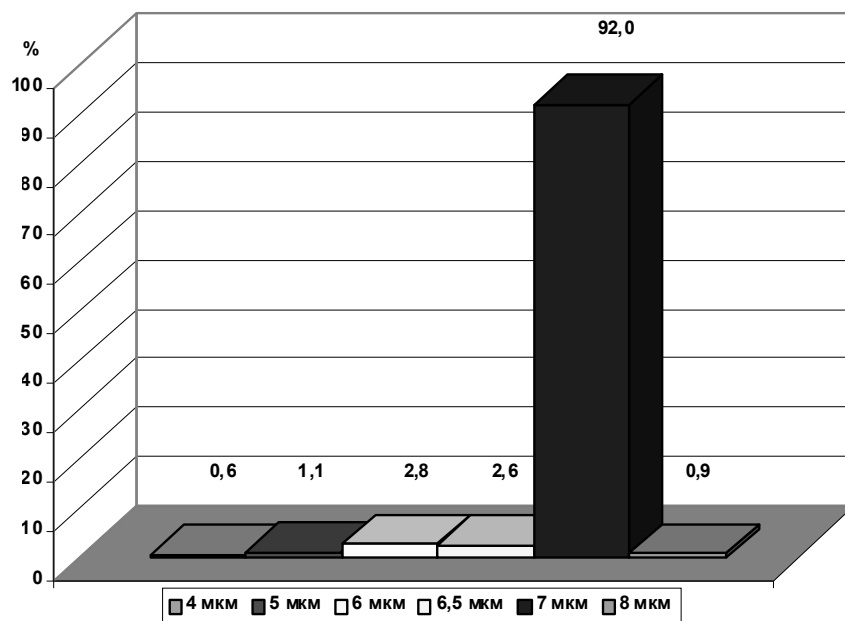


Рис. 1. Розподіл еритроцитів спортсменів контрольної групи за максимальними діаметрами. Параметри: медіана $7,0 \pm 0,3$ мкм, мода $6,8 \pm 0,3$ мкм, дисперсія 0,5, ексцес 2,2, інтервал 1,0 мкм.

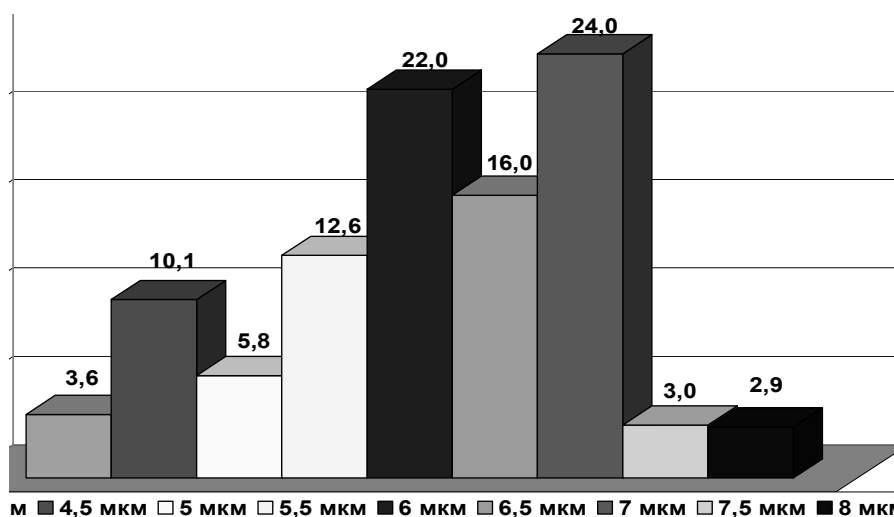


Рис. 2. Розподіл еритроцитів спортсменів експериментальної групи за максимальними діаметрами. Параметри: медіана $6,2 \pm 0,2$ мкм, мода $5,8 \pm 0,2$ мкм, дисперсія 0,5, ексцес 2,2, інтервал 0,5 мкм.

Порівняльний аналіз показує, що в КГ об'єм розмірних класів в лівому крилі складає тільки 20,0 %, тоді як в ЕГ – близько 70,0%. Збільшення кількості Ер лівого крила гістограми супроводжується вірогідним ($p < 0,05$) зменшенням значень медіани і моди.

Вказані особливості гістограми означають, що у відповідь на дію ФН реагують перш за все Ер малих розмірів, що характерне для короткотривалих, швидкоплинних реакцій, які, очевидно, відбуваються внаслідок викиду клітин "першого ешелону стрес-реакції" з резервного пулу загального кровотоку [3,8].

Розподіл Ер у спортсменів ЕГ стає більш екс-

тремальним: збільшується кількість інтервалів, об'єми окремих класів варіюють внаслідок різких "стрибків", а досягнення значень центральних параметрів відбувається хвилеподібно (у контролі по монотонно висхідному тренду). Хвилеподібна форма гістограми, мабуть, відображає нестабільно-коливальний стан Ер в періоді активного тренування організму в умовах середньогіря [12,15].

Це підтверджується зміною електролітного складу Ер, перш за все натрію і калію (табл.). Відомо [7,12], що їх співвідношення дозволяє опосередковано оцінити стан клітинного метаболізму в цілому організмі. Тому знання загальних за-

кономірностей розподілу електролітів в організмі, зокрема калію і натрію, а також взаємостосунків цього розподілу з концентрацією і пересуванням іонів інших металів дозволяє скласти загальне уявлення про те, що відбувається усередині кожної клітини в організмі [1,8,9].

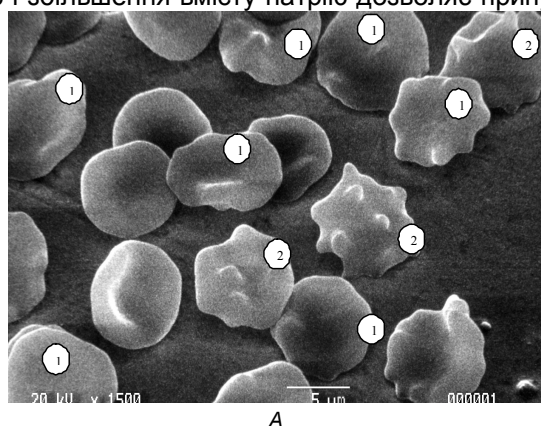
Безпосередня небезпека загальної і головним чином клітинної гіпокаліємії полягає у тому, що при ній, перш за все, виникає гіпорексія і страждає скоротлива функція м'язів, зокрема міокард і гладка мускулатура кишечника. При внутрішньоклітинній гіпокаліємії можливий розвиток паралічів скелетної мускулатури, паралітичної кишкової непрохідності, серцевих аритмій [9,10,11], а також підвищеної чутливості до допінг-препаратів, які так часто присутні в різних тренувальних схемах [14].

Оцінка більш інформативного показника, так званої трансмінералізації еритроцитів (К_{ер}/На_{ер} (норма 5-6) і трансмембранного потенціалу по калію (К_{ер}/К_{пл} (норма 20-22) дає можливість судити про втрату клітинної маси Ер. Зниження трансмембранного потенціалу по калію нижче 20 говорить про загальний дефіцит калію в організмі спортсменів, а зменшення трансмінералізації внаслідок зниження показників концентрації калію і збільшення вмісту натрію дозволяє припус-

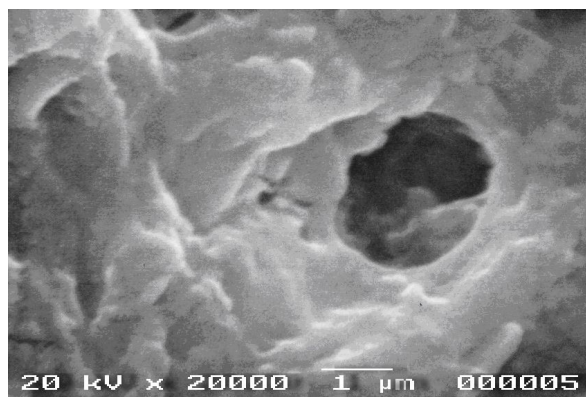
кати наявність подібних порушень і в інших клітинних структурах.

Відомо, що при дії екстремальних чинників система переходить в детермінований стан, хаотичність флюктуацій зменшується і коливання приймають регулярний, впорядкований характер [4,5,10]. Статистично цей ефект виявляється у вигляді зменшення показників дисперсії та ексцесу. Ер немовби "стискається" і переходить до більш мономорфного унімодального стану. Зменшуються чисельні значення ширини інтервалів, що вказує на вкорочення сумарної довжини хвилі флюктуючих коливань. Якщо інтерполювати ці співвідношення на індивідуальні клітини, то можна припустити, що під впливом ФН збуджуються фліккерні (шумові) коливання Ер [4,5,10].

При цьому самі Ер піддаються пружній деформації, а коливання, виходячи з форми розмірних гістограм, по амплітуді і частоті стають вище початкових. Збільшення частоти осцилюючих коливань неминуче веде до розбалансування стабільного стану клітинної мембрани, а це, в свою чергу підсилить плавлення ліпідів і підвищить текучість мембран. Морфологічно це виявляється активною конформацією Ер (рис. 3 а) і розширенням мембранних пор (рис. 3, б)



А



Б

Рис. 3. Поверхневий мікрорельєф еритроцитів після фізичного навантаження в умовах середньогір'я: а – фізіологічно зворотні (1) і дегенеративні незворотні (2) трансформовані еритроцити, б – розширення мембранної пори на фоні дрібногранулярної поверхні клітинної мембрани. Скануюча електронна мікроскопія. Зб.: а – 1500, б – 20000.

Вони стискаються або витягуються, що відповідає вищим значенням коефіцієнта варіації показників ІФ. Зміни фізичного стану мембранних ліпідів супроводжуються зменшенням показників шорсткості і питомої площі поверхні мембран. Це означає, що в мембранах Ер збільшується поверхневий натяг і, відповідно, зменшується поверхнева енергія. Збільшенню поверхневого натягу сприяє також ущільнення Ер, що спостерігається у вигляді збільшення вагових індексів натрію, кальцію, магнію і хлору, але знижується концентрація калію, схильного покинути клітини при дії найрізноманітніших механічних або біохімічних перетвореннях [9,13,15]. Внаслідок дії сил поверхневого натягу мембрани розправляються, кількість вогнищ, що концентрують напруження, зменшується, і мембрани стають міцнішими

на розрив. Одночасно з цим в поверхневих шарах стінки Ер з'являються вогнища ущільнень. Морфологічно ці вогнища мають вид дегранулованих ділянок, які виступають на 50-80 нм над поверхнею. За даними вимірювань, знятих з цих ділянок, показники шорсткості і адгезивності істотно зменшуються щодо решти поверхні дискцитів. Це означає, що дані ділянки більш гідрофобні, тобто мають меншу здатність до змочування. В нормі питома площа таких ділянок не перевищує 5,0 %, і їх поява, мабуть, обумовлена підсиханням зразків. Проте в ЕГ площа вогнищ ущільнення збільшується практично в два рази і коливається в межах 10,0 %. Механізми формування подібних ділянок невідомі, але одним з них може бути стресс-обумовлене посилення золь-гель переходів в ліпопротеїнових комплек-

сах цитоплазматичних мембран. На фоні посилення коливальних рухів Ер і збільшення сил поверхневого натягу, безумовно, посиляться також процеси утворення капілярних хвиль в трансмембранній рідині. Швидкість руху хвиль по мірі зростання поверхневого натягу буде збільшуватися, а довжина, у зв'язку зі стоншенням дисків – зменшуватися [6]. Вказані фундаментальні співвідношення створюють структурні і фізико-механічні передумови для високочастотного зсуву осцилюючих коливань внутрішньоклітинної рідини і мембранних структур Ер. Внаслідок нерівномірного розтягування мембрани з'являються вогнища ущільнення з гідрофобною поверхнею та западини з гідрофільними дном і краями. Це збільшує неоднорідність швидкостей і структури гідродинамічних потоків: у розширених порах з гладкими стінками потоки ламінізуються і прискорюються, а в заглибленнях, навпаки – вони сповільнюються і піддаються турбулентним закручуванням. В результаті цього на певних ділянках мембрани Ер різко зростає тиск, що веде до вдавлювання країв, утворення різноманітних виростків, застою високоадгезивної плазматичної рідини і накопичення частинок липкого детриту.

Інтенсивність трансмембранного обміну і, зокрема, швидкість гідродинамічних потоків, значною мірою визначаються структурою і формою пор [1,5,6].

В мембранах Ер спортсменів ЕГ діаметр входу, глибина і відносний об'єм пор істотно вище за контрольні значення тому, що мембрани стають більш пористими, і відповідно, більш проникливими. Враховуючи багатократне перевищення відносного об'єму, відбувається це стрибкоподібно. І не тільки за рахунок розширення, але й шляхом утворення пор *de novo*. Розширені пори мають підвищені краї, які виконані різнокаліберними зернами з субгранулярною організацією. Багато пор мають воронкоподібну форму з подовженим загостренням “горлом”. В нормі воронкоподібні пори зустрічаються рідше, а їх діаметр не перевищує 150 нм.

В Ер спортсменів ЕГ воронкоподібні пори більші за розмірами (діаметром до 250 нм), дно покрите тонким шаром безформенної “в'язкої” маси і невпорядкованими гранулами.

Простір між гранулами розширений і утворює масштабну мережу ультратонких каналів, що спостерігаються на мікрофотографіях при великих збільшеннях скануючого електронного мікроскопа. Горловина пор глибоко проникає в багатшарові стінки Ер.

Внаслідок різноспрямованої дії деформуючих сил мембрани в Ер розправляються нерівномірно: з'являються обширні (діаметром до 300 нм), але неглибокі (15-25 нм) западини. “Береги” западин характеризуються значними перепадами висот, порізані закрутами і схилами. У місцях підйому “береги” немовби вивертаються і можуть піднятися до 100 нм. У функціональному

відношенні це означає орієнтацію Ер на переважне виведення речовини, а в патоморфологічному розумінні це розцінюється як підготовка до піроптозу – різновиду апоптозу, в ході якого дегенеративно змінені клітини викидають (виплескують) цитоплазматичний матеріал [11]. Закрути (меандри) – це петлеподібні прогинання дна на ділянці до 50-100 нм, що розчленовують стінки западин. Поява подібних структур свідчить про уповільнення потоків трансмембранної рідини. Схили в основному опуклі, а їх мікрорельєф ускладнюється двох-трьох ярусними терасами, сходинки яких оголяють пластинчасту структуру стінок Ер. При скануванні дна западин в режимі вторинних електронів дозволяє деталізувати тонку текстуру поверхні, виявляються наноканали і частинки детриту різного ступеня дисперсності. Наноканали утворюють густу розгалужену сітку, а детрит відкладається переважно в “прибережних” ділянках у вигляді поліморфних аглютинатів.

Поверхня западин, особливо на дні, відрізняється високою адгезивністю, що свідчить про накопичення в'язкої маси. Вищеперераховані морфологічні особливості ускладнюють текстуру поверхні еритроцитарних дисків. Це і зумовлює неоднорідність швидкості і структури внутрішньо- і трансмембранних гідродинамічних потоків. При проходженні рідини через розширені пори з відносно гладким рельєфом стінок швидкість потоків збільшується і вони ламінізуються. У дрібних западинах з розгалуженими краями швидкість гідродинамічних потоків сповільнюється і вони починають закруглятися. При зменшенні кінетичної енергії (швидкості) гідродинамічних потоків тиск (і відповідно тертя, що створюється біля стінки і дна западини), збільшується. Циркулююча трансмембранна рідина починає застоюватися, “замулюватися”, перетворюється на в'язкий флюїд, який розчиняє дно і стінки. В результаті западини перетворюються в мембранні дефекти, які розвиваються за принципом “повзучих” ерозій.

В цілому до цих конформацій додаються зміни площі контакту мембрани Ер не всією своєю поверхнею, а тільки дуже малою площею на вершинах шиповидних виростів і тоді стає зрозумілою вся глибина порушення трансмембранного перенесення життєво необхідних речовин на рівній обмінній ланки ГМЦР.

Висновки

1. У гострій фазі фізичного навантаження еритроцити піддаються структурно-функціональним перетворенням, патогенетичною основою яких є флікер-резонансне збільшення амплітуди і частоти осцилюючих коливань рідини, мембран і клітин в цілому.

2. Порушення мікроелементного складу еритроцитів підсилює плавлення ліпідів, збільшує текучість мембран і підвищує поверхневий натяг, внаслідок чого дискцити витягуються і сто-

ншуються, центральні ямки заглиблюються і збільшується шорсткість поверхні, об'єм і кількість конусовидних пор, а також густина Ер.

3. Внаслідок різноспрямованої дії деформуючих сил спостерігається порушення правильної дископодібної форми еритроцитів, а зміни структури і фізико-механічних властивостей ініціюють апоптоз і підсилюють їх агрегаційні взаємодії.

4. Після закінчення тренувального збору виникають системні перетворення еритроцитарного пулу периферичної крові, обумовлені дією деструкції поверхні клітинної мембрани дегенеративних форм еритроцитів і посиленням регенераторних можливостей та активного викиду молодих, функціонально активних клітинних форм, які мають підвищену текучість, що є позитивним еволюційним пристосуванням для організму в цілому.

Перспективи подальших досліджень передбачають пошук можливих шляхів корекції і запобігання розвитку стійких структурних деформацій еритроцитів при фізичних навантаженнях різної інтенсивності і спрямованості.

Література

1. Белоусова О.Д. Структура цитоплазматических мембран и химический состав эритроцитов в ранний период раневых повреждений по данным сканирующей зондовой микроскопии / О.Д. Белоусова, [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2013. – Т. 334, № 1. – С. 19–24.
2. Кононенко В.Л. Фликкер эритроцитов 1. Теоретические модели и методы регистрации / В.Л. Кононенко // Биологические мембраны. – 2009. – № 5 (26). – С. 352–369.
3. Кроль А.А. Быстрые локальные колебания поверхности эритроцита человека / А.А. Кроль [и др.] // Цитология. – 1989. – № 5. – Т. 31. – С. 563–567.
4. Лайтхилл Дж. Волны в жидкостях / Дж. Лайтхилл: пер. с англ. – М.: Наука, 1981. – 345 с.
5. Кравец Е.Б. Мембраны эритроцитов при метаболическом синдроме / Е.Б. Кравец, Е.А. Степоява, Т.Ю. Кошечев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 5. – С. 23–26.
6. Миронов В.Л. Основы сканирующей зондовой микроскопии / В.Л. Миронов. – М.: Техно-Тера 2004. – 144 с.
7. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко. – 2005. – 520 с.
8. Ebner A. Normal and pathological erythrocytes studied by atomic force microscopy / A. Ebner, H. Schillers, P. Hinterdorfer // Methods mol. biol. – 2011. – № 736. – P. 223–241.
9. González-Alonso J. ATP as a mediator of erythrocyte-dependent regulation of skeletal muscle blood flow and oxygen delivery in humans / J. González-Alonso // J Physiol. – 2012. – Vol. 590, № 20. – P. 5001–5013.
10. Krueger M. Deformability and stability of erythrocytes in high-frequency electric fields down to subzero temperatures / M. Krueger, F. Thom // Biophysical J. – 1997. – Vol. 73, № 5. – P. 2653–2666.
11. Peterson M.A. Theoretical and phase contrast microscopic eigenmode analysis of erythrocyte flicker amplitudes / M.A. Peterson, H. Strey, E. Sackmann // Journal de physique II France. – 1992. – Vol. 2, № 5. – P. 1273.
12. Smith J. A. Exercise, training and red blood cell turnover / J. A. Smith // Sports Med. – 1995. – Vol. 19. – P. 9–31.
13. Susan L.R. Apoptosis, Pyroptosis and Necrosis: Mechanistic description of dead and living eukaryotic cells / L.R. Susan, B.T. Cookson // Infect. and Immunity. – 2005. – Vol. 73, № 4. – P. 1907–1916.
14. Müller R.K. History of Doping and Doping Control / R.K. Müller. – Experimental Pharmacology: New York, 2009. – 423 p.
15. Szygula Z. Erythrocytic system under the influence of physical exercise and training / Z. Szygula // Sports Med. – 1990. – Vol. 10. – P. 181–197.

Резюме

ТИПИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ОБЩЕЙ ВЫНОСЛИВОСТИ ОРГАНИЗМА

Баскевич О.В., Попель С.Л., Газ Ю.Р., Собетов Б.Г.

Ключевые слова: эритроцит, мембрана, физическая нагрузка, выносливость.

В статье рассматриваются общие закономерности и особенности изменений структуры и функции мембраны эритроцитов при физической нагрузке разной интенсивности. На основании данных литературы и собственных исследований делаются выводы о существовании типичных морфологических нарушений мембраны эритроцитов при физических нагрузках разной интенсивности, которые развиваются при тренировке общей выносливости. Предусматривается, что универсальность реагирования циркулирующего эритроцитарного пула на разнообразные физические нагрузки является эволюционно закрепленной реакцией и есть адаптационной перестройкой микрорельефа и микроэлементного состава этих клеток периферической крови.

Summary

TYPICAL PATTERNS OF STRUCTURAL ABNORMALITIES IN ERYTHROCYTE MEMBRANE UNDER PHYSICAL EXERTION OF VARIOUS INTENSITY IN DEVELOPMENT OF GENERAL BODY ENDURANCE

Baskevich O.V., Popel' S.L., Gaz Yu.R., Sobetov B.G.

Key words: erythrocyte, membrane, physical exercise, endurance.

The article deals with the general regularities and characteristics towards the alteration in the structure and functions of the erythrocyte membrane during physical exertion of varying intensity. Based on the relevant literature and our own research data we can conclude there are typical patterns of structural abnormalities in erythrocyte membranes during physical exertion of varying intensity that develops in the course of overall endurance training. It is assumed that the universality in the response of the circulating erythrocyte pool to a variety of physical activities is considered as evolutionarily determined reaction and as adaptation remodelling of micro relief and microelement composition of peripheral blood cells.

УДК:[616.288.71-089.85-002.3:546.82:549.282/.283:549.261]-092.9-078:57.083.18

Бондаренко О.В., Мишина М.М., Яценко М.И., Демина Е.В.

ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНОК МИКРООРГАНИЗМАМИ ПРИ ПИРСИНГЕ УШНЫХ РАКОВИН

Харьковский национальный медицинский университет

Изучена способность различных видов микроорганизмов к образованию биопленок при использовании изделий из разного вида металлов в течение 60 дней наблюдения. Установлено, что при использовании изделий для пирсинга ушных раковин из серебра или золота уменьшается риск возникновения гнойно-воспалительного процесса, снижается оптическая плотность биопленок в течение 60 дней наблюдения, как одного из основных факторов патогенности и резистентности к антимикробным препаратам микроорганизмов.

Ключевые слова: микроорганизмы, гнойно-воспалительный процесс, биопленки, пирсинг, изделия из стали, титана, серебра и золота.

Робота виконана в рамках плану наукових досліджень Харківського національного медичного університету та являється фрагментом комплексної наукової роботи кафедри оториноларингології «Вивчення та моделювання гострих та хронічних патологічних процесів ЛОР органів для підвищення ефективності їх лікування», № державної реєстрації 0116U004985, УДК [616.211+616.216]-002.1/.2-003.6-02-092-036-07-08(047.31)

Вступление

В последнее десятилетие интенсивное изучение различных процессов, реализуемых при наличии достаточной плотности популяции микроорганизмов, вышло на новый теоретический и методический уровень. Исследователями [1,2] установлено, что бактерии проявляют различные формы коллективного поведения: кооперацию, координированную агрессию. Кроме того, микроорганизмы формируют надклеточные системы, которые можно рассматривать как бактериальные биосоциальные системы, характеризующиеся целостностью, единым жизненным циклом и организацией. Таким образом, выбор популяцией микроорганизмов оптимального варианта взаимодействия с внешней средой и клетками высших организмов осуществляется в результате обмена информацией между отдельными биообъектами, что можно считать социальным поведением [3,4]. Такое взаимодействие отдельных микроорганизмов возможно в их конгломерации, которые именуются биопленками. Другими словами - биопленки - это высокоорганизованные, подвижные, гетерогенные биологические системы, которые состоят из активно функционирующих клеток, и из клеток, находящихся в состоянии покоя и заключенных в экзополимерный матрикс [5,6]. Они могут состоять из одного или нескольких видов микроорганизмов [7]. Ранее считалось, что микроорганизмы образуют биопленки на изделиях медицинского назначения, таких как катетеры, эндотрахеальные трубки, контактные линзы [8,9]. В настоящее время показано, что биопленки микроорганизмов обнаруживают более чем в 90% случаев гнойно-воспалительных заболеваний [10,11,12]. В природных условиях микроорганизмы существуют и проявляют свою активность, как правило, в ассоциациях, которые могут меняться под влиянием привнесенных в биосферу новых объектов, которые ранее не существовали, например, синтетических полимерных материалов и изделий из них [13,14]. В настоящее время доказано, что регуляторные

системы типа кворум – сенсинг (QS) играют ключевую роль в большом количестве процессов бактериальной клетки. Система QS осуществляет контроль над плотностью клеток бактериальной популяции, выработкой многих внеклеточных факторов патогенности, что обеспечивает бактериям возможность для преодоления защитных механизмов макроорганизма при инфекции. В случае подавления QS снижается продукция факторов вирулентности бактерий и нарушается формирование биопленки [15].

Цель работы

Изучение способности к формированию биопленок микроорганизмами, выделенных из патологического отделяемого области пирсинга ушной раковины, при использовании изделий из разного вида металла на протяжении 60 дней наблюдения.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования *in vivo* [16] были проведены на 32 кроликах линии Chinchilla, весом 4 кг, в соответствии с национальными «Общими этическими принципами опытов на животных» (Украина, 2001), которые согласуются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 18.03.1986 г.) [17]. В эксперименте лабораторные животные были разделены на группы, в которых использовали для пирсинга ушных раковин: 1-й группы - золотые изделия; 2-й группы - серебряные; 3-й группы - стальные; 4-й группы - титановые. Все экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Харьковского национального медицинского университета. Используемые изделия имели сертификат качества. Выделение микроорганизмов проводили по общепринятым методам [18]; идентифицировали с помощью наборов МІКРО-ЛА-ТЕСТ. Способность образовывать биопленки изучали на поверхности полистироловых планшетов. Количественным выражением степени образования

биофленок является значение оптической плотности, измеренное на спектрофотометре «Multiskan EX» (тип 355) при 540 нм [19,20]. Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерных программ [21,22].

Результаты исследования

В результате проведенного исследования было установлено, что выделенные микроорганизмы из отделяемого области пирсинга, были способны формировать биофленки, причем плотность их была разной в зависимости от металла изделия и длительности наблюдения.

Так, при использовании стальных изделий для пирсинга ушных раковин (рис.1), микроорганизмы формировали биофленки, плотность которых увеличивалась на протяжении 60 дней: через 14 дней наблюдалась тенденция к увеличению их плотности в среднем в 1,2 раза, через 28 дней – в 1,5 раза, а через 60 дней плотность увеличивалась в среднем в 1,6 раз. Самые плотные биофленки через 60 дней наблюдения образовывали *Actinomyces spp.* ($4,51 \pm 0,3$ ед.оп.), *C. albicans* ($4,65 \pm 0,8$ ед.оп.) и *S. aureus* ($3,49 \pm 0,7$ ед.оп.)

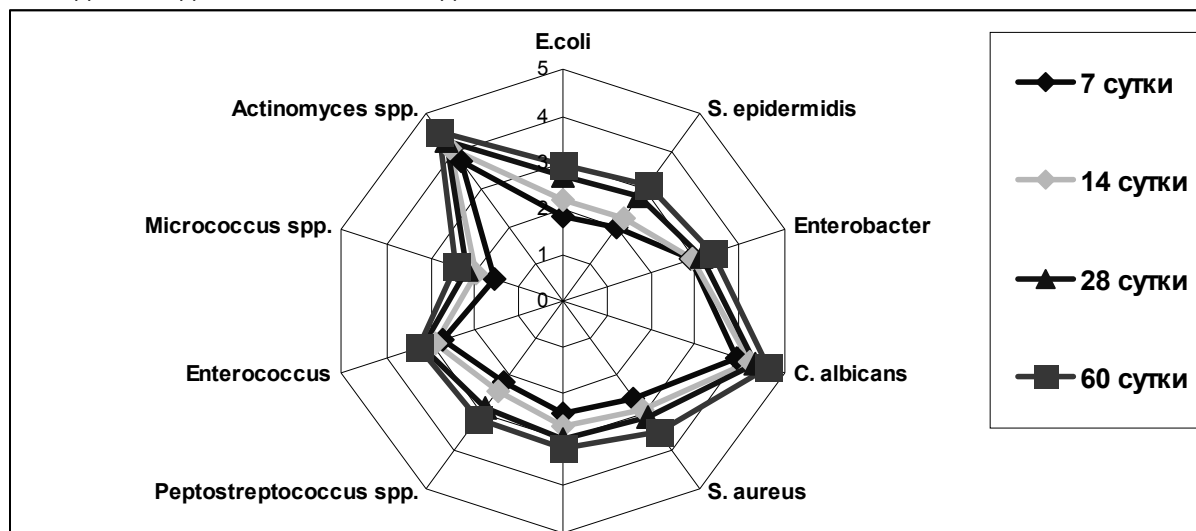


Рисунок 1. – Динамика оптической плотности биофленок микроорганизмов при использовании изделий для пирсинга ушной раковины из стали (III группа).

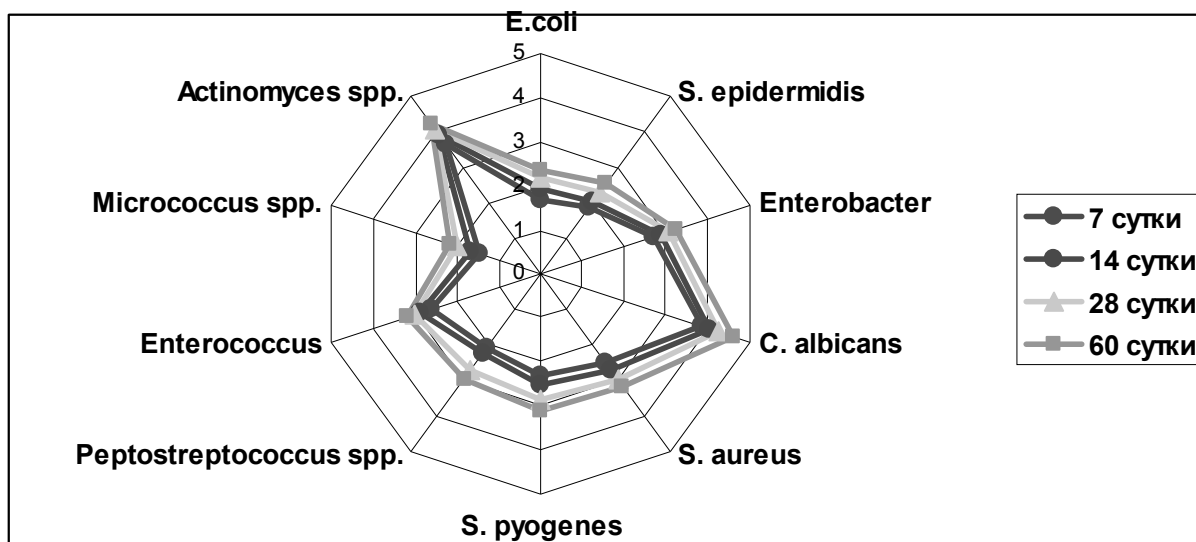


Рисунок 2. – Динамика биофленок микроорганизмов при использовании титановых изделий для пирсинга ушной раковины.

Аналогичные по динамике наблюдения результаты получены при использовании изделий для пирсинга из титана (рис.2), хотя показатель плотности сформированных биофленок практически всеми выделенными микроорганизмами был в среднем в 1,2 раза ниже, чем в III группе.

Анализируя результаты исследований способности к формированию биофленок микроор-

ганизмами при использовании золотых изделий для пирсинга ушной раковины, в I группе (рис.3), установлено, что в течение 60 суток показатель оптической плотности биофленок микроорганизмов увеличился только лишь в 1,1 раз для биофленок *Enterobacter* ($2,89 \pm 0,3$ ед.оп.), *C. albicans* ($4,02 \pm 0,4$ ед.оп.), *S. aureus* ($2,61 \pm 0,3$ ед.оп.), *Peptostreptococcus spp.* ($2,26 \pm 0,2$ ед.оп.). В 1,2

раза наблюдалось увеличение для биопленок *S. pyogenes* ($2,59 \pm 0,4$ ед.оп.), *S. epidermidis* ($1,86 \pm 0,09$ ед.оп.), *Enterococcus* ($2,89 \pm 0,4$ ед.оп.). Для биопленок *Micrococcus spp.* ($1,76 \pm 0,08$ ед.оп.) и *E.coli* ($1,88 \pm 0,06$ ед.оп.) увеличение отмечалось лишь в 1,3 раза по сравнению с таковым на 7 сутки наблюдения. У биопленок *E.coli* показатели были ниже в 1,6 раз по сравнению с использованием изделий из стали ($1,88 \pm 0,6$ ед.оп. и $2,94 \pm 0,8$ ед.оп. соответ-

ственно).

Показатели оптической плотности биопленок микроорганизмов, выделенных из смывов области пирсинга ушной раковины с использованием изделий из серебра (рис.4) были достоверно ниже аналогичных при использовании изделий из стали и титана. Плотность сформированных биопленок не изменялась в течении времени у всех исследуемых микроорганизмов.

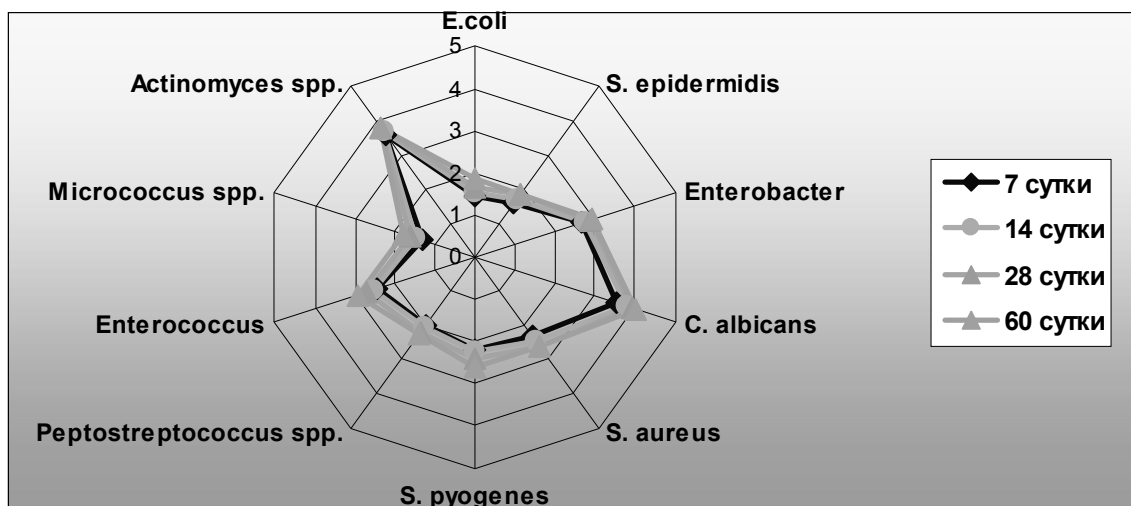


Рисунок 3. - Способность к формированию биопленок микроорганизмами при использовании изделий для пирсинга ушной раковины из золота.

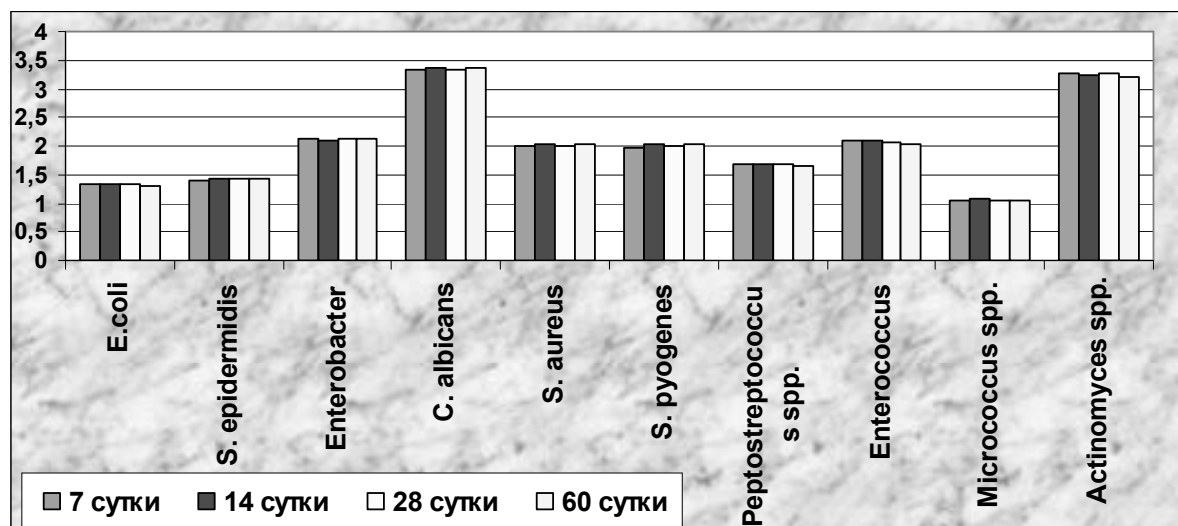


Рисунок 4. - Способность к формированию биопленок микроорганизмами при использовании изделий для пирсинга ушной раковины из серебра.

Выводы

Таким образом, исследования показали, что использование изделий для пирсинга ушных раковин из серебра или золота снижает вероятность возникновения гнойно-воспалительного процесса и препятствует образованию плотных биопленок, как одного из основных факторов патогенности и резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Литература

- Олескин А.В. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов / А.В. Олескин, И.В. Ботвинко, Е.А. Цавкелова // Соросовский образовательный журнал. – 2003. – Т.2, № 7. – С.24-32.
- Протасова М.О. Дослідження структури біоплівки, сформованої бактеріями циклу сірки на металевих матрицях / М.О. Протасова, В.Г. Лазарев, І.П. Козлова // Мікробіологічний журнал. – 2006. – Т.68, № 5. – С. 80 – 86.
- Пуріш Л.М. Динаміка суцесійних змін у сульфідогенній мікробній асоціації за умов формування біоплівки на поверхні сталі / Л.М. Пуріш, Л.Г. Асауленко // Мікробіол. журнал. – 2007. – Т.69, №6. – С.19 – 25.

4. Шуб Г.М. Материалы к элективному курсу «Микробные сообщества» / Г.М. Шуб, И.Г. Швиденко, Е.А. Пронина, Н.В. Белобородова // Саратовский научно-медицинский журнал. – Том 6. – 2010. – № 2. – С. 245–247.
5. Бехало В.А. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток, входящих в состав «медицинских биопленок» / В.А. Бехало, В.М. Бондаренко, Е.В. Сысолятина, Е.В. Нагурская // Микробиология. – 2010. – № 4. – С. 97–107.
6. Воробей С. С. Бактериальные биоплёнки. Quorum sensing – «відчуття кворуму» у бактерій в біоплівках / С. С. Воробей, О. С. Воронкова, А. І. Вінніков // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – 2012. – Вип. 20, т. 1. – С. 23–27.
7. Мошквич І.Р. Микробные биопленки при смешанных инфекциях: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 03.00.07 «Мікробіологія» / І.Р. Мошквич – Санкт-Петербург, 2007. – 27с.
8. Фадеев С.Б. Формирование биопленок возбудителями раневой инфекции и флегмон мягких тканей. / С.Б. Фадеев, Н.В. Немцева, Н.Б. Перунова, О.В. Бухарин // Хирург. – 2010. – №1. – С. 11–18.
9. Chebotar I.V. Bacterial resistance to antibiotics in biofilms / I.V. Chebotar, A.N. Mayansky, E.D. Konchakova [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2012. – 14 (1). – P. 51–58.
10. Доброхотский О.Н. Эпидемиологическое значение биопленок в технических системах / О.Н. Доброхотский, Ю.Н. Хомяков, Т.И. Хомякова // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2008. – № 4. – С. 78–80.
11. Хмель И. А. Quorum Sensing регуляция экспрессии генов – перспективная мишень для создания лекарств против патогенности бактерий / И. А. Хмель, А. З. Метлицкая // Молекулярная биология. – 2006. – Т. 40. – С. 195–210.
12. Хренов П.А. Обзор методов борьбы с микробными биопленками при воспалительных заболеваниях / П.А. Хренов, Т.В. Честнова // [Электронный ресурс]: Вестник новых медицинских технологий. – Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru> – 2013. – №1.
13. Мирошниченко И.И. Ассоциация микроорганизмов, участвующих в формировании биопленки обрастания на полимерных материалах / И.И. Мирошниченко, Я.В. Зачиняев, А.В. Зачиняева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – №1. – С. 27.
14. Могилівська Н.М. Особливості формування бактеріальних біоплівок на поверхні холестеатом при хронічних гнійних середніх отитах / Н.М. Могилівська, В.Г. Войцеховський, Ю.О. Сушко [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. – 2011. – №4. – С.284–288.
15. Raffa R.B. Bacterial communication ("quorum sensing") via ligands and receptors: a novel pharmacologic target for the design of antibiotic drugs / R.B. Raffa, J.R. Iannuzzo, D.R. Levine, K.K. Saied [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. – 2004. – №312(2). – P.417–423.
16. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии: Практическое руководство. / Першин Г.Н. – М.: Медицина, 1971. – 539с.
17. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Strasbourg. Council Treatu Series. – 1987. – №123. – 52 p.
18. Приказ Минздрава «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» от 22.04.85 № 535.
19. O'Toole G.A. Biofilm formation as microbial development / G.A. O'Toole, H.B. Kaplan, R. Kolter // Ann Rev Microbiol. – 2000. – № 54. – P. 49–79.
20. Патент UA № 47944, G09B 23/00. Циганенко А.Я., Мишина М.М., Курбанов Р.А. Спосіб відтворення біоплівок мікроорганізмів in vitro. Патент на корисну модель № 47944, МПК G09B23/00, ХНМУ, Заявл.12.10.2009, № u200910353; Опубл. 25.02.2010, Бюл. № 4, 2010.
21. 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.
22. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях / [В.П. Осипов, Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипин и др.] – К.: планета людей, 2002. – 200с.

Реферат

ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК МІКРООРГАНІЗМАМИ ПРИ ПІРСИНГУ ВУШНИХ РАКОВИН

Бондаренко О.В., Мишина М.М., Ященко М.І., Дьоміна Є.В.

Ключові слова: мікроорганізми, гнійно-запальний процес, біоплівки, пірсинг, вироби зі сталі, титану, срібла та золота.

Вивчена здатність різноманітних видів мікроорганізмів до утворення біоплівок при використанні виробів з різного виду металів на протязі 60 діб спостереження. Встановлено, що при використанні виробів для пірсингу вушних раковин із срібла та золота зменшується ризик виникнення гнійно-запального процесу, зменшується ризик виникнення гнійно-запального процесу, знижується оптична щільність біоплівок на протязі 60 діб спостереження як одного з факторів патогенності та резистентності до антимікробних препаратів мікроорганізмів.

Summary

BUILD-UP OF BIOFILMS BY MICROORGANISMS IN EAR PIERCING

Bondarenko O.V., Mishina M.M., Yaschenko M.I., Demin E.V.

Key words: bacteria, suppurative inflammation, biofilm, piercing, steel products, titanium, silver and gold.

This article describes the ability of different types of microorganisms to build up biofilms using ear piercing posts and ear rings made of different types of metals during the 60 days of the observation. It has been established that the use of products for ear piercing made of silver and gold reduces the risk of inflammatory processes and decreases optical density of biofilms within 60 days of the observation as one of the factors of pathogenicity and resistance to antimicrobial agents.

УДК 796.89

Бугаевский К.А., Михальченко М.В.**ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И РЯДА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У СПОРТСМЕНОК, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ТХЭКВОНДО**Классический частный университет, Институт здоровья, спорта и туризма, г. Запорожье
Запорожский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты проведенного исследования, целью которого было выявление возможных нарушений со стороны репродуктивных показателей у спортсменок пубертатного и юношеского возраста, занимающихся тхэквондо. Определено, что значения индекса полового диморфизма в исследуемой группе распределились следующим образом: андроморфный соматотип определен у 3 (11,54%) спортсменок, мезоморфный соматотип – у 12 (46,15%), гинекоморфный соматотип – у 11 (42,31%) спортсменок. Установлено, что у 20 (76,92 %) спортсменок выявлены различные варианты нарушений менструального цикла. У 18 (69,23%) спортсменок выявленные нарушения менструального цикла протекают по типу гипоменструального синдрома – с явлениями олиго-опсоменореи. Также установлено, что у 14 (53,85%) спортсменок выявлены явления нарушений этапности полового созревания в виде раннего проявления менархе, пубархе и телархе. При оценке проявлений степени гирсутизма по шкале Ферримана-Галлея было установлено, что умеренные проявления гиперандрогении выявлены у 4 (15,39%) спортсменок, проявления средней степени – у 7 (26,92%), выраженные проявления – у 1 (3,85%) спортсменок. Комбинированные нарушения репродуктивных показателей, с сочетанием от 2-3 видов нарушений, установлены у 21 (80,77%) спортсменки.

Ключевые слова: спортсменки, тхэквондо, репродуктивные показатели, менструальный цикл, гиперандрогения.

Вступление

В последние десятилетия продолжает неуклонно возрастать число женщин разного возраста, занимающихся различными, зачастую считавшимися исконно «мужскими» видами спорта» [4,7,10,16]. Эти вопросы уже многие годы являются актуальными для исследователей, которые изучают различные аспекты и медико-биологические проблемы работы и адаптации женского организма при интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузках [3,6,10,12,16]. Не стали исключением и исследования, касающиеся различных биологических изменений, происходящих в организме женщин, при их занятиях единоборствами. Написано немало работ, касающихся изменений в женском организме при занятиях вольной борьбой, самбо, дзюдо, карате, тхэквондо и других видов единоборств, которые с успехом покорили женщины [1,2,5,8,9,11,13,14,17,18,19,20].

Тхэквондо – это гармоничный, достаточно молодой для Украины вид единоборств, вошедший в программу Олимпийских игр, который имеет свою специфику отбора и подготовки спортсменок, в т. ч. и женщин [1,2,5,8,9,11,13,14,17,18,19,20]. Вопросами, касающимися особенностей тренировок женщин в тхэквондо, занимались такие авторы, как В.В. Агеев, 1999; М.А. Карпов, 2001; В.А. Кашкаров, А.В. Вишняков, 2001; Ю.А. Шулика, 2007; М. Михайловская, А. Кощеев, Н.В. Бачинская, 2008; М.А. Вершинин, С.В. Вандышев, 2013; О.В. Литвинова, В.А. Бомин, 2013; А.М. Симаков, С.Е. Бакулев, В.А. Чистяков, 2014; З.А. Абиев, 2015.

Медико-биологические проблемы женского организма при занятиях спортом (в т.ч. и тхэквондо) стали объектом изучения таких отечественных специалистов, как И.А. Калинина, 2003;

М.С. Терзи, 2003; Е.А. Зырянова, Е.И. Марова, А.В. Смоленский, 2008; А.Р. Радзиевский, М.П. Радзиевская, Т.Г. Дыба, 2011; Д.А. Сарайкин, 2012; Л.А. Лопатина, Н.П. Сереженко, Ж.А. Анохина, 2013; С.Н. Белик, И.В. Подгорный, Ю.В. Можинская, 2014; Е.Ф. Кочеткова, О.Н. Опарина, 2014; А.С. Мельников, Р.В. Левков, 2014; Д.Б. Никитюк, В.Н. Николенко, С.В. Ключкова, 2015; К.А. Бугаевский, 2011-2017. В то же время, при исследовании доступных источников, нами не было обнаружено работ, касающихся вопросов изменений в репродуктивной системе спортсменок, занимающихся тхэквондо. Не найдено исследований, касающихся изменений в менструальном цикле у тхэквондисток, и у зарубежных исследователей. Поэтому, мы считаем, что проведенное нами исследование является попыткой изучения такого важного вопроса, как влияние занятий спортом женщинами на процессы адаптации и функционирования женского организма, при интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузках. Работа выполнена по плану НИР Института здоровья, спорта и туризма Классического частного университета.

Целью исследования

Установить и проанализировать выявленные у спортсменок, при их занятиях тхэквондо, изменения ряда репродуктивных показателей.

Объект и методы исследования

Объектом исследования являются особенности начала, становления и протекания менструального цикла, полового диморфизма, этапность полового созревания и явлений гиперандрогении у спортсменок пубертатного и юношеского возраста, занимающихся тхэквондо. Нами были применены такие методы исследования, как анализ доступных литературных источников,

анкетирование – с применением авторского варианта анкеты (К.А. Бугаевский, 2009), для определения особенностей менструального цикла и этапности полового созревания у спортсменок, педагогическое наблюдение, антропометрия, метод индексов, шкала Ферримана-Галлвея, интервьюирование, метод математической статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Данное исследование было проведено в январе-феврале 2017 года на базе спортивного клуба «Хваранг-До» из г. Таврийск, Херсонской области, специализирующегося на проведении тренировочно-соревновательной деятельности по тхэквондо у спортсменов пубертатного и юношеского возраста.

В исследовании приняли участие спортсменки (n=26), как пубертатного (n=12), так и юношеского (n=14) возраста. Средний возраст спортсменок в 1-й группе составил $14,87 \pm 0,87$ лет, во второй – $20,26 \pm 0,35$ лет, что отвечает, соответственно, пубертатному и юношескому периодам

возраста [4,12,15]. Сроки занятий данным видом спорта составили от 2 до 4 лет в группе спортсменок пубертатного возраста, и от 5 до 12 лет у тхэквондисток юношеского возраста. Частота занятий – по 4-5 раз в неделю по 1,5-2 часа у спортсменок пубертатного возраста, до 5-7 раз в неделю, от 2-х до 3-х часов у спортсменок юношеского возраста. Уровень спортивной квалификации – от I разряда до мастеров спорта. Среди спортсменок есть чемпионки и призёры соревнований разного уровня (кубки, чемпионаты) как в Украине, так и за рубежом.

После проведения необходимых антропометрических измерений (определение размеров ширины плеч (ШП) и ширины таза (ШТ) [4,12,15], нами было проведено соматотипирование в группе спортсменок как пубертатного, так и юношеского возраста. Полученные данные распределения спортсменок обеих групп по половым соматотипам при определении индекса полового диморфизма (ИПД) по Дж. Таннеру и У. Маршаллу [4,10,12], представлены в табл. 1:

Таблица 1
Значения показателей половых соматотипов в группах (n=26), (%)

№	Наименование показателя	Андроморфный половой соматотип	Мезоморфный половой соматотип	Гинекоморфный половой соматотип
1.	Спортсменки пубертатного возраста (n=12)	нет	3 спортсменки 25,00%	9 спортсменок 75,00%
2.	Спортсменки юношеского возраста (n=14)	3 спортсменки 21,43%	9 спортсменок 64,28%	2 спортсменки 14,29%

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе спортсменок пубертатного возраста, со стажем занятий тхэквондо от 2 до 4 лет, при отсутствии в группе спортсменок с андроморфным половым соматотипом и подавляющим количеством спортсменок с гинекоморфным половым соматотипом, уже начинает формироваться группа спортсменок, с показателями, соответствующими характеристикам мезоморфного полового соматотипа. Среднее значение показателей ИПД в данной группе спортсменок составило $67,35 \pm 1,12$ ($p < 0,05$). Это соответствует значениям гинекоморфного соматотипа (менее 73,1) [4,10,12].

У юных спортсменок, с увеличением их возраста, сроков их занятий тхэквондо и повышением спортивной квалификации, происходят резкие изменения в значениях показателей ИПД и в наличии не женских половых соматотипов.

Общее число спортсменок с андроморфным и мезоморфным половыми соматотипами составляет 12 (85,71%) всех спортсменок данной группы (n=14). Среднее значение показателей ИПД, в данной группе спортсменок, составило $81,43 \pm 0,78$ ($p < 0,05$). Это соответствует значениям мезоморфного соматотипа (73,1–82,1) [4,10,12]. Достаточно высоким есть число спортсменок-мезоморфов, что указывает на интенсивность у них соматических изменений, направленных в стороны андрогенизации их организма, непосредственно связанную с длительностью и интенсивностью, в их спортивной деятельности, физических и психоэмоциональных нагрузок [4,10,12].

При изучении этапности полового созревания у спортсменок в обеих группах были выявлены особенности, представленные в табл. 2:

Таблица 2
Изменения этапности полового созревания в группах

№	Наименование показателя	Нормальная этапность	Раннее менархе	Раннее телархе	Сочетанные изменения
1.	Спортсменки пубертатного возраста (n=12)	7 спортсменок 58,33%	3 спортсменки 25,00%	1 спортсменка 8,33%	2 спортсменки 16,67%
2.	Спортсменки юношеского возраста (n=14)	5 спортсменок 35,71%	5 спортсменок 35,71%	4 спортсменки 28,57%	7 спортсменок 50,00%

При анализе полученных данных обращает на себя внимание тот факт, что в обеих группах есть спортсменки, у которых имеются нарушения в этапности процесса полового созревания, зачастую комбинированные. При проведении направленного интервьюирования, было уста-

новлено, что все спортсменки в обеих группах, имеющие данные нарушения, начали свои занятия спортом в период препубертата, в возрасте от 6 до 8 лет. Другую группу составили спортсменки, имеющие физиологическую этапность процесса полового созревания, в обеих возрас-

тних группах. Их число составляет 12 (42,86%) девушек, которые начали занятия спортом после физиологического наступления у них телархе, пубархе и менархе [4]. После проведения

анкетирования по особенностям менструального цикла в обеих возрастных группах, нами были получены данные, представленные в табл. 3:

Таблица 3
Особенности менструального цикла в группах (n=26), (M±m)

№	Наименование показателя	Спортсменки пубертатного возраста (n=12)	Спортсменки юношеского возраста (n=14)
1.	Срок наступления менархе	12,63±0,63 лет	13,46±1,23 лет
2.	Срок установления менструального цикла	1,35±0,57 года	1,52±1,44 года
3.	Длительность менструального цикла	21,12±1,27 дней	20,56±0,47 дней
4.	Длительность менструального кровотечения	2,74±0,42 дня	2,09±0,24 дня

Как видно из приведённых данных, в группе спортсменок пубертатного возраста сроки наступления менархе и установления менструального цикла (МЦ), соответствуют средним украинским показателям наступления МЦ [4,11,14,16,17].

По нашему мнению, в данной группе спортсменок-тхэквондисток идёт формирование явлений гипоменструального синдрома с формированием олиго-опсоменореи в группе [4,14,16]. В группе спортсменок юношеского возраста, показатели начала и становления менструального цикла, хоть и укладываются в средние по Украине показатели, но являются, всё же больше них [4].

В данной группе спортсменок также сформировались явления гипоменструального синдрома, с очевидными проявлениями олиго-опсоменореи, а именно: длительность менструального кровотечения менее 3-х дней и продолжительность менструального цикла менее 21 дня, при наличии у большинства спортсменок скудных менструальных выделений [4,14,16]. Только у 4-х спортсменок данной группы, или в 33,33%, имел место нормальный менструальный цикл.

Кроме того, по данным анкетирования и интервьюирования удалось установить, что у 9 (75,00%) девушек первой группы имеет место предменструальный синдром (ПМС) и явления альго-дисменореи, у 3 (25,00%) спортсменок менструальный цикл соответствует норме. В группе спортсменок юношеского возраста, только у 2-х из них, определён нормальный менструальный цикл, а у 12 (85,71%) спортсменок, имеются комбинированные нарушения менструального цикла, включающие в себя ПМС и альго-дисменорею [4,14,16]. В эту группу спортсменок с разнообразными нарушениями менструального цикла вошли все спортсменки, которые имели различные варианты нарушения этапности процесса полового созревания и, которые, начали занятия спортом до периода полового созревания, а также имеющие стаж занятий спортом от 5-ти и более лет. Все они отмечают частые, длительные тренировки и интенсивные физические и психоэмоциональные нагрузки в своих тренировочно-соревновательных микро-, мезо- и макроциклах.

В результате проведённого осмотра и исследования по определению проявлений гиперандрогении, с использованием значений шкалы Ферримана-Галлвея в 11 зонах, удалось установить, что в группе спортсменок пубертатного возраста имелись умеренные проявления (менее 8 баллов) гиперандрогении в виде акне, себореи, умеренных проявлений гирсутизма, выявленные у 4 (33,33%) спортсменок. В группе спортсменок юношеского возраста, у 5 (35,71%) девушек имели место акне, себорея и оволосение, пограничное между нормальным и избыточным, которое было оценено от 8 до 12 баллов [4,7]. У 1 (7,14%) спортсменки выявлена выраженная степень проявлений гиперандрогении, с явления роста тёмных, жёстких волос на лице и теле по мужскому типу, со значениями индекса Ферримана-Галлвея в диапазоне 12-18 баллов, у 4 (28,57%) спортсменок не было выявлено явлений гиперандрогении.

Из всего вышеизложенного материала можно сделать выводы:

1. В значениях индекса полового диморфизма и в определённых соматотипах преобладают 57,69% андроморфный и мезоморфный половые соматотипы, определённые у 15 (57,69%), гинекоморфный соматотип определён у 11 (42,31%) спортсменок.

2. Установлено, что у 20 (76,92 %) спортсменок выявлены различные варианты нарушений менструального цикла.

3. У 14 (53,85%) спортсменок выявлены явления нарушений этапности полового созревания, умеренные проявления гиперандрогении выявлены у 4 (15,39%) спортсменок, проявления средней степени – у 7 (26,92%), выраженные проявления – у 1 (3,85%) спортсменок.

4. Комбинированные нарушения нескольких репродуктивных показателей установлены у 21 (80,77%) спортсменки.

5. Проведенный анализ имеющихся нарушений репродуктивной системы во взаимосвязи с частотой и интенсивностью тренировочно-соревновательного цикла у спортсменок наглядно свидетельствует о формировании у большинства из них адаптационных процессов к интенсивным физическим и психоэмоциональным нагрузкам.

Перспективы дальнейших исследований за-

ключаются в определении ряда дополнительных антропологических и морфологических индексных значений, а также в определении показателей типа личности и уровня предсоревновательной и соревновательной личностной и ситуативной тревожности в данных возрастных группах спортсменок, занимающихся тхэквондо.

Литература

1. Абиев З.А. Построение микроциклов тренировочных нагрузок в подготовительном периоде годичного цикла подготовки тхэквондистов 13-15 лет: дисс...канд. пед. наук : спец. 13.00.04 «Теория и методика физического воспитания, спортивной тренировки, оздоровительной и адаптивной физической культуры» / Абиев З.А. ; ФГБУ ФНЦ ВНИИФК. – Москва, 2015. – 152 с.
2. Агеев В.В. Повышение эффективности тренировочного процесса спортсменок при занятиях тхэквондо в подготовительном периоде : автореф. дис. на соискание научной степени канд. пед. наук : спец. 13.00.04 «Теория и методика физического воспитания, спортивной тренировки, оздоровительной и адаптивной физической культуры» / В.В. Агеев; ВНИИФК. – Москва, 1999. – 24 с.
3. Белик С.Н. Влияние спортивной деятельности на репродуктивное здоровье девушек / С.Н. Белик, И.В. Подгорный, Ю.В. Можинская // Сборник материалов научных трудов Всероссийской международной научно-практической конференции. – Сыктывкар, 6-9 октября 2015. – С. 13–15.
4. Бугаевский К.А. Нарушения менструального цикла, гиперандрогения и занятия спортом / К.А. Бугаевский // Медико-физиологические основы адаптации и спортивной деятельности на Севере: сборник материалов научных трудов Всероссийской международной научно-практической конференции. – Сыктывкар, 6-9 октября 2015. – С. 13–15.
5. Вершинин М.А. Концепция комплексного спортивного отбора в тхэквондо / М.А. Вершинин, С.В. Вандышев // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 11-4. – С. 751-756.
6. Зырянова Е.А. Влияние интенсивных физических нагрузок на функцию репродуктивной системы у спортсменок / Е.А. Зырянова, Е.И. Марова, А.В. Смоленский // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 1. – С. 6–8.
7. Калинина И.А. Гиперандрогенные нарушения репродуктивной системы у спортсменок / И.А. Калинина. – М. : ВНИИФК, 2003. – 198 с.
8. Карпов М.А. Индивидуализация учебно-тренировочного процесса юных тхэквондистов на этапе начальной спортивной специализации: ДКПН / М.А. Карпов. – Челябинск, 2001. – 162 с.
9. Кашкаров В.А. Тхэквондо (ВТФ): Учебная программа для ДЮСШ, ШВСМ и СДЮШОР / В.А. Кашкаров, А.В. Вишняков. – М. : РИД ЛПТУ, 2001. – 72 с.

10. Кочеткова Е.Ф. Особенности и проблемы полового диморфизма в спорте / Е.Ф. Кочеткова, О.Н. Опарина // Современные научные исследования и инновации. – 2014. – № 7. – С. 15-20
11. Литвинова О.В. Здоровьесберегающая направленность при разработке методики проведения тренировочных занятий по тхэквондо / О.В. Литвинова, В.А. Бомин // Актуальные проблемы физического воспитания и физкультурного образования в Восточной Сибири: материалы Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (26 апреля 2013 г.). – Иркутск : изд-во ООО «Мегапринт». – 2013. – Т. I. – С. 267-270.
12. Лопатина Л.А. Антропометрическая характеристика девушек по классификации Дж. Таннера / Л.А. Лопатина, Н.П. Сереженко, Ж.А. Анохина // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12-3. – С. 504–508.
13. Мельников А.С. Морфологические показатели таеквондисток различных лет обучения / А.С. Мельников, Р.В. Левков // Актуальные проблемы огневой, тактико-специальной и профессионально-прикладной физической подготовки: II Международная научно-методическая конференция. – Могилёв, 28 ноября 2014 г. – С. 105-110.
14. Михайловская М. Особенности методики развития скоростно-силовых качеств у тхэквондисток 12-15 лет в различных фазах ОМЦ / М. Михайловская, А. Кошечев, Н.В. Бачинская // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2008. – № 1. – С. 105-107.
15. Никитюк Д.Б. Индекс массы тела и другие антропометрические показатели физического статуса с учетом возраста и индивидуально-типологических особенностей конституции женщин / Д.Б. Никитюк, В.Н. Николенко, С.В. Клочкова // Вопросы питания. – 2015. – № 4. – С. 47–54.
16. Радзиевский А.Р. О нарушении менструального цикла женщин-спортсменок в период адаптации к большим физическим нагрузкам [Электронный ресурс] / А.Р. Радзиевский, М.П. Радзиевская, Т.Г. Дыба // Режим доступа: <http://www.sportzal.com> (дата обращения 21.01.2016).
17. Сарайкин Д.А. Функциональное состояние организма юных спортсменок на разных этапах тренировочного процесса : тхэквондо : дис. ... канд. биол. наук : спец. 03.03.01 «Физиология» / Сарайкин Дмитрий Андреевич ; Челябин. гос. пед. ун-т. - Челябинск, 2012. – 162 с.
18. Симаков А.М. Актуальные вопросы подготовки в тхэквондо на начальном этапе учебно-тренировочного процесса / А.М. Симаков, С.Е. Бакулев, В.А. Чистяков // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2014. – № 1 (107). – С. 148-155.
19. Терзи М.С. Физиологические особенности адаптивных процессов у подростков при занятиях тхэквондо : автореф. дис. на соискание научной степени канд. биол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология» / М.С. Терзи; ЧГПУ. – Челябинск, 2003. – 24 с.
20. Шулика Ю.А. Тхэквондо. Теория и методика. Спортивное единоборство / Ю.А. Шулика. – Ростов н/Д. : Феникс, 2007. – 800 с.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ТА РЯДУ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ У СПОРТСМЕНОК, ЩО ЗАЙМАЮТЬСЯ ТХЕКВОНДО

Бугаєвський К. А., Михальченко М.В.

Ключові слова: спортсменки, тхеквондо, репродуктивні показники, менструальний цикл, гіперандрогенія.

У статті представлені результати проведеного дослідження, метою якого було виявлення можливих порушень з боку репродуктивних показників у спортсменок пубертатного і юнацького віку, що займаються тхеквондо. Визначено, що значення індексу статевго диморфізму в досліджуваній групі розподілилися наступним чином: андроморфний соматотип визначений у 3 (11,54%) спортсменок, мезоморфний соматотип – у 12 (46,15%), гінекоморфний соматотип – у 11 (42,31%) спортсменок. Встановлено, що у 20 (76,92%) спортсменок виявлені різні варіанти порушень менструального циклу. У 18 (69,23%) спортсменок виявлені порушення менструального циклу протікають по типу гіпоменструального синдрому – з явищами оліго-опсоменореї. Також встановлено, що у 14 (53,85%) спортсменок виявлені явища порушень етапності статевго дозрівання у вигляді раннього прояву менархе, пубархе і телархе. При оцінці проявів ступеня гірсутизму за шкалою Феррімана-Галлвея було встановлено, що помірні прояви гіперандрогенії виявлені у 4 (15,39%) спортсменок, прояви середнього ступеня – у 7 (26,92%), виражені прояви гіперандрогенії – у 1 (3,85%) спортсменок. Комбіновані порушення репродуктивних показників, з поєднанням від 2-3 видів порушень, встановлені у 21 (80,77%) спортсменок.

Summary

PECULIARITIES IN MENSTRUAL CYCLE AND REPRODUCTIVE PERFORMANCE IN TAEKWONDO FEMALE ATHLETES
Bugaevskij K.A., Mihalchenko M.V.

Key words: female athletes, taekwondo, reproductive performance, menstrual cycle, hyperandrogenism.

The article presents the results of the study aimed to identify possible impairments of the reproductive performance in female pubertal and adolescent athletes involved in Taekwondo. It was determined that the values of the sexual dimorphism index in the study group were as follows: andromorphic somatotype was

identified in 3 (11,54%) athletes, mesomorphic somatotype was identified in 12 (46,15%), gynecomorphic somatotype was in 11 (42,31%) athletes. It was found that 20 (76,92%) of athletes had various menstrual disorders. 18 (69,23%) athletes were registered to have menstrual irregularities by the hypomenstrual syndrome type with symptoms of oligo-opsomenorrhea. 14 (53,85%) female athletes were revealed to have impaired phasing of puberty manifested by early menarche, pubarche and thelarche. The assessment of the degree of hirsutism by Ferriman-Gallvey scale demonstrated that moderate manifestations of hyperandrogenism were found in 4 (15,39%) athletes, moderate hyperandrogenism was diagnosed in 7 (26,92%), and expressed hyperandrogenism was in 1 (3,85%) athlete. Combined disorders of the reproductive performance including combinations of 2 or 3 types of disorders were diagnosed in 21 (80,77%) athletes.

УДК 616.36-092:579.835.12

Грузинський О.В.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧНОГО МІХУРА КРОЛІВ ПРИ ІНФІКУВАННІ *HELICOBACTER PYLORI*

Білоцерківська районна лікарня

Дослідженнями виявлено, що у жовчному міхурі кролів, інфікованих *Helicobacter pylori*, найбільш типовими були дистрофічні зміни та запальна інфільтрація різного ступеню вираженості. Крім цього, має місце застійне повнокрів'я капілярів. Лімфоїдна інфільтрація мінімальна і мала дифузний характер, крім цього, в біоптаті зустрічались поодинокі нейтрофільні гранулоцити крові. Також спостерігалось розширення позапечічкових жовчних проток. На гістологічних зрізах спостерігаються однорядні та багаторядні протокові клітини, а також ділянки з десквамованими епітеліоцитами. У окремих тварин виявлено виражене явище псевдоаденоматозу, в м'язовій оболонці в деяких випадках спостерігався аденоміоз, а іноді інвагінації поверхневого епітелію слизової оболонки заглиблювались вглиб м'язового прошарку. У кролів, не інфікованих *Helicobacter pylori*, білково-гідропічна дистрофія паренхіми печінки виражена мінімально, а лімфоїдна інфільтрація портальних трактів була в одному випадку фоновою, а в іншому помірною. Патологічні зміни жовчного міхура кролів, інфікованих *Helicobacter pylori*, відбуваються взаємопов'язано та взаємозалежно і на тканинному (жовчний міхур, печінка), і на клітинному рівні (покровний епітелій слизової жовчного міхура). Надзвичайно важливий ланцюг функціонування епітелію - муциноутворення - достовірно збільшується при інфікуванні жовчного міхура і є реакцією на подразнення.

Ключові слова: НР-інфекція, холелітіаз, жовчний міхур, печінка, білково-гідропічна дистрофія та лімфоїдна інфільтрація.

Дана робота є фрагментом НДР «Симультанні та комбіновані оперативні втручання за холелітіазу та виразкової хвороби», № держ. реєстрації 0113U000906

Вступ

Незважаючи на досить великий обсяг досліджень гелікобактеріозу та конкрементоутворення за жовчнокам'яної хвороби у людей, причинно-наслідковий зв'язок між цими захворюваннями достеменно не встановлений. Відомості щодо наявності НР-інфекції у жовчних шляхах людини досить суперечливі. Вважають, що *Helicobacter pylori*, як частий симбіотик шлунково-кишкового тракту людей і тварин може, імовірно, ретроградно потрапляти в порожнину жовчного міхура [1,2,3], але питання його персистенції досі не з'ясовано.

Численними дослідженнями підтверджено, що однією з етіологічних причин холелітіазу може бути рефлюкс кишкового вмісту 12-палої кишки в порожнину жовчного міхура, наслідком якого є розвиток запальної реакції слизової оболонки міхура, збільшення слизопродуктування, утворення "поліпоподібного" клапана, біологічне призначення якого – механічна елімінація уражуючого фактора [4,5]. Одноставної думки щодо існування зв'язку дуоденогастрального рефлюксу та НР-інфекції немає. Одні дослідники підтверджують це, і навіть вказують на індукцію ге-

лікобактерною інфекцією рефлюксу [6], а інші вбачають непрямий зв'язок [7,8].

Гіпотеза щодо участі НР у літогенезі ґрунтується на припущенні про існування впливу мікробної бета-глюкоронідази на процес декон'югації диглюкороніду білірубину, внаслідок чого відбувається осадження нерозчинного некон'югованого білірубину [9,10].

За даними деяких авторів, у жовчі 50% хворих на холелітіаз визначається *Helicobacter pylori*, а у 30% - *Helicobacter pullorum*. Бактеріальна ДНК, узята з ядра конкременту, виявлена в пігментних (87%, грамнегативні палички і анаероби), холестеринових (57%, в основному грампозитивні коки) і змішаних (67%, з них грамнегативні палички – 50%, грампозитивні коки – 40%, анаероби – 10%) каменях [11,12].

На колонізацію ГБС бактеріями роду *Helicobacter* можуть впливати різні фактори: індивідуальні відмінності в концентрації жовчних кислот і солей, присутність особливих поверхневих структур для адгезії мікроорганізмів та ін.

Рядом авторів доведено, що у пацієнтів з хронічним калькульозним холециститом, інфікованих *H. pylori*, жовчний рефлюкс зустрічається достовірно частіше, ніж у здорових осіб та у не-

інфікованих хворих [12,1,9,13]. Високий ступінь обсіменіння СО шлунка *H. pylori* при жовчному рефлюксі вказує на існування жовчотолерантних штамів. Можливо, що закидання жовчі в шлунок може відігравати роль в мутації варіантів *H. Pylori*, резистентних до жовчі. Очевидно, що бактерії роду *Helicobacter*, потрапляючи в жовчний міхур, трансформуються зі спіралеподібної форми в кокоподібну, які мають підвищену резистентність до несприятливих факторів навколишнього середовища, що сприяє збереженню мікроорганізмів. Іншим аргументом на користь існування «шлункових» бактерій роду *Helicobacter* у жовчі служать повідомлення про виділення чистої культури *H. pylori* з фекалій, що свідчить про здатність цих бактерій долати агресивні бар'єри жовчного міхура без втрати життєздатності [14,11,9].

Отже, все більше вчених вважає, що на слизову оболонку жовчного міхура людей може агресивно впливати не тільки лужний рН кишкового вмісту, але й відбуватись мікробне обсіменіння органа.

Тому створення моделі, в якій можна було б простежити вплив *Helicobacterpylori* на слизову оболонку жовчного міхура, є надзвичайно перспективним, оскільки вивчення цього питання у хворих людей ускладнено.

Мета роботи

Дослідження морфологічних змін печінки та жовчного міхура кролів, інфікованих *Helicobacter Pylori*.

Об'єкт і методи дослідження

Матеріалом дослідження слугували біоптати печінки та жовчного міхура кролів, штучно інфікованих культурою *Helicobacter pylori* з подальшим порівнянням отриманих результатів. Дослідження проводили до та після хірургічного втручання.

Гістологічну обробку експериментального матеріалу проводили за стандартною методикою. Фрагменти біоптатів печінки кролів і стінки їхнього жовчного міхура з шийки, тіла та дна фіксували у нейтральному формаліні, зневоднювали та заливали у парафін. Далі парафінові зрізи товщиною 7 мікронів забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Оцінка запальної інфільтрації портальних просторів здійснювалась за бальною системою. Встановлено, що інтенсивність запальної інфільтрації змінюється в широких межах – від фонові інфільтрації з поодинокими запальними клітинами в портальному просторі до вираженої запальної інфільтрації з виходом інфільтрату за межі обмежувальної пластинки. Загалом, клітинний склад запального інфільтрату досить однорідний і представлений в основному лімфоїдними клітинами, хоча в деяких спостереженнях можуть зустрічатись і плазмоти, еозинофіли та нейтрофіли. Формування в портальних просторах лімфоїдних вузликів спостерігалось лише

в поодиноких спостереженнях, що може бути оцінено як виражена запальна інфільтрація.

Фото гістологічних об'єктів отримані за допомогою цифрової відеокамери OLIMPUS, яка з'єднана з мікроскопом та комп'ютером.

Результати дослідження та обговорення

У кролів жовчний міхур має невеликі розміри (його вага разом з жовчю 1,7–2 г), типову будову з наявністю 3 оболонок (слизової, м'язової та серозної). Функціональною особливістю жовчного міхура кролів є низька здатність до згущення жовчі за рахунок меншої концентрації жовчних кислот та неперервного характеру роботи шлунково-кишкового тракту. Відповідно, у кролів існує менша потреба в накопичувальній та скорочувальній функціях жовчного міхура, і м'язова оболонка тонка. Незважаючи на різницю в деталях, відмічена морфологічна подібність структури жовчного міхура людини та численних різновидів ссавців (у тому числі кролів).

Будова слизової оболонки жовчного міхура кролів типова і представлена ворсинками. У здорових тварин їх кількість і форма досить однорідна. Поява гіллястих ворсин є свідченням наявності реактивних змін у слизовій оболонці навіть у тих випадках, коли немає клінічних ознак запалення. Власна пластинка слизової оболонки та ворсинок представлена сполучною волокнистою тканиною з невеликою кількістю капілярів. Епітелій слизової оболонки має переважно високу призматичну форму, іноді спостерігається тенденція до підвищеного слизопродукування. В цих випадках в над'ядерній зоні епітеліоцитів виявляли великі везикули, що відповідали розмірам і локалізації краплин слизу, подібним до описів тих, що знаходили в інших тканинах.

Внутрішній м'язовий шар жовчного міхура (як зазначалось вище) був незначної товщини і складався з подовжніх гладком'язових волокон, між якими були мікроциліни.

Відомо, що у ссавців під базальною мембраною епітелію жовчного міхура знаходяться капіляри. Причому, кількість функціонуючих капілярів залежить від енергетичних потреб тканин і регулюється відповідним сегментом вегетативної нервової системи за допомогою медіаторних сполук. Ми спостерігали дрібні сітки капілярів переважно у ворсинках слизової та м'язової оболонок.

У нормі секреція слизу епітелієм жовчного міхура кролям не властива (на відміну від інших ссавців), і жовч мало загусає, що свідчить про його знижену секреторну та абсорбтивну активність [15].

Але досліди з використанням дієти, збагаченої дигідрохолестерином, виявили, що продукція слизу з'являлась до утворення конкрементів і вона ініціювалась не просто механічним подразненням останніх. Імовірно, це відбулося завдяки дії алодезоксихолєвих солей жовчі кролів. Таким

чином, результати цього експерименту можуть бути екстрапольованими на механізм надмірного слизопродукування епітелію жовчного міхура у людей.

Як показник хронічного запалення, лімфоїдний інфільтрат різної інтенсивності може охоплювати всі шари стінки міхура (рідше – якийсь один) і найчастіше спостерігається навколо судин та слизових залоз (іноді в поєднанні з лейкоцитарною інфільтрацією).

Досліджуючи морфологічні зміни печінки та жовчного міхура кролів, інфікованих *Helicobacter*

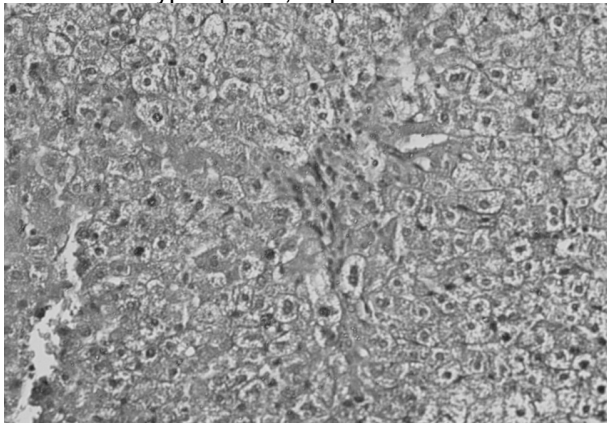


Рис. 1. Ділянки з дистрофією клітин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. 7x40.

У кролів, контрольної групи білково-гідропічна дистрофія паренхіми печінки виражена мінімально, алімфоїдна інфільтрація портальних трактів була в одному випадку фоновою, а в іншому – помірною. Крім цього спостерігався поліморфізм гепатоцитів і розширення судин та жовчних канальців.

У кролів, інфікованих *Helicobacter pylori*, білково-гідропічна дистрофія була більш вираженою, ніж у попередніх групах. Лімфоїдна інфільтрація була мінімальною і мала дифузний характер, крім цього, в біоптаті зустрічались поодинокі нейтрофільні гранулоцити крові. Також спостерігалось розширення позапечінкових жовчних проток. На гістологічних зрізах можна було побачити однорядні та багаторядні протокові клітини, в цитоплазмі клітин проглядається зернистість (рис. 1).

Фіброз не був виявлений ні у здорових, ні в інфікованих НР кролів.

Дослідження стану жовчного міхура у кролів контрольної групи виявило, що в них слизова оболонка жовчного міхура представлена гіперплазованими ворсинками, розташованими на базальній мембрані відносно рівномірно. В окремих тварин можна було констатувати помірно виражене явище псевдоаденоматозу. В м'язовій оболонці в деяких випадках спостерігався аденоміоз, а іноді інвазія поверхневого епітелію слизової оболонки заглиблювалися вглиб м'язового прошарку. Покривний епітелій слизової оболонки був високий призматичний, мав тенденцію до підвищеного слизоутворення (яке було представлено наявністю келихоподіб-

pylori виявлено, що найбільш типовими були дистрофічні зміни та запальна інфільтрація різного ступеня вираженості.

В біоптаті печінки кроля контрольної групи зустрічаються гістіомакрофагальні елементи, а лімфоїдна інфільтрація паренхіми печінки має дифузний та іноді вогнищевий характер (вздовж портальних трактів). Явище білково-гідропічної дистрофії в цьому випадку помірно виражене. Крім цього, має місце застійне повнокрів'я капілярів (рис. 1).



Рис. 2. Лімфоїдна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. 7x20.

них клітин). Загальновідомо, що епітеліальні клітини можна вважати маркерами секреторної активності слизової оболонки. Іноді спостерігалось зменшення висоти циліндричних клітин до кубічної форми, хоча вони і залишалися метаболічно активними.

При вивченні морфологічних змін стінки жовчного міхура кролів було встановлено, що в групі порівняння лімфоїдна інфільтрація була фоновою.

У інфікованих кролів спостерігались певні відмінності, найбільш демонстративні з боку архітектоніки слизової оболонки жовчного міхура. Ворсинки на власній пластинці були папілярно збільшені, розташовані рівномірно, мало місце чергування ділянок атрофії, норми та гіперплазії слизової оболонки, а в їхній основі спостерігалась незначна дифузна лімфоїдна інфільтрація (рис. 2).

У деяких інфікованих кролів ворсинки розташовані рівномірно, але на їхній поверхні спостерігалась велика кількість покривних епітеліоцитів зі світлою прозорою цитоплазмою (підвищеним вмістом слизу) на фоні значного псевдоаденоматозу, нормальної та атрофічної слизової оболонки жовчного міхура. Найбільш цікавий та демонстративний випадок у цій групі спостережень можна охарактеризувати, як осередкову папілярно-аденоматозну гіперплазію, що мала вигляд «поліпоїдних» структур.

Характерною особливістю цих утворень є вертикально розташовані келихоподібні клітини та поодинокі м'язові волокна, пов'язані з м'язовою оболонкою стінки жовчного міхура (рис. 3).

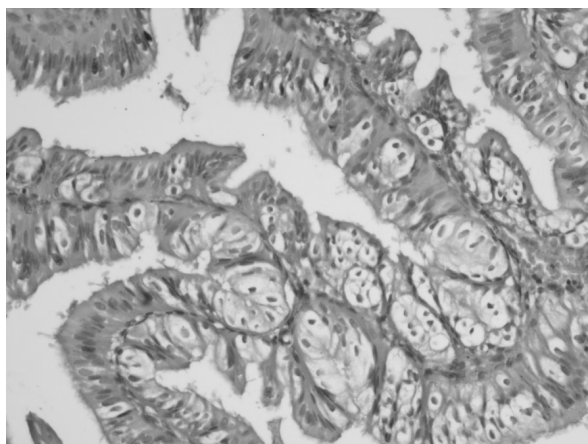


Рис. 3. Папілярно-аденоматозна гіперплазія. Забарвлення гематоксилином і еозином. 36. 7х40.

М'язова оболонка набувала вигляду сформованого м'язового жому, а власне гіперпластичні утворення - невеликого «поліпа». Ознак запальної реакції стінки жовчного міхура не спостерігалось.

Змінена слизова оболонка жовчного міхура кролів з новоутвореними структурами та включення м'язового компоненту в будову складки свідчать про те, що їх морфофункціональною сутністю була захисна реакція слизової на подразнення (в цьому випадку – інфікування *Helicobacter pylori*).

Таким чином, базуючись на попередньо отриманих даних, можна зробити висновки про те, що інфікування жовчного міхура кролів гелікобактерною інфекцією спричиняє проліферативну реакцію слизової оболонки жовчного міхура (так звана «поліпоїдна трансформація») та активізує слизопродукування його покривного епітелію. Крім того, як зазначалось вище, в біоптатах печінки таких кролів спостерігалися більш виражена білково-гідропічна дистрофія, розширені позапечінкові протоки, незначна лімфоїдна інфільтрація портальних трактів з поодинокими нейтрофілами, яку можна трактувати як підгостру запальну реакцію.

Кристалографічний аналіз жовчі дослідних кролів виявив, що за інфікування гелікобактерною інфекцією в жовчі спостерігається дещо більша кількість кристалів порівняно з контрольною групою. Зустрічаються поодинокі великі та дрібні кристали холестерину, розташовані в полі зору хаотично. Найбільш цікавими, на нашу думку, були випадки конгломерації біоматеріалу, коли в складі мікролітів виявились мікробні тільця. Імовірно, саме мікроорганізми можуть ініціювати мікролітиаз і бути осередком конкрементоутворення, але для підтвердження цієї гіпотези потрібно провести додаткові дослідження.

Висновки

Результати проведених досліджень дають змогу дійти наступних висновків.

Патологічні зміни жовчного міхура кролів, штучно інфікованих гелікобактерною інфекцією,

відбуваються взаємопов'язано та взаємозалежно на тканинному (жовчний міхур, печінка) та клітинному (покривний епітелій слизової жовчного міхура) рівнях.

У кролів за інфікування *Helicobacter pylori* спостерігалася гіперплазія складок слизової оболонки стінки жовчного міхура з утворенням «поліпів», що містили в своєму складі м'язовий елемент.

Печінка інфікованих *Helicobacter pylori* кролів мала ознаки вираженої білково-гідропічної дистрофії та лімфоїдної інфільтрації, явищ фіброзування не виявлено.

При інфікуванні жовчного міхура вірогідно збільшується муциноутворення, що є реакцією на подразнення.

Високоінформативним і доступним методом лабораторного дослідження є метод поляризаційної мікроскопії, за допомогою якого в жовчі інфікованих гелікобактерною інфекцією кролів знайдено численні дрібні мікроліти, в складі яких визначаються мікробні тільця.

Отже, можна припустити, що інфікування *Helicobacter pylori* слугує пусковим механізмом реактивних змін стінки жовчного міхура (підвищеного слизоутворення епітелію та поліпоїдної трансформації слизової), дистрофічних та запальних змін паренхіми печінки, а також ініціює мікролітиаз у жовчі.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи суперечливість думок щодо ролі *Helicobacter pylori* у процесі каменеутворення, вивчення цього питання потребує подальшого розвитку та уточнення.

Література

1. Silva Cíntia Presser Association of the Presence of Helicobacter in Gallbladder Tissue with Cholelithiasis and Cholecystitis / Cíntia Presser Silva, Júlio Carlos Pereira-Lima, Adriana Gonçalves Oliveira [et al.] // Clin. Microbiol. - 2003. - Vol. 41 (12). - P. 5615-5618.
2. Xuanetal S. Y. Association between the presence of H. Pylori in the liver and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis / S. Y. Xuanetal // World J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 14, № 2. - P. 307-312.
3. Yoshimuraetal M. A case of acute gastric mucosal lesions associated with Helicobacter heilmannii infection / M. Yoshimuraetal // Helicobacter. - 2002. - Vol. 7, № 5. - P. 322-326.
4. Благовещенська О.В. Гелікобактеріоз і стан захисного слизового бар'єру шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки у поєднанні з патологією жовчовивідних шляхів та їх корекція / О.В. Благовещенська // Вісник фармації. - 1999. - № 1 (19). - С. 118-120.
5. Kopanski Z. The effect of Helicobacter pylori infection and duodenogastric reflux on the histology of gastric mucosa in peptic ulcer / Z. Kopanski // Folia Med. Cracov. - 1998. - Vol. 37, № 1-2. - P. 3-14.
6. Ito Kyoko Adherence, Internalization, and Persistence of Helicobacter pylori in Hepatocytes / Kyoko Ito, Yoshio Yamaoka, Hiroyoshi Ota, Hala El-Zimaity [et al.] // Dig. Dis. Sci. - 2008. - Vol. 53(9). - P. 2541-2549.
7. Исаева Г.Ш. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г.Ш. Исаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008. - № 4. - С. 14-22.
8. Ларин А.К. Определение микробной флоры пигментных желчных камней на основе анализа гена 16S рибосомальной РНК / А.К. Ларин, П.Л. Щербаков, Л.А. Харитонова [и др.] - Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктолог. - 2009. - № 5 (19). - С. 31-34.
9. Wadström Torkel. Chronic *Helicobacter* Infection of the Human Liver and Bile Are Common and May Trigger Autoimmune Disease / Torkel Wadström, Åsa Ljungh // Current Gastroenterology Reports. - 2002. - № 4. - P. 349-350.

10. Кляритская И.Л. Значение бактерий рода *Helicobacter* у пациентов с хронической вирусной патологией печени / И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Матрау Сифаллах // Крымский терапевтический журнал. - 2013. - № 2. - С. 130-135.
11. Myungetal S.J. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis / S.J. Myungetal // Dig. Dis. Sei. - 2000. - Vol. 45, № 7. - P. 1405-1412.
12. Monstein H.J. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gall stones / H.J. Monstein, Y. Jonsson, J. Zdolsek [et al.] // J. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 37 (1). - P. 112-119.
13. Fox J.G. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis / J.G. Fox, F.E. Dewhirst, Z. Shen [et al.] // Division of Comparative Medicine. - 1998. - Vol. 114 (4). - P. 755-763.
14. Abayli B. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones / B. Abayli, S. Colakoglu, M. Serin [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. - 2005. - № 39 (2). - P. 134-137.
15. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / [И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария и др.]. - Киев : Вища школа. Головное изд-во, 1983. - 383 с.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ КРОЛИКОВ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ *Helicobacter pylori*
Грузинский О.В.

Ключевые слова: HP-инфекция, холелитиаз, желчный пузырь, печень, белково-гидропическая дистрофия и лимфоидная инфильтрация.

Исследованиями установлено, что в желчном пузыре кроликов, инфицированных *Helicobacter pylori*, наиболее типичными были дистрофические изменения и воспалительная инфильтрация различной степени выраженности. Кроме этого, имеет место застойное полнокровие капилляров. Лимфоидная инфильтрация минимальная, имела диффузный характер, кроме того, в биоптате встречались единичные нейтрофильные гранулоциты крови. Также наблюдалось расширение внепеченочных желчных протоков. На гистологических срезах наблюдаются однорядные и многорядные клетки протоков с участками десквамированных эпителиоцитов. У отдельных животных выявлено выраженное явление псевдоаденоматоза, в мышечной оболочке в некоторых случаях наблюдался аденомиоз, а иногда инвагинаты поверхностного эпителия слизистой оболочки углублялись вглубь мышечного слоя. У кроликов, не инфицированных *Helicobacter pylori*, белково-гидропическая дистрофия паренхимы печени выражена минимально, а лимфоидная инфильтрация портальных трактов была в одном случае фоновой, а в другом умеренной.

Патологические изменения желчного пузыря кроликов, инфицированных *Helicobacter pylori*, происходят взаимосвязано и взаимозависимо и на тканевом (желчный пузырь, печень), и на клеточном уровне (покровный эпителий слизистой желчного пузыря). Чрезвычайно важное звено функционирования эпителия - муцинообразование - достоверно увеличивается при инфицировании желчного пузыря и является реакцией на раздражение.

Summary

MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVER AND GALL-BLADDER OF RABBITS INFECTED WITH *HELICOBACTER PYLORI*
Hruzynskiy O.V.

Key words: HP-infection, cholelithiasis, gall-bladder, liver, protein-hydronic dystrophy and lymphoid infiltration.

It has been found out that degenerative changes and inflammatory infiltration of varying severity are the most typical in the gall-bladder of the rabbits infected with *Helicobacter pylori*. In addition, there is capillaries congestive plethora. Lymphoid infiltration is minimal and of diffuse nature. The biopsy contains single blood neutrophilic granulocytes. Extrahepatic bile ducts expansion is observed as well. In histological sections we can see single-duct and multi-duct cells, as well as the areas with desquamated epithelial cells. High-grade pseudoadenomatosis was found in some animals, adenomyosis was observed in the muscle membrane in some cases as well. Sometimes superficial epithelium intussus ceptum some times deepened to the muscle layer. Protein-hydronic degeneration in the liver parenchyma was minimally expressed in the control group of rabbits, and lymphoid infiltration of portal tracts was a background condition in one case, and moderate in the other. Pathological changes in the gall-bladder of rabbits deliberately infected with *H. Pylori* are interconnected and interdependent and involved both the tissue (gall-bladder, liver) and cellular (surface epithelium of the gall-bladder mucous coat) levels. Being an extremely important link in the epithelium functioning, mucin formation significantly increases when gall-bladder is infected and that is a response to the irritation.

УДК: 616.28-008.14-092.9-071

Дєєва Ю.В., Васильєв О.В., Небор І.Я.

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ КОРОТКОЛАТЕНТНИХ ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ В ДІАГНОСТИЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ СУДИННОГО ҐЕНЕЗУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

В роботі наведені результати об'єктивного дослідження слухової функції тварин (Meriones urguisulatus) в умовах експериментальної гострої сенсоневральної приглухуватості. У пісчанок зі змодельованою гострою сенсоневральною приглухуватістю судинного ґенезу за даними коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП) були визначені достовірні зміни слухової функції, в порівнянні з інтактними тваринами контрольної групи.

Ключові слова: гостра сенсоневральна приглухуватість (СНП), коротколатентні слухові викликані потенціали (КСВП), об'єктивна аудіометрія.

Робота є фрагментом науково-дослідної тематики кафедри оториноларингології «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактика захворювань вуха та верхніх дихальних шляхів», № державної реєстрації 0113U007334.

Вступ

Сенсоневральна приглухуватість (СНП) відноситься до одного з найбільш розповсюджених захворювань внутрішнього вуха, яке може призвести до часткової, а в окремих випадках - до повної втрати слуху [1]. Саме тому СНП залишається актуальною проблемою у сучасній оториноларингології, а своєчасна діагностика цієї патології є однією із складових успішного лікування. Це захворювання розвивається внаслідок ураження волоскових клітин внутрішнього вуха різного ґенезу (вірусний, судинний, токсичний, травматичний) [2].

Коротколатентні слухові викликані потенціали (КСВП) є загальноприйнятим та досить розповсюдженим об'єктивним методом дослідження в аудіології [3]. Принцип методу полягає у реєстрації викликаного електричної активності елементів слухового аналізатора від периферії до мозкових структур. КСВП застосовується для виявлення більш конкретної локалізації патологічного процесу слухової системи [4]. Саме тому ми обрали цю методику для оцінки змін слухової функції у піддослідних тварин зі змодельованою гострою сенсоневральною приглухуватістю (СНП) судинного ґенезу [5].

Мета роботи

Оцінити зміни слухової функції у монгольських пісчанок за допомогою методу КСВП в умовах експериментальної гострої сенсоневральної приглухуватості судинного ґенезу.

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження було обрано 20 монгольських пісчанок (самців), віком 6 місяців з приблизною масою 70-80г.

Експериментальне дослідження було проведено згідно 26 статті Закону України про захист тварин від насильства (N3447-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

пісчанок зі змодельованою СНП судинного ґенезу, група В складала sham-operated тварин. Пісчанкам обох груп була проведена реєстрація коротколатентних слухових викликаних потенціалів за допомогою комп'ютерної системи «Нейро-аудіо» до та після експерименту і в подальшому проведена оцінка отриманих результатів. Графік реєстрації КСВП складався з декількох позитивних піків, що позначалися римськими цифрами від I до VII. Перший пік (I) оцінювали як відповідь слухового нерва, другий пік (II) - кохлеарних ядер, третій пік (III) - верхнеоліварного комплексу, четвертий (IV) та п'ятий піки (V) - відповідь латеральної петлі та нижніх горбків чотиригорбкового тіла, шостий (VI) та сьомий (VII) піки - відповідь внутрішнього колінчастого тіла [5]. Ми проводили оцінку хвиль КСВП, а саме: амплітуду піків, латентність піків (проміжок часу від початку стимула до верхівки піка) та тривалість міжпікових інтервалів. Відсутність піків КСВП (III - V) може вказувати на ретрокохлеарну патологію. Подовження латентності піка I свідчить про наявність патологічного процесу у внутрішньому вусі [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Перед дослідженням всім тваринам була проведена анестезія шляхом інтраперитонеальної ін'єкції сумішшю 0,1мл розчину Каліпсол (кетамін) та 0,01мл розчину Седазин (ксилазин гідрохлорид). Розрахунок дози препарату проводився згідно інструкції, враховуючи середню вагу пісчанки 70-80г.

Після попередньої підготовки з метою кращої фіксації піддослідним тваринам підшкірно були розміщені електроди [7]. Позитивний реєструючий електрод був встановлений по середній лінії голови пісчанки, негативний (реєструючий) електрод встановлений на досліджувану сторону в проекції соскоподібного відростка тварини, третій (заземлюючий) електрод - на контралатеральну по відношенню до досліджуваної сторони ділянку соскоподібного відростка (рис. 1). Правильне розташування електродів відіграє важливе значення для отримання достовірних ре-

зультатів КСВП [8].

Згідно результатів, отриманих нами до проведення моделювання сенсоневральної приглухуватості судинного ґенезу у експериментальних тварин з групи А та В, було зареєстровано всі VII

пиків коротколатентних слухових викликаних потенціалів, міжпиковий інтервал I-III становив в межах 2,65 мс, інтервал I-V - в межах 4,69 мс (табл. 1). Отримані нами результати засвідчують наявність слуху у пісчанок (рис. 2).

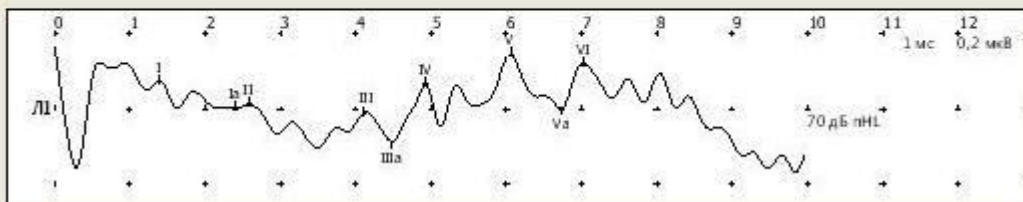


Рис. 1. Розташування електродів у піддослідної пісчанки під час реєстрації КСВП.

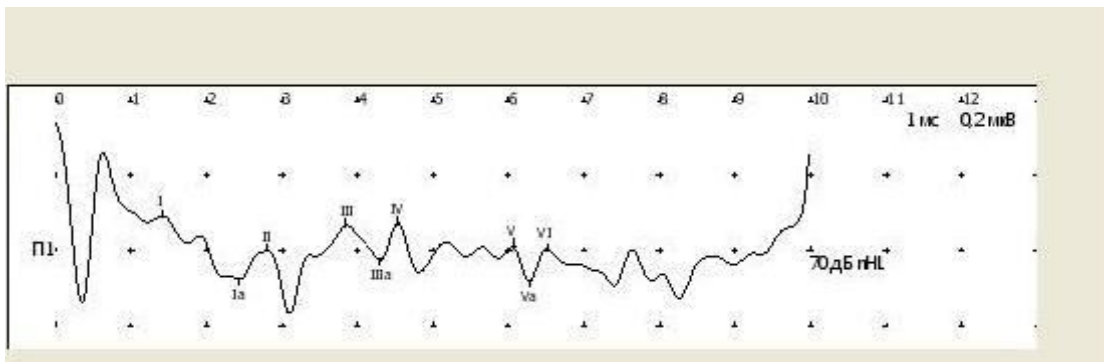
Таблиця 1
Результати КСВП, отримані до початку проведення експерименту

Латентності та амплітуди (Стимул=70дБ)	Праве вухо						Ліве вухо					
	I (мс)	III	V	I-III (мс)	III-V	III-IIIa/ V-Va	I (мс)	III	V	I-III (мс)	III-V	III-IIIa/ V-Va
Група А	1,40± 0,043	3,15± 0,012	5,05± 0,006	2,35± 0,015	2,20± 0,078	0,99± 0,055	1,37± 0,003	4,12± 0,099	6,05± 0,086	2,15± 0,045	1,93± 0,011	0,54± 0,008
Група В	1,39± 0,027	3,75± 0,019	5,01± 0,008	2,05± 0,011	2,25± 0,080	1,01± 0,069	1,25± 0,013	3,99± 0,096	5,79± 0,039	2,07± 0,087	1,95± 0,018	0,85± 0,012

КСВП
1: Cz-M



I



II

Рис. 2. Результати КСВП досліджуваної пісчанки до проведення експерименту.
I – ліве вухо, II – праве вухо.

В подальшому пісчанки були розподілені на дві групи по 10 тварин в кожній (групи А та В). В групі А було проведено моделювання СНП судинного ґенезу шляхом лігування вертебральної артерії. Згідно попередніх досліджень лігування вертебральної артерії проводилося за рахунок їх часткового лігування ниткою з прикріпленими на кінцях грузиками вагою 5 г з обох сторін. Цей спосіб був важко контрольований та травматичний для досліджуваної судини [9].

У нашому експерименті ми модифікували процес лігування, а саме накладали мікросудинні затискувачі (vascular microclips) на кожну з них протягом 15-20 хвилин. Даного проміжку часу достатньо для виникнення змін у внутрішньому

вусі, не впливаючи на кровостачання мозкових структур пісчанок [10].

Група В складала sham-operated тварин, яким був проведений доступ до вертебральної артерії без її лігування, з наступним ушиванням рани.

Після відтворення експериментальної моделі сенсоневральної приглухуватості реєстрація КСВП проводилась на п'яту (рис. 3) та десяту добу (рис. 4). Згідно даних літератури саме на 5 та 10 добу відбуваються зміни в структурі внутрішнього вуха, які можна візуалізувати за допомогою патоморфологічного дослідження, яке було проведено в рамках нашого дослідження.

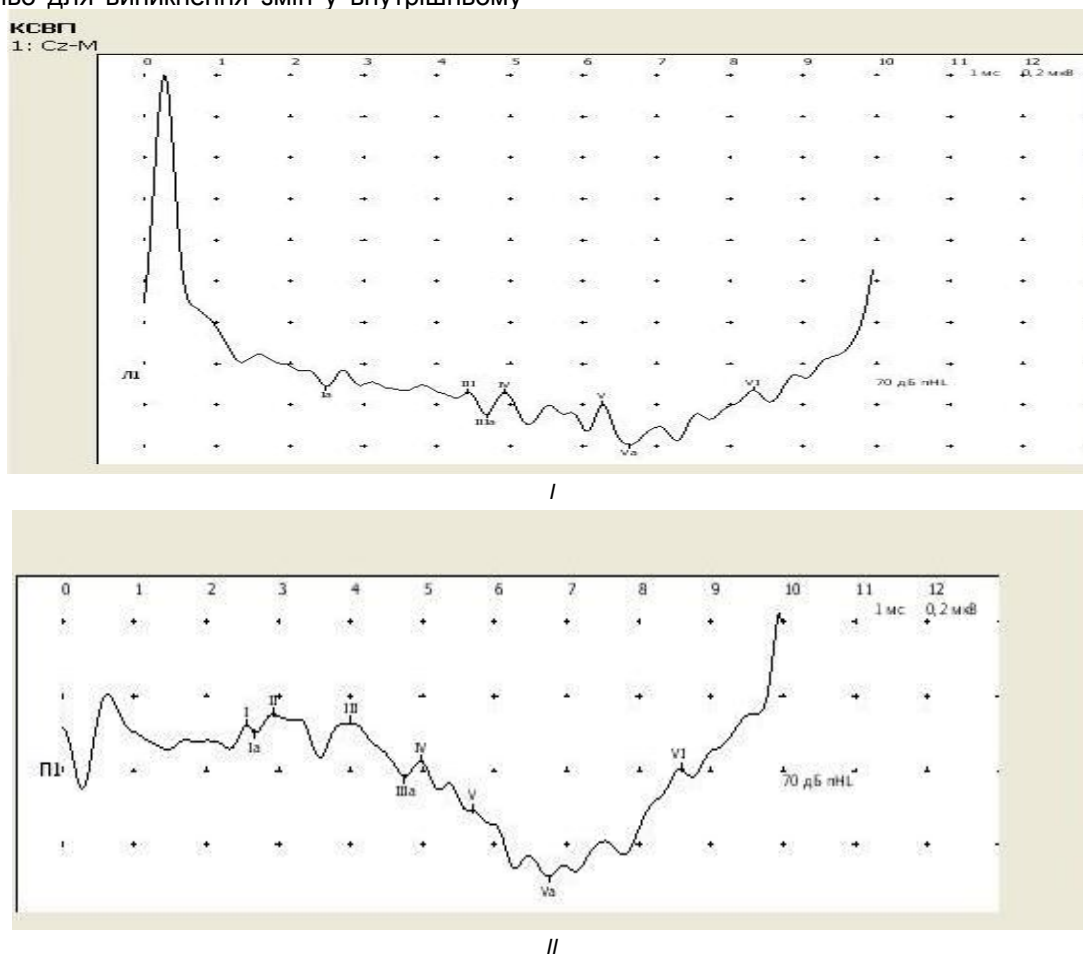


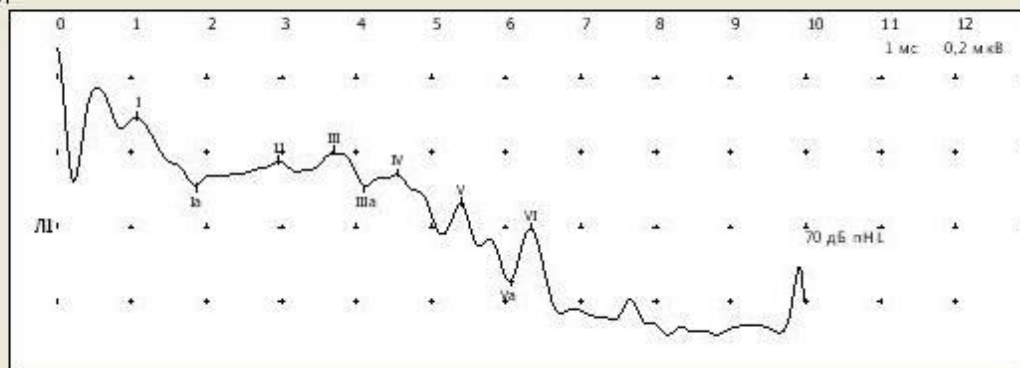
Рис. 3. На даному малюнку представлені результати КСВП досліджуваної пісчанки групи А на 5й день після проведення експерименту, на яких наявні зміни в реєстрації піків викликаних потенціалів. I) – ліве вухо - відсутня I-а хвиля; II) – праве вухо – подовження міжпикового інтервалу між I та III хвилями.

Таблиця 2
Результати КСВП, отримані у тварин в групі А на 5 добу після проведення лігування вертебральної артерії

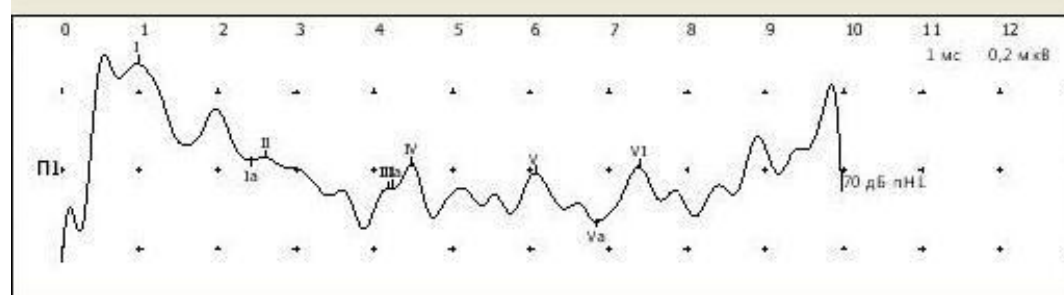
Латентності та амплітуди (Стимул=70дБ)	Праве вухо						Ліве вухо					
	I (мс)	III	V	I-III (мс)	III-V	III-IIIa/V-Va	I (мс)	III	V	I-III (мс)	III-V	III-IIIa/V-Va
Група А	1,98±0,043	4,85±0,012	9,05±0,006	3,86±0,015	3,30±0,078	1,79±0,055	1,79±0,003	4,65±0,099	8,08±0,086	3,75±0,045	2,94±0,011	1,04±0,008
Група В	1,29±0,027	2,09±0,019	5,97±0,008	2,27±0,011	2,11±0,080	1,02±0,069	1,25±0,013	2,92±0,096	5,68±0,039	2,16±0,087	1,94±0,018	0,85±0,012

КСВП

1: Cz-M



I



II

Рис. 4. Результати КСВП у тварин групи А на 10 добу експерименту.

I) – ліве вухо; II) – праве вухо.

Вже на 5 добу в групі А було зареєстровано зміни, що свідчили про розвиток сенсоневральної втрати слуху у пісчанок, у порівнянні з групою В, де показники КСВП залишалися в межах норми.

За даними отриманих графіків, в групі А було

зареєстровано збільшення латентності піка III та V та подовження міжпікових інтервалів I-III та I-V (табл. 3). Ці зміни за даними об'єктивної аудіометрії свідчили про достовірне зниження слухової функції у піддослідних тварин після проведення експерименту.

Таблиця 3
Результати КСВП в групі А на 10 добу

Латентності та амплітуди (Стимул=70дБ)	Праве вухо						Ліве вухо					
	I (мс)	III	V	I-III (мс)	III-V	III-IIIa/V-Va	I (мс)	III	V	I-III (мс)	III-V	III-IIIa/V-Va
Група А	2,11±0,043	4,91±0,012	10,12±0,006	4,01±0,015	3,88±0,078	1,99±0,055	2,47±0,003	4,92±0,099	9,05±0,086	3,98±0,045	3,03±0,011	1,09±0,008
Група В	1,39±0,027	2,03±0,019	5,42±0,008	2,95±0,011	2,35±0,080	1,01±0,069	1,25±0,013	2,99±0,096	5,59±0,039	2,31±0,087	1,85±0,018	0,78±0,012

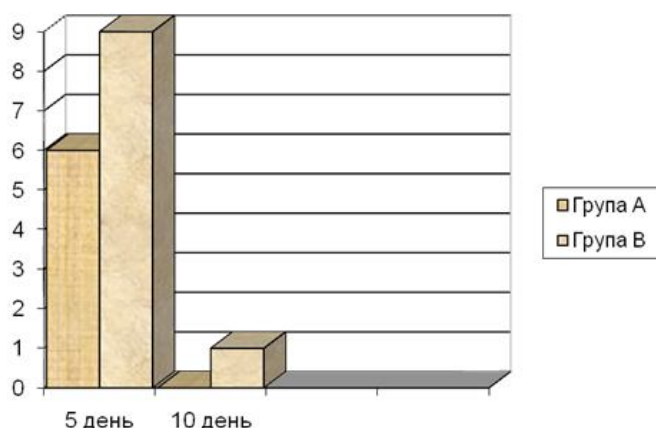


Рис. 5. Порівняльний графік груп А та груп В після проведеного моделювання гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу.

Висновки

1. Результати КСВП засвідчили достовірне зниження слухової функції у досліджуваних нами монгольських пісчанок з групи А у порівнянні з sham-operated тваринами групи В (рис. 5).

2. Лігування вертебральної артерії, шляхом накладення мікрокліпси протягом 15 хвилин з подальшим відновленням кровотоку, призводить до розвитку гострої сенсоневральної приглухуватості.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати дають можливість зробити висновок, що КСВП може використовуватися, як достовірний метод діагностики слухових змін при моделюванні гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу в експерименті.

Література

1. Шидловська Т.В. Загальні принципи діагностики і лікування хворих з сенсоневральною приглухуватістю / Т.В. Шидловська, Т.А. Шидловська // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. - 2005. - № 4. - С. 2-17.
2. Мітін Ю.В. Визначення стану волоскових клітин внутрішнього вуха у хворих на цукровий діабет II типу за даними отоакустич-

- ної емісії / Ю.В. Мітін, Ю.В. Деева, Т.М. Голубок-Абизова // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. - 2008. - № 3. - С. 162.
3. Thirumala P.D. Brainstem Auditory Evoked Potentials' Diagnostic Accuracy for Hearing Loss: Systematic Review and Meta-Analysis / P.D. Thirumala, G. Carnovale, Y. Loke [et al.] // J. Neurol. Surg. B Skull Base. - 2017. - Vol. 78 (1): - P. 43-51.
4. Slugocki C. Simultaneously-evoked auditory potentials (SEAP): A new method for concurrent measurement of cortical and subcortical auditory-evoked activity / C. Slugocki, D. Bosnyak, L.J. Trainor // Hear Res. - 2017. - Vol. 345. - P. 30-42.
5. Van de Heyning P. Electrically evoked compound action potentials are different depending on the site of cochlear stimulation / P. Van de Heyning, S.L. Arauz, M. Atlas [et al.] // Cochlear Implants Int. - 2016. - Vol. 17 (6). - P. 251-262.
6. Brill S. Site of cochlear stimulation and its effect on electrically evoked compound action potentials using the MED-EL standard electrode array / S. Brill, J. Müller, R. Hagen [et al.] // BioMedical Engineering OnLine. - 2009. - Vol. 8. - P. 40.
7. Taniguchi M. Apoptotic hair cell death after transient cochlear ischemia in gerbils / M. Taniguchi, N. Hakuba, K. Koga [et al.] // Neuroreport. - 2002. - Vol. 13. - P. 2459-2462.
8. 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.
9. De Felice C. Non-functioning posterior communicating arteries of circle of Willis in idiopathic sudden hearing loss / C. De Felice, B. De Capua, R. Tassi [et al.] // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 1237-1238.
10. Deeva J. Diagnostical value of otoacoustical emission indicase for evaluation of the results of glicerol test in patients with diabetes II, hearing loss and tinnitus / J. Deeva, K. Kilbas, K. Vasilenko [et al.] // Abstract-book of 10 European of Audiology Societes (EFAS) Congress. - June, 22-25 2011. - Warsaw, Poland - P. 157.

Реферат

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА КОРОТКОЛАТЕННЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Деева Ю.В., Васильев А.В., Небор И.Я.

Ключевые слова: острая сенсоневральная тугоухость (СНТ), коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП), объективная аудиометрия.

В работе приведены результаты объективного исследования слуховой функции животных (*Meriones unguiculatus*) в условиях экспериментальной острой сенсоневральной тугоухости. У песчанок со смоделированной острой сенсоневральной тугоухостью сосудистого генеза по данным коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) были определены достоверные изменения слуховой функции, по сравнению с интактными животными контрольной группы.

Summary

SHORT-LATENT AUDITORY EVOKED POTENTIALS IN DIAGNOSIS OF EXPERIMENTAL HYPOACUSIS

Deeva Yu.V., Vasiliev A.V., Nebore I.Ya.

Key words: acute sensorineural hearing loss (SNHL), short-latent auditory evoked potentials, audiometry.

The paper presents the results of the study of the auditory function in animals (*Meriones unguiculatus*) under conditions of experimental acute sensorineural hearing loss. Gerbils with simulated acute sensorineural hearing loss of vascular genesis according to the data of short-latent auditory evoked potentials demonstrated significant changes in auditory function compared to intact control group animals.

УДК 611.81-092.2

Макаренко А.Н., Ковтун А.Н., Петров Ф.И.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЙ НЕЙРОГЛИАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

ГВУЗ «Переяслав - Хмельницкий государственный педагогический университет имени Григория Сковороды»

Институт продовольственных ресурсов НААН Украины, Киев

В статье отображены результаты сравнительного исследования общего состава и количества глиоцитов (астроцитов, олигодендроцитов и микроглиоцитов), а также ряда глиальных индексов эволюционно молодой сенсомоторной зоны коры больших полушарий головного мозга и филогенетически разнородных паравентрикулярного, вентромедиального ядер и латеральной зоны гипоталамуса белых крыс. Полученные результаты подтверждают гипотезу о взаимосвязи эволюционного процесса формирования различных отделов и образований головного мозга и клеточного нейроглиального содержания этих отделов. Более древние типы глиоцитов (микроглиоциты) составляют значительно большую часть в структуре филогенетически более ранних (древних) образований промежуточного мозга, а глиальные клетки, возникшие на более поздних этапах эволюции (например, олигодендроциты) составляют значительно большую долю в структуре филогенетически более поздних отделов и образований головного мозга (например, в сенсомоторном цереброкортексе).

Ключевые слова: млекопитающие, головной мозг, астроциты, олигодендроциты, микроглиоциты.

Введение

Нейроглия совместно с пулом нейронов играет ведущую и до конца не изученную роль в жизнеобеспечении и функционировании нервной системы [1,2,3,8]. Специализация различных отделов головного мозга сопровождается сопутствующими структурно-функциональными перестройками нервной ткани и существенными изменениями в системной организации нейроглии. Результаты предыдущих исследований показали, что нейроглия является достаточно лабильной и реактивной клеточной системой, которая изменяется в количественном составе и соотношениях астроцитов, олигодендроцитов и микроглиоцитов под действием различных факторов. Эти результаты были выявлены в опытах моделирования острого геморрагического инсульта или в процессе постиинсультного восстановления мозга [6,7].

Однако вопросы изучения филогенеза нейроглии в целом и отдельных ее типов в частности освещены в литературе недостаточно. Состав и соотношение астроцитов, олигодендроцитов и микроглиоцитов в отдельных клеточных образованиях головного мозга, как и сравнение этих структур мозга между собой по данным показателям, может позволить в будущем выявить взаимосвязь между филогенетическим возрастом клеточных структур мозга и распределением различных типов глиоцитов в них.

В связи с этим, целью данного исследования стало сравнительное изучение общего состава и количества глиоцитов (астроцитов, олигодендроцитов и микроглиоцитов), а также ряда глиальных индексов эволюционно молодой сенсомоторной зоны коры больших полушарий головного мозга и филогенетически разнородных паравентрикулярного, вентромедиального ядер и латеральной зоны гипоталамуса, с учетом изучаемых кортико-гипоталамических взаимоотношений.

Объект и методы исследования

Работа выполнена на 22 белых крысах-самцах линии Вистар, средний вес которых составлял $218,3 \pm 9,7$ г.

Для гистологических исследований отбирались участки сенсомоторного цереброкортекса, в диэнцефальной области – крупноклеточного паравентрикулярного ядра переднего гипоталамуса, вентромедиального ядра и латеральной зоны среднего гипоталамуса. Перед этим головной мозг животных фиксировался перфузией 10% раствора нейтрального формалина (рН 7,4), приготовленного на фосфатном буфере. Участки мозга ткани крыс обезжизивали в батарее возрастающих концентраций спиртов, и заливали парафином, который затем охлаждали. На санном микротоме МС-2 (Россия), получали фронтальные срезы (толщиной 6-7 мкм), которые окрашивали стандартным раствором тионина или гематоксилином-эозином. Все экспериментальные исследования на крысах проводились согласно протоколу Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996). Окрашенные срезы изучались в светооптическом микроскопе Micromed XS-5520 (Китай) при общем увеличении 100х и 400х (объектив - 10х, окуляры - 10х и 40х). Стандартная площадь изучаемого поля зрения составляла 689000 мкм^2 , последовательно исследовались 10 разных полей зрения указанных выше образований мозга.

Фотографирование клеточных образований цереброкортекса и гипоталамуса производили с помощью цифровой камеры TourCam SCMOS03000KPA 3.0. (Китай), а обработку микрофотографий осуществляли в графическом редакторе Adobe Photoshop CS6. Типы глиоцитов определяли и подсчитывали с использованием следующих дифференциальных критериев: структуры глиальных клеток, формы их ядер, клеточных тел, интенсивности окраски и харак-

тера ядерно-цитоплазматических отношений. Для количественной и качественной оценки глиоцитов в структурах мозга использовались предложенные ранее системные показатели:

1) глиальная формула (ГФ), т.е. количественное и процентное содержание астроцитов, олигодендроцитов, микроглиоцитов по отношению к суммарному количеству глиоцитов;

2) глиальные индексы количественные (ГИК 1-3) (т.е. соотношение суммы одного типа глиоцитов по отношению к другому). При этом оценивали ГИК1, т.е. отношение суммы астроцитов к микроглиоцитам, ГИК2 – олигодендроглиоцитов к микроглиоцита и ГИК3 – астроцитов к олигодендроглиоцитам [6,7]. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методами описательной и вариационной статистики, используя программу SPSS Statistics Data Editor. Для оценки достоверности обнаруженных закономерностей в исследуемых группах результатов использовали следующие статистические показатели – меру центральной тенденции (среднее арифметическое, М) и меру изменчивости (стандартное отклонение, м). Достоверность различий между полученными данными оценивали по U-критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клеточного состава изученных образований головного мозга белых крыс показал наличие существенных различий в соотношениях изучаемых типов глиоцитов, а также между правым и левым полушариями головного мозга животных. Особенно существенной, на наш взгляд, оказалась взаимосвязь между периодом формирования (в филогенетическом аспекте) конкретного клеточного образования мозга и преобладанием в нем соответствующих данному историческому периоду типов глиоцитов (Табл.1).

Эволюционно наиболее древний тип глиоцитов – микроглиоциты – среди изученных клеточных образований мозга занимает доминирующее положение в крупноклеточном нейросекреторном паравентрикулярном ядре гипоталамуса – наиболее эволюционно древнем образовании промежуточного мозга. В большей мере эти клетки представлены в ядре левого полушария. В остальных образованиях гипоталамуса доля микроглиоцитов уменьшается прямо пропорционально эволюционному периоду (возникновения, формирования) других ядер (вентромедиального ядра и латеральной зоны гипоталамуса). В сенсомоторном цереброкортексе – наиболее эволюционно молодом образовании мозга – доля микроглиоцитов существенно

меньше, чем в паравентрикулярном ядре переднего гипоталамуса на 13,73% в левом и на 9,35% – в правом полушариях, соответственно.

Астроциты представляют собой эволюционно более молодой тип глиоцитов по сравнению с микроглиоцитами. В паравентрикулярном ядре астроциты занимают практически равную с микроглиоцитами долю в правом и левом полушариях головного мозга животных. В левом полушарии, в клеточном составе вентромедиального ядра среднего гипоталамуса доля астроцитов представлена в меньшей степени (на 3,69%) по сравнению с данными ГФ паравентрикулярного ядра. Однако, в ядре латеральной зоны гипоталамуса доля астроцитов максимальна среди изученных нами клеточных образований мозга (34,36%). Но этот же показатель в цереброкортексе оказался сниженным, при этом в правом полушарии показатель доли астроцитов находился практически в одном диапазоне колебаний с левым (табл.1).

Эволюционно наиболее молодым типом глиоцитов являются олигодендроциты. По данным ГФ, они составляют свыше половины от общего количества глиоцитов наиболее филогенетически молодого клеточного образования головного мозга млекопитающих – сенсомоторного цереброкортекса. Эти клетки составляют 58,56% в левом и 60,76% в правом полушариях цереброкортекса соответственно. Согласно высказанной нами гипотезе было обнаружено, что самые низкие значения олигоглии мы наблюдали в паравентрикулярном ядре, несколько более выраженные в ядре правого полушария. Вентромедиальное ядро и латеральная зона гипоталамуса занимали в этом отношении промежуточное положение. По данному показателю ГФ было установлено, что в правом полушарии доли олигодендроцитов в паравентрикулярном и вентромедиальном ядрах находились приблизительно в одном количественном диапазоне.

Наиболее отчетливо различия в системной организации нейроглии были получены и продемонстрированы при сравнительной оценке количественных глиальных индексов 1-3 (ГИК 1-3).

Значения ГИК 1, (т.е. отношения общего количества астроцитов к микроглиоцитам) не позволило обнаружить зависимость ни от исследованного клеточного образования, ни от полушария. В левом полушарии наибольшие значения ГИК1 наблюдались только в латеральной клеточной зоне гипоталамуса, а правом – в сенсомоторном цереброкортексе (табл.2).

Таблиця 1
Сравнительный анализ распределения глиоцитов в разных клеточных образованиях головного мозга белых крыс
Площадь поля зрения 0,689 мм² (10 полей зрения, $\bar{x} \pm s_x$)

Исследуемые зоны головного мозга	Глиальные клетки		
	Микроглиоциты	Астроциты	Олигодендроциты
Левое полушарие			
Паравентрикулярное ядро	76,66±17,55 31,38	77±10,58 31,52	90,6±9,71 37,1
Вентромедиальное ядро	64,66±7,37 28,57	63±14,73 27,83	98,66±10,06 43,60
Латеральная зона гипоталамуса	48±3,46 24,74	66,66±7,63 34,36	79,33±8,14 40,90
Сенсомоторный цереброкортекс	270,7±42,9 17,65%	365±39,03 23,79%	898,4±103,4 58,56%
Правое полушарие			
Паравентрикулярное ядро	60±8,71 25,10	61,66±7,63 25,80	117,33±15,53 49,10
Вентромедиальное ядро	60±5 24,09	66,33±6,02 26,65	122,66±13,20 49,26
Латеральная зона гипоталамуса	44,33±5,13 20,79	53,66±9,07 25,15	115,33±9,45 54,06
Сенсомоторный цереброкортекс	225,5±43,1 15,75%	331,8±50,7 23,49%	852,5±137,1 60,76%

Наиболее же информативным (с точки зрения изложенной выше научной гипотезы) оказался ГИК 2, т.е. отношение общего количества олигодендроцитов к микроглиоцитам. В левом полушарии данный индекс в сенсомоторном цереброкортексе был выше, чем в паравентрикулярном ядре гипоталамуса на 64,39%, а правом полушарии – на 48,16%. Отличительной особенностью оказались также более высокие значения ГИК 2 правого полушария, по сравнению с левым в случае с каждым исследованным клеточным образованием головного мозга. Минимальная разница при этом наблюдалась в сенсомоторной коре больших полушарий головного мозга – 12,22%, а наибольшая была отмечена в латеральной клеточной зоне гипоталамуса, которая составила 36,47%. Это подтверждает высказанную гипотезу эволюционного детерминирования клеточного глиального представительства в филогенетически неоднородных образованиях центральной нервной системы и, в частности, в клеточных структурах головного мозга.

Индекс ГИК3, объективно отражающий отно-

шение суммы астроцитов к олигодендроцитам, свидетельствует о степени концентрации олигодендроцитов в исследованных образованиях головного мозга. В частности, значения ГИК3 были наименьшими в сенсомоторном цереброкортексе обоих полушарий. В сравнении с паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, где значения ГИК3 были наибольшими, разница составила 52,12% в левом полушарии и 26,05% в правом, соответственно. В целом, в исследованных клеточных образованиях головного мозга, сумма олигодендроцитов была наибольшей в отдельных образованиях гипоталамуса и сенсомоторном цереброкортексе правого полушария. При этом наименьшая разница между полушариями была зафиксирована в цереброкортексе (16,34%), а наибольшая – в латеральной клеточной зоне гипоталамуса (44,64%) (табл.2).

Следует уточнить, что последняя клеточная зона в стереотаксическом атласе мозга белых крыс [11] носит официальное название Lateral hypothalamic (LH) area или латеральная гипоталамическая область (рис.1).

Таблиця 2
Количественное отношение глиоцитов (индексов ГИК 1-3) в изученных клеточных образованиях головного мозга белых крыс
Площадь поля зрения 0,689 мм² (10 полей зрения, $\bar{x} \pm s_x$)

Исследуемые зоны головного мозга	Глиальные индексы		
	ГИК1 (А/М)	ГИК2 (О/М)	ГИК3 (А/О)
Левое полушарие			
Паравентрикулярное ядро	1,004	1,182	0,850
Вентромедиальное ядро	0,974	1,526	0,639
Латеральная зона гипоталамуса	1,389	1,653	0,840
Сенсомоторный цереброкортекс	1,351	3,319	0,407
Правое полушарие			
Паравентрикулярное ядро	1,028	1,960	0,526
Вентромедиальное ядро	1,106	2,044	0,541
Латеральная зона гипоталамуса	1,210	2,602	0,465
Сенсомоторный цереброкортекс	1,471	3,781	0,389

Условные обозначения: А- астроциты, О – олигодендроциты, М – микроглиоциты.

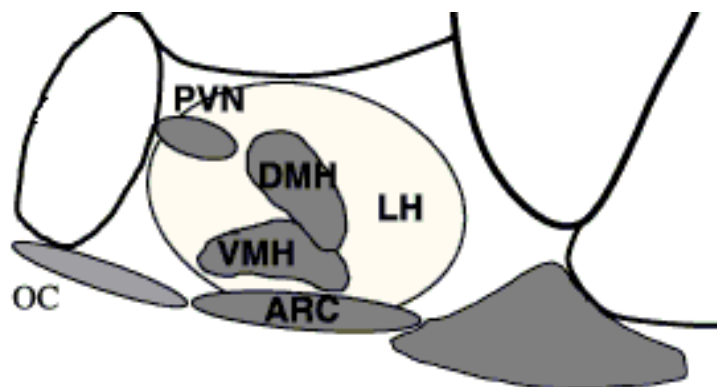


Рис. 1. Схематическое изображение ядер гипоталамуса (вид сбоку). ARC – дугообразное ядро; PVN – паравентрикулярное ядро; VMH – вентромедиальное ядро; DMH – дорсомедиальное ядро; LH – латеральная гипоталамическая область; OC – зрительный перекрест.

Выводы

Результаты проведенного системного исследования глиогомеостаза отдельных клеточных образований головного мозга млекопитающих подтверждают гипотезу о взаимосвязи эволюционного процесса формирования различных отделов и образований головного мозга и клеточного нейроглиального содержания этих отделов. Более древние типы глиоцитов (микроглиоциты) составляют значительно большую часть в структуре филогенетически более ранних (древних) образований промежуточного мозга и, в частности, в паравентрикулярном крупноклеточном и нейросекреторном ядре переднего гипоталамуса. Глиальные клетки, возникшие на более поздних этапах эволюции (например, олигодендроциты) составляют значительно большую долю в структуре филогенетически более поздних отделов и образований головного мозга (например, в сенсомоторном цереброкортексе). Качественный и количественный клеточный анализ, проведенный при изучении отношения олигодендроцитов к микроглиоцитам, выявил существенно большие показатели в цереброкортексе мозга, по сравнению с остальными изученными ядрами и образованиями гипоталамуса, т.е. в диэнцефальной области мозга белых крыс.

Также были установлены различия, имеющие место и между разными полушариями. В правом полушарии описанные различия выражены в большей степени, чем в левом. Это можно объяснить асимметрией и функциональным доминированием одного из полушарий в

деятельности головного мозга животных.

Литература

1. Абдурасулова И. Н. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации / И. Н. Абдурасулова, В. М. Клименко // Мед. акад. журн. - 2011. - Т. 11, №1.- С. 12–29.
2. Астапова В.М. Атлас «Нервная система человека. Строение и нарушения». / В.М. Астапова, Ю.В. Микадзе. 4-е издание, перераб. и доп.— М., 2004. — ПЕР СЭ — 80 с.
3. Васильев Ю.Г. Гомеостаз и пластичность мозга / Ю.Г. Васильев, Д.С. Берестов. — Ижевск : Ижевская ГСХА, 2011. — 216 с.
4. Думбай В.Н. Структура и функции глии / В.Н. Думбай. — Ставрополь : Издательство Южного федерального университета, 2007. — С. 4–10.
5. Макаренко А.Н. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных / А.Н. Макаренко, Н.С. Косицин, Н.В. Пасикова, М.М. Свинов // Журнал высшей нервной деятельности. — 2002. — Т. 52 (6). — С. 765–768.
6. 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: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2014. - Т.14, Вип. 1. - С. 100–106.
7. Макаренко А.Н. Изменения в глиальной системе сенсомоторного цереброкортекса белых крыс при экспериментальном воспроизведении цереброваскулярной патологии / А.Н. Макаренко, А.Н. Ковтун, В.В. Кривонос, С.И. Черная // Фундаментальные проблемы нейронаук. Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация : Мат. Всеросс. Науч. Конференции с междунар. участием (18–19 декабря 2014). — Москва, 2014. — С.599–614.
8. 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.
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. 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, № 4. — P. 1730–1750.
11. Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 6th Edition. / G. Paxinos, C. Watson - Academic Press, 2006. — 456 p.

Реферат

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЇ НЕЙРОГЛІАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ УТВОРЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ССАВЦІВ
Макаренко О.М., Ковтун А.М., Петров Ф.І.

Ключові слова: ссавці, головний мозок, астроцити, олигодендроцити, мікрогліоцити.

У статті відображені результати порівняльного дослідження загального складу і кількості глиоцитів (астроцитів, олигодендроцитів і мікрогліоцитів), а також ряду гліальних індексів еволюційно молодшої сенсомоторної зони кори великих півкуль головного мозку і філогенетично різномірних паравентрикулярного, вентромедиального ядер і латеральної зони гіпоталамуса білих щурів. Отримані результати підтверджують гіпотезу про взаємозв'язок еволюційного процесу формування різних відділів і утворень головного мозку і клітинного нейрогліального змісту цих відділів. Давніші типи гліоцитів

(мікрогліоцити) складають значно більшу частину в структурі філогенетично більш ранніх (древніх) утворень проміжного мозку, а гліальні клітини, що виникли на більш пізніх етапах еволюції (наприклад, олігодендроцити) складають значно більшу частку в структурі філогенетично більш пізніх відділів і утворень головного мозку (наприклад, в сенсомоторному цереброкортексі).

Summary

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SYSTEMIC NEUROGLIAL STRUCTURE IN MAMMALIAN BRAIN

Makarenko O. M., Kovtun A. M., Petrov F. I.

Key words: mammals, brain astrocytes, oligodendrocyte, microgliaocytes.

The article describes the results of the comparative study of the composition and quantity of gliocytes (astrocytes, oligodendrocyte and microgliaocytes) as well as the glial indices of evolutionarily young sensorimotor area of the cerebral cortex and phylogenetically different paraventricular, ventromesial nuclei, and lateral hypothalamic area in albino rats. The results obtained support the hypothesis about the relationship between the evolutionary process in the development of various segments and structures of brain, and cell neuroglial content of these segments. Older types of gliocytes (microgliaocytes) make up much more larger part in the structure of phylogenetically older (ancient) formations of midbrain and glial cells arising at later stages of evolution (e.g., oligodendrocyte) form much larger share in the phylogenetically more recent segments and structures of the brain (e.g., sensorimotor cerebrocortex).

УДК: 546.221.1: 577.112.386: 611.13

Мельник А.В., Заїчко Н.В.

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК НА МЕТАБОЛІЗМ СІРКОВМІСНИХ АМІНОКИСЛОТ ТА ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В ПЕЧІНЦІ У САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Поліфенольні сполуки виявляють антиоксидантні, протизапальні та ендотеліопротекторні властивості. Залишається невивченим їх вплив на метаболізм сірковмісних амінокислот та гідроген сульфід (H₂S) у щурів обох статей за умов гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Тому, метою нашого дослідження було оцінити вплив геністеїну та кверцетину на метаболізм гомоцистеїну, цистеїну та H₂S в печінці щурів обох статей за умов ГГЦ. Модель ГГЦ створювали шляхом введення тіолактону D, L-гомоцистеїну внутрішньошлунково (100 мг/кг маси) протягом 28 діб. Частині тварин, які отримували тіолактон гомоцистеїну, вводили інтрагастрально геністеїн (2,5 мг/кг маси) чи кверцетин (25 мг/кг маси тіла) протягом 28 діб. В печінці визначали активність ферментів утилізації гомоцистеїну, цистеїну та синтезу H₂S, а в сироватці крові - вміст гомоцистеїну, цистеїну та H₂S. Виявилось, що геністеїн стримував розвиток гомоцистеїнемії, гіперцистеїнемії, дефіциту H₂S в крові, індукований ГГЦ. Поряд з цим геністеїн попереджував падіння швидкості утилізації гомоцистеїну в реакціях транссульфування, деградації цистеїну та синтезу H₂S в печінці самок та самців щурів на тлі ГГЦ. В той же час, кверцетин коригував лише вміст H₂S в крові та активність його синтезу в печінці за умов ГГЦ. Таким чином, із застосованих поліфенолів лише геністеїн ефективно попереджував негативний вплив ГГЦ на обмін гомоцистеїну, цистеїну та H₂S в печінці самок та самців щурів.

Ключові слова: геністеїн, кверцетин, гіпергомоцистеїнемія, гідроген сульфід, кров, печінка, ферменти.

Робота виконується в рамках планової НДР кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова "Вплив екзогенних та ендогенних чинників на обмін гідрогенсульфіду та асоційованих з ним метаболічних процесів в нормі та при патології" (№ держреєстрації - 0113U006461).

Вступ

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є визнаним фактором ризику серцево-судинних та нейродегенеративних захворювань, ниркової недостатності, патології печінки та ін. [1,10]. Важливими біохімічними механізмами токсичної дії високих концентрацій гомоцистеїну є індукція оксидативного стресу, запалення та ендотеліальної дисфункції [10].

На сьогодні все більшу увагу науковців привертають поліфенольні сполуки, які володіють політропними фармакологічними ефектами [7,12]. Вони виявляють антиоксидантні, протиза-

пальні та ендотеліопротекторні властивості. Однак, залишається невивченим їх вплив на метаболізм сірковмісних амінокислот та гідроген сульфід у щурів обох статей за умов гіпергомоцистеїнемії.

Мета дослідження

Оцінити вплив поліфенольних сполук геністеїну та кверцетину на обмін гомоцистеїну, цистеїну та гідроген сульфід у печінці у самців та самок щурів на тлі гіпергомоцистеїнемії.

Матеріали і методи

Досліди проведені на 80 білих лабораторних

щурах обох статей масою 220-280 г. Тварини перебували в стандартних умовах з природнім світловим режимом день/ніч, воду і корм отримували *ad libitum*. Тварин годували напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою із збалансованим вмістом всіх макро- та мікронутрієнтів. Дослідження проведено за загальними етичними принципами експериментів на тваринах згідно Першого національного конгресу України з біоетики (Київ, 2001) та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Модель ГГЦ створювали у 60 самців та самок щурів шляхом введення тіолактону D, L-гомоцистеїну (Sigma, США) внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг маси на 1% розчині крохмалю 1 раз на добу протягом 28 діб [9]. Частина тварин (по 10 самців та самок) отримувала тіолактон гомоцистеїну разом з геністеїном (2,5 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково на 1% розчині крохмалю 1 раз на добу) [7], а частина (по 10 самців та самок) - з кверцетином (25 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково на 1% розчині крохмалю 1 раз на добу) протягом 28 діб. Знеживлювали тварин методом декапітації під пропופоловим наркозом.

Активність H_2S -синтезуючих ензимів - цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1), цистатіонін- β -синтази (ЦБС, КФ 4.2.1.22), цистеїнамінотрансферази (ЦАТ, КФ 2.6.1.3) в постядерному гомогенаті печінки оцінювали в адаптованих нами інкубаційних середовищах за приростом сульфід-аніону [4]. Цистатіонінсинтазну активність цистатіонін- β -синтази (ЦБС, КФ 4.2.1.22) оцінювали за утворенням цистатіоніну в реакції конденсації гомоцистеїну з серином [8]. Активність метіонаденосилтрансферази (МАТ, КФ 2.5.1.6) визначали за приростом неорганічного фосфату в реакції метіоніну з АТФ [5]. Активність цистеїндіоксигенази (ЦДО, КФ 1.13.11.20) оцінювали за швидкістю перетворення цистеїну в цистеїнсульфінову кислоту [14]. Активність γ -глутамілцистеїнліази (γ -ГЦЛ, КФ 6.3.2.2) визначали за кількістю неорганічного фосфату, що утворювався при гідролізі АТФ під час взаємодії глутамату з цистеїном [11]. Вміст гомоцистеїну в сироватці крові визначали за набором «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія). Рівень загального цистеїну в крові визначали за реакцією з нінгідриновим реактивом у кислому середовищі після відновлення цистину в цистеїн під впливом дитіотреїтолу [6]. Вміст H_2S в сироватці визначали за реакцією утворення тіоніну з використанням п-фенілендіаміну [2].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistica 17.0. Характер розподілу визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Достовірність різ-

ниці між показниками оцінювали за параметричним t -критерієм Стюдента (при нормальному розподілі) та непараметричним U -критерієм Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Для визначення зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз за Пірсоном. Вірогідними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати й обговорення

Спершу ми оцінили вплив досліджуваних поліфенольних сполук на вміст сірковмісних амінокислот та H_2S в сироватці крові у самців та самок щурів (табл. 1). За умов ГГЦ відмічається вірогідне зростання рівня гомоцистеїну, цистеїну та достовірне зменшення вмісту H_2S в сироватці крові. Введення геністеїну попереджує індуковані ГГЦ зміни рівня вказаних метаболітів у крові. В групі «ГГЦ+геністеїн» у самців рівні гомоцистеїну та цистеїну були меншими відповідно на 50,3 та 30,7% ($p < 0,05$), а у самок - на 37,1 та 13,4% ($p < 0,05$), порівняно з групою «ГГЦ». Поряд з цим рівень H_2S в сироватці крові був більшим відповідно в 2,2 та 1,6 рази у самців та самок ($p < 0,05$), ніж у нелікованих тварин. Використання кверцетину не впливає на рівень гомоцистеїну та цистеїну, однак протидіє формуванню дефіциту H_2S в сироватці крові за умов ГГЦ. За впливом на рівень H_2S кверцетин значно поступається геністеїну: в групі «ГГЦ+кверцетин» вміст H_2S в крові більший відповідно на 35,0 та 28,0% ($p < 0,05$) у самців та самок, порівняно з групою «ГГЦ».

Далі ми вивчили вплив поліфенольних сполук на швидкість утилізації гомоцистеїну та цистеїну в печінці за умов модельованої патології (табл. 2). Виявилось, що ГГЦ спричиняє зменшення активності в печінці ферментів МАТ, ЦБС, ЦДО та γ -ГЦЛ у самців на 20,5-24,8% ($p < 0,05$), а у самок - на 13,4-15,4% ($p < 0,05$), порівняно з контролем. Застосування геністеїну не впливає на активність реакцій реметилювання гомоцистеїну, але попереджує індуковане ГГЦ зниження активності ферментів транссульфування гомоцистеїну та деградації цистеїну в окисному та кон'югаційному шляху. В групі «ГГЦ+геністеїн» активність ензимів ЦБС, ЦДО та γ -ГЦЛ в печінці самців більша відповідно на 24,8; 19,4 та 20,4% ($p < 0,05$), а самок - на 15,4; 10,6 та 11,8% ($p < 0,05$), порівняно з групою нелікованих тварин. Використання кверцетину вірогідно не впливає на активність вказаних метаболічних шляхів.

Застосована фармакотерапія з різною ефективністю впливала на активність H_2S -синтезуючих ферментів в печінці щурів обох статей за умов ГГЦ (табл. 3). Так, введення тіолактону гомоцистеїну супроводжується зменшення активності H_2S -синтезуючих ферментів печінки у самців на 20,6-25,9% ($p < 0,05$), а у самок - на 13,5-17,5% ($p < 0,05$), порівняно з конт-

ролем. Геністеїн протидіє депримуєчому впливу ГГЦ на H_2S -синтезуючі ферменти печінки: активність ЦБС, ЦГЛ та ЦАТ у самців була вищою відповідно на 20,9; 27,8 та 23,0% ($p<0,05$), а у самок - на 10,3; 16,2 та 11,8% ($p<0,05$), порівняно з групою «ГГЦ». Використання кверцетину справляло коригуючий вплив лише на синтез H_2S в реакції конденсації гомоцистеїну та цистеїну за участі ЦБС. Так, в групі тварин «ГГЦ+Кверцетин» активність ЦБС в печінці була вищою у самців на 14,5% ($p<0,05$), а у самок - на 10,0% ($p<0,05$), порівняно з відповідними показниками нелікованих тварин.

Проведені дослідження показали, що застосовані поліфеноли істотно відрізняються за здатністю коригувати індуковані ГГЦ порушення метаболізму сірковмісних амінокислот та H_2S в печінці щурів обох статей. Виявилось, що за умов ГГЦ геністеїн стримував розвиток гомоцистеїнемії, гіперцистеїнемії, дефіциту H_2S в крові, що супрЯжено з його здатністю попереджувати падіння швидкості утилізації гомоцистеїну в реакціях транссульфування, деградації цистеїну в окисному та кон'югаційному шляхах та синтезу H_2S в печінці самок та самців щурів. Зауважимо, що за впливом на окремі показники ефективність геністеїну була вищою у самців. Натомість, кверцетин коригував лише вміст H_2S в крові та активність його синтезу в печінці за участі ЦБС; ефективність кверцетина за ГГЦ істотно поступалась геністеїну.

Отримані нами результати до певної міри знаходять своє підтвердження в літературі. Показано, що геністеїн володіє гіпогомоцистеїнемічною дією у кастрованих самок щурів на тлі метіонінової ГГЦ [7]. Застосування геністеїну також протидіє зменшенню рівня гідроген сульфід у слизовій оболонці шлунка на тлі НПЗЗ-індукованої гастротоксичності [3].

Виникає питання щодо молекулярних механізмів впливу геністеїну на основні ензими мета-

болізму сірковмісних амінокислот в печінці за умов ГГЦ. Як відомо, фермент утилізації гомоцистеїну ЦБС є редокс-чутливим [13]. Між тим показано, що геністеїн зменшує активність процесів вільнорадикального окиснення [12]. Очевидно, наявність у геністеїна антиоксидантних ефектів до певної міри може пояснити його нормалізуючу дію на процеси утилізації гомоцистеїну в реакціях транссульфування.

Виявлено, що високі концентрації гомоцистеїну спричиняють конкурентне інгібування активності цистеїндикоксигенази в культурі гепатоцитів [15], а також субстратне інгібування H_2S -синтезуючих ферментів в нирках щурів [4]. Поряд з цим у геністеїну виявлена виразна гіпогомоцистеїнемічна активність, що може бути одним із пояснень його коригуючого впливу на процеси утилізації цистеїну і утворення H_2S в печінці за умов ГГЦ.

Висновки

1. Застосування геністеїну стримує ГГЦ-індуковані зміни вмісту сірковмісних метаболітів в сироватці крові щурів: у самців рівні гомоцистеїну та цистеїну були меншими відповідно на 50,3 та 30,7%, а у самок - на 37,1 та 13,4%, ніж у нелікованих тварин. За цих умов рівень H_2S в крові був більшим відповідно в 2,2 та 1,6 рази у самців та самок.

2. Введення геністеїну попереджує зниження активності ферментів транссульфування гомоцистеїну, деградації цистеїну та синтезу H_2S в печінці, індукованих ГГЦ. В групі «ГГЦ+геністеїн» активність цих ферментів у самців більша на 19,4-27,8%, а у самок - на 10,3-16,2%, відносно групи «ГГЦ».

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять розробити підходи щодо ефективної корекції гендерасоційованої патології.

Таблиця 1
Вплив геністеїну та кверцетину на рівень сірковмісних амінокислот та H_2S в сироватці крові щурів обох статей за умов ГГЦ ($M\pm m$, $n=10$)

№ з/п	Групи тварин	Стать	Вміст метаболітів, мкмоль/л		
			Гомоцистеїн	Цистеїн	H_2S
1	Контроль	Самці	7,68 \pm 0,13	143 \pm 2,95	77,6 \pm 2,76
2		Самки	6,23 \pm 0,12°	110 \pm 2,46°	95,6 \pm 2,15°
3	ГГЦ	Самці	16,2 \pm 0,52*	228 \pm 4,12*	31,5 \pm 1,10*
4		Самки	11,4 \pm 0,34°	152 \pm 2,87°	50,2 \pm 1,51°
5	ГГЦ+Геністеїн	Самці	8,05 \pm 0,16	158 \pm 4,72*	68,5 \pm 2,00*
6		Самки	7,15 \pm 0,20*#°	132 \pm 4,29*#°	81,9 \pm 1,63*#°
7	ГГЦ+Кверцетин	Самці	15,8 \pm 0,46*	218 \pm 4,10*	42,5 \pm 2,19*#°
8		Самки	11,1 \pm 0,28°	147 \pm 2,89°	64,3 \pm 1,65*#°

Примітки: 1. * - статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно відповідної групи контролю;

2. ° - статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) між самцями та самками в межах групи.

3. # - статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно відповідної групи з ГГЦ.

Таблиця 2
Вплив геністеїну та кверцетину на активність ферментів
утилізації цистеїну та гомоцистеїну в печінці щурів обох статей за умов ГГЦ (M±m, n=10)

№ з/п	Групи тварин	Стать	Активність ферментів, нмоль/хв·мг протеїну			
			ЦДО ¹	γ-ГЦЛ	ЦБС	МАТ
1	Контроль	Самці	2,29±0,07	3,62±0,15	14,9±0,67	2,73±0,11
2		Самки	2,98±0,09°	4,49±0,19°	18,7±0,38°	3,29±0,11°
3	ГГЦ	Самці	1,81±0,08*	2,82±0,17*	11,2±0,33*	2,17±0,09*
4		Самки	2,58±0,07*°	3,78±0,12*°	15,8±0,76*°	2,85±0,16*°
5	ГГЦ+Ге-ністеїн	Самці	2,16±0,06#	3,40±0,10#	13,4±0,24*#	2,30±0,15*
6		Самки	2,85±0,06*#	4,22±0,11*#	17,6±0,36*#	3,02±0,13*°
7	ГГЦ+Кве-рцетин	Самці	1,95±0,10*	2,90±0,13*	11,6±0,27*	2,20±0,10*
8		Самки	2,70±0,11*°	3,89±0,15*°	16,2±0,23*°	3,00±0,11*°

Примітки: 1. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідної групи контролю;
2. ° - статистично достовірна відмінність (p<0,05) між самцями та самками в межах групи;
3. # - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідної групи з ГГЦ;
4. ¹ - активність ферменту в мкмоль/хв·мг протеїну.

Таблиця 3
Вплив геністеїну та кверцетину на активність H₂S-синтезуючих
ферментів в печінці щурів обох статей за умов ГГЦ (M±m, n=10)

№ з/п	Групи тварин	Стать	Десульфуразна активність ферментів, нмоль/хв·мг протеїну		
			ЦБС	ЦГЛ	ЦАТ
1	Контроль	Самці	3,17±0,19	2,85±0,24	2,56±0,15
2		Самки	3,94±0,22	3,58±0,27	3,24±0,18
3	ГГЦ	Самці	2,49±0,08*	2,11±0,18*	2,03±0,13*
4		Самки	3,40±0,13*	2,95±0,19*	2,80±0,08*
5	ГГЦ+Геністеїн	Самці	3,01±0,12#	2,70±0,12#	2,50±0,11#
6		Самки	3,75±0,10#	3,43±0,09#	3,13±0,09#
7	ГГЦ+Кверцетин	Самці	2,85±0,07#	2,16±0,14*	2,13±0,11*
8		Самки	3,74±0,06#	2,91±0,17*	2,82±0,10*

Примітки: 1. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідної групи контролю;
2. # - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідної групи з ГГЦ;
3. ° - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідної групи з ГГЦ.

Література

- Андрушко І.І. Біохімічні порушення в крові, міокарді і судинній стінці в умовах експериментальної гіпергомоцистеїнемії, їх патогенетичне значення та можливості фармакологічної корекції / І.І. Андрушко, А.П. Король, Т.В. Талаєва // Кровообіг та гемостаз. - 2011. - №3-4. - С. 52-58
- Заїчко Н. В. Визначення вмісту гідроген сульфід у сироватці крові / Н. В. Заїчко, Н. О. Пентюк, Л. О. Пентюк, А. В. Мельник // Вісник наукових досліджень. - 2009. - №1. - С. 29-32.
- Волощук Н.І. Гендерні відмінності в утворенні гідроген сульфід та реалізації його вазорелаксуючого ефекту за умов введення диклофенаку натрію та геністеїну у щурів / Н. І. Волощук // Журнал АМН України. - 2010. - Т. 16, № 1. - С. 138-148.
- Мельник А. В. Активність ензимів синтезу гідроген сульфід у нирках щурів / А. В. Мельник, О. О. Пентюк // Укр. біохім. журнал. - 2009. - Т. 81, №4. - С. 12-22.
- Chiang P. K. Activation of methionine for transmethylation. Purification of the S-adenosylmethionine synthetase of bakers' yeast and its separation into two forms / P. K. Chiang, G. L. Cantoni // J. Biol. Chem. - 1977. - Vol. 252, №13. - P. 4506-4513.
- Gaitonde M. K. A spectrophotometric method for direct determination of cysteine in the presence of other naturally occurring amino acid / M. K. Gaitonde // Biochem. J. - 1967. - Vol. 104, №2. - P. 627-633.
- Zhen P. Genistein attenuates vascular endothelial impairment in ovariectomized hyperhomocysteinemic rats / P. Zhen, Q. Zhao, D. Hou, T. Liu [et al.] // J Biomed Biotechnol. - 2012. - Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/730462>
- Goldstein J. L. Cystathionine synthase activity in human lymphocytes: induction by phytohemagglutinin / J. L. Goldstein, B. K. Campbell, S. M. Gartner // J. Clin. Invest. - 1972. - Vol. 51, №4. - P. 1034-1037.
- Stangl G. I. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats / G. I. Stangl, K. Weisse, C. Dinger [et al.] // Exp. Biol. Med. (Maywood). - 2007. - Vol. 232, №1. - P. 81-87.
- Lai W.K. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction / W.K. Lai, M.Y. Kan // Ann Nutr Metab. - 2015 - Vol. 67, №1. - P. 1-12.
- Orlowski M. Partial reaction by γ-glutamylcysteine synthetase and evidence for an activated glutamate intermediate / M. Orlowski, A. Mrister // J. Biol. Chem. - 1971. - Vol. 246, № 23. - P. 7095-7105.
- Wenzel U. Protective effects of soy-isoflavones in cardiovascular disease: identification of molecular targets / U. Wenzel, D. Fuchs, H. Daniel // Hamostaseologie. - 2008. - Vol. 28, № 1-2. - P. 85-88.
- Kopecká J. Restoring assembly and activity of cystathionine β-synthase mutants by ligands and chemical chaperones / J. Kopecká, J. Krijt, K. Raková [et al.] // J Inher Metab Dis. - 2011. - Vol. 34, № 1. - P. 39-48.
- Stipanuk M. H. Catabolism of cyst(e)ine by rat renal cortical tubules / M. H. Stipanuk, J. De la Rosa, L. L. Hirschberger // J. Nutr. - 1990. - Vol. 120, № 5. - P. 450-458.
- Driggers C.M. Structure-Based Insights into the Role of the Cys-Tyr Crosslink and Inhibitor Recognition by Mammalian Cysteine Dioxygenase / C.M. Driggers, K.M. Kean, L.L. Hirschberger [et al.] // J Mol Biol. - 2016. - Vol. 428, №20. - P. 3999-4012.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА МЕТАБОЛИЗМ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ И ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА В ПЕЧЕНИ У САМЦОВ И САМОК КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ
Мельник А.В., Заичко Н.В.

Ключевые слова: генистеин, кверцетин, гипергомоцистеинемия, гидроген сульфид, кровь, печень, ферменты.

Полифенольные соединения проявляют антиоксидантные, противовоспалительные и эндотелиопротекторные свойства. Остается неизученным их влияние на метаболизм серосодержащих аминокислот и гидроген сульфид (H₂S) у крыс обоего пола в условиях гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Поэтому, целью нашего исследования было оценить влияние генистеина и кверцетина на метаболизм гомоцистеина, цистеина и H₂S в печени крыс обоего пола в условиях ГГЦ. Модель ГГЦ создавали пу-

тем введення тиолактону D, L-гомоцистеїна внутрішньочеревно (100 мг/кг маси) в течение 28 суток. Части животных, получавших тиолактон гомоцистеїна, вводили интрагастрально генистеїн (2,5 мг/кг маси) или кверцетин (25 мг/кг маси тела) в течение 28 суток. В печени определяли активность ферментов утилизации гомоцистеїна, цистеїна и синтеза H_2S , а в сыворотке крови - содержание гомоцистеїна, цистеїна и H_2S . Оказалось, что генистеїн сдерживал развитие гомоцистеїнемии, гиперцистеїнемии, дефицита H_2S в крови, индуцированное ГГЦ. Наряду с этим генистеїн предупреждал падение скорости утилизации гомоцистеїна в реакциях транссульфування, деградации цистеїна и синтеза H_2S в печени самок и самцов крыс на фоне ГГЦ. В то же время, кверцетин корректировал только содержание H_2S и активность его синтеза в печени при ГГЦ. Таким образом, из примененных полифенолов только генистеїн эффективно предупреждал негативное влияние ГГЦ на обмен гомоцистеїна, цистеїна и H_2S в печени самок и самцов крыс.

Summary

INFLUENCE OF POLYPHENOL COMPOUNDS ON METABOLISM OF SULFUR-CONTAINING AMINO ACIDS AND HYDROGEN SULFIDE IN LIVER OF MALE AND FEMALE RATS UNDER HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Melnik A.V., Zaichko N.V.

Key words: genistein, quercetin, hyperhomocysteinemia, hydrogen sulfide, blood, liver, enzymes.

Polyphenolic compounds possess antioxidant, anti-inflammatory and endothelioprotective properties. Their influence on the metabolism of sulfur-containing amino acids and hydrogen sulfide (H_2S) in rats of both sexes under conditions of hyperhomocysteinemia (HHC) is still unclear. Therefore, the purpose of our study was to assess the effect of genistein and quercetin on the metabolism of homocysteine, cysteine and H_2S in the liver of rats of both sexes under conditions of HHC. HHC was modelled by administering thiolactone D, L-homocysteine intragastrically (100 mg / kg body weight) for 28 days. Some animals receiving homocysteine thiolactone were administered genistein (2.5 mg / kg body weight) or quercetin (25 mg / kg body weight) intragastrically for 28 days. In the liver, we evaluated the activity of homocysteine utilization enzymes, cysteine and H_2S synthesis, and in the blood serum by the content of homocysteine, cysteine and H_2S . It turned out that genistein inhibited the development of homocysteinemia, hypercysteinemia, H_2S deficiency in blood, induced by GHC. Along with this, genistein prevented the decrease in the rate of utilization of homocysteine in the reactions of transsulfuration, degradation of cysteine, and synthesis of H_2S in the liver of female and male rats against the background of HHC. At the same time, quercetin corrected only the H_2S content and the activity of its synthesis in the liver under HHC. Thus, of the polyphenols used, only genistein effectively prevented the negative effect of HGT on the metabolism of homocysteine, cysteine and H_2S in the liver of female and male rats.

УДК 616.71-001.1/3-091.8]-092.9

Панасюк Я. В.

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ КІСТКИ У ЩУРІВ ІЗ СКЕЛЕТНОЮ ТРАВМОЮ ПРИ КОРЕКЦІЇ НАНОЧАСТИНКАМИ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

У статті викладені результати отриманих гістологічних досліджень великогомілкових кісток у щурів, яким створено травматичний кістковий дефект у проксимальному відділі на фоні лікування ловастатином, наночастинками ловастатину, наноаквахелатами та їх комбінацією. Відмітили чітку тенденцію до сприяння розвитку інфільтративно-продуктивного запального процесу на початкових етапах остеореєенерації саме при застосуванні суміші наноматеріалів і формування кісткової мозолі у відповідні терміни в тварин із запропонованою комбінацією препаратів.

Ключові слова: остеореєенерація, остеорезорбція, кістковий дефект, наноаквахелати, ловастатин, наночастинки.

Робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи кафедри медичної хімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Біохімічні механізми токсичності наночастинок різної природи та інших антропогенних і біогенних токсикантів в біологічних системах», № держ. реєстрації 0112U000542.

Вступ

Враховуючи постійний ріст травматизму в загальній структурі захворюваності [9,10], залишається актуальним вдосконалення профілактики та лікування переломів кісток. Незважаючи на сучасні досягнення у ортопедії і травматології, відсоток ускладнень при фрактурах зберігається стабільно високим [2,3]. Переважна більшість гнійно-некротичних процесів супроводжується порушенням перебігу репаративної остеореє-

енерації [1,5,6], що вимагає застосування реконструкції ураженої кісткової тканини. В таких випадках, поряд із використанням різних методів кісткової пластики не варто недооцінювати перспективність медикаментозної корекції остеореєенерації.

Останнім часом все частіше вивчають стимулюючі ефекти наноматеріалів щодо факторів росту для відновлення кісткової тканини [4,7,8]. Також є дані про вплив статинів на метаболізм

кісткової системи.

У попередніх наших дослідженнях ми вивчили динаміку біохімічних маркерів сполучної тканини та рентгенологічну картину при травматичному кістковому дефекті у щурів із різними варіантами медикаментозної корекції (застосовуючи ловастатин, наноаквахелати, наночастинки ловастатину та комбінацію наноматеріалів) [11,12,13,14,15].

Мета дослідження

Враховуючи отримані позитивні результати біохімічних показників сполучної тканини та рентгенологічних даних під впливом саме наночастинок, метою дослідження було вивчення морфологічної динаміки кісткової тканини при створеній травми за аналогічного лікування.

Матеріали і методи дослідження

Досліди проводили на білих статевозрілих щурах масою 200-220 грам, яких утримували на стандартному раціоні віварію ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського». Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Дослідження були проведені на 224 щурах. Усі тварини перебували в однакових умовах і досліджувалися в один і той же час (для збереження сезонності і часу доби) для виключення випадкових впливів. Тваринам контрольної та експериментальної серії було створено кістковий дефект (розміром 2,0 мм в діаметрі) у прок-

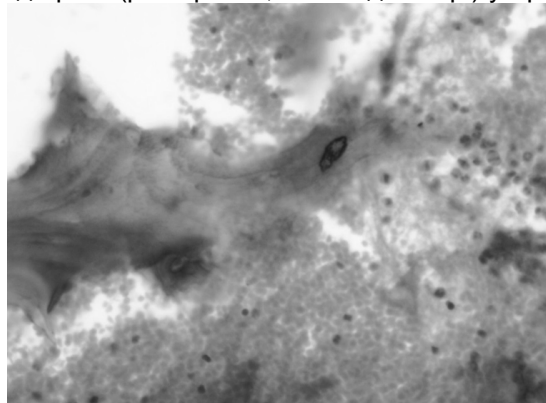


Рис. 1. Фрагмент кістки із модельованим її дефектом через 3 доби експерименту у контрольній тварини. Формування кров'яного згустку в ділянці дефекту. Забарвлення гематоксином та еозином. $\times 100$.

Гістологічні препарати контрольної групи через 7 діб експерименту в ділянці ушкодження характеризувалися проліферацією клітин в ділянці камбіального шару, яка поєднується із проліферацією ембріональних клітин фіброblastів (остеоblastів), формуванням грануляційної тканини, сформованої із великої кількості капілярів

симальному відділі великогомілкової кістки за допомогою стоматологічного бору.

Піддослідних щурів поділили на 6 груп:

I – з післятравматичним кістковим дефектом без корекції (контрольна група, $n=32$);

II – отримували ловастатин трансдермально 1 раз/добу протягом 28 днів ($n=96$):

– IIa – у дозі 0,1 мг/кг ($n=32$);

– IIб – у дозі 1,0 мг/кг ($n=32$);

– IIв – у дозі 5,0 мг/кг ($n=32$);

III – отримували наноаквахелати Ca, Fe, Cu, Co, Zn, Mg ($n=32$);

IV – отримували наночастинки в дозі 0,1 мг/кг (трансдермально в зоні кісткового дефекту) 1 раз/добу протягом 28 днів ($n=32$);

V – отримували поєднання наноаквахелатів та наночастинок ловастатину ($n=32$).

Наноаквахелати вводились перорально за допомогою зонду в дозі 1,0 мл одноразово щоденно протягом всього експерименту (1 мл суміші містив 0,02 мг кожного металу). Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом на третю, сьому, чотирнадцяту та двадцять восьму добу після створення експериментального кісткового дефекту. Дослідженню підлягали в/гомілкові кістки.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення гістологічних препаратів великогомілкової кістки щурів у контрольній групі після 3 діб з моменту нанесеного дефекту виявило некрози клітин та тканини в ділянці пошкодження, виражену вогнищеву запальну реакцію, місцеві крововиливи з кровоносних судин, що супроводжувалися активуванням коагуляційного каскаду і формуванням кров'яного згустку в кістковому фрагменті (рис. 1).

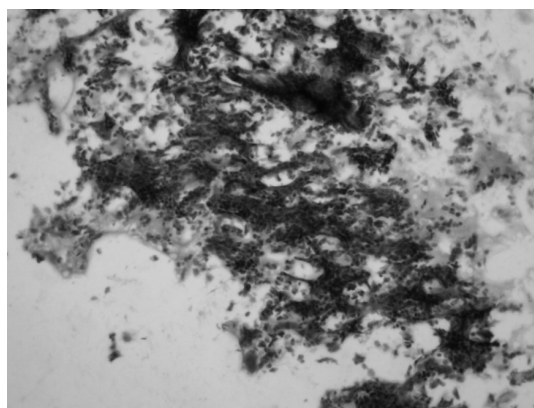


Рис. 2. Фрагмент кістки із модельованим її дефектом через 7 діб експерименту у контрольній тварини. Формування грануляційної тканини. Забарвлення гематоксином та еозином. $\times 100$.

та пухкої сполучної тканини (рис. 2). Мезенхімні клітини у його складі диференціюються у хондробласти.

Вже через два тижні після створеної травми у контролі відмітилось утворення первинної хрящової тканини, з перетворенням хондробlastів першого типу, посилення синтезу колагену, ви-

никнення колагенових волокон, внаслідок чого міжклітинна речовина набуває ознак оксифілії (рис. 3).

Після 28 днів експерименту контрольних тварин в міжклітинній речовині хряща знижується кількість протеогліканів, хондромукоїд заміщується альбумоїдом, зростає кількість колагенових волокон. Останні мають здатність нагромаджувати солі кальцію і вапнуватися. Усі ці зміни призводять до зменшення ступеня гідратації, втрати пружності хрящової тканини, збільшення її ламкості. Спостерігаються також вrostання у звапнований хрящ кровоносних судин і заміна хрящової тканини кістковою.

Корекція після травматичного кісткового дефекту ловастатином у різних дозах характеризувалася ремоделюванням кісткової тканини у вигляді посиленої проліферації клітин ендосту уже з 7 доби експерименту, посиленням капіляризації, розвитком грануляційної тканини, появою остеобластів в збережених кісткових трабекулах. До 14 доби в ендості навколо ділянок ушкоджень

з'являються остеобласти, а в збереженій прилеглої тканині проходить демінералізація кісткової тканини, що ймовірно свідчить про її резорбцію. Вже до 28 доби серед волокон візуалізуються сформовані кісткові балки, в збережених кісткових трабекулах гіперплазія клітин гемопоетичного ряду.

Вплив наночастинок ловастатино на відновлення кісткової тканини відмітився її ремоделюванням, що проявилось розвитком ендостальної хрящової тканини, зниженням осифікації волокон, помірним набряком міжклітинної речовини починаючи з 14 доби експерименту. Проте, при застосуванні наночастинок ловастатино на 28 добу експерименту все ще виявляється хрящова тканина. В ділянках резорбції навколо залишків звапненого базофільного хряща утворюється кісткова оксифільна енхондральна кістка, серед волокнистих структур також візуалізуються добре сформовані кісткові балки (рис. 4).

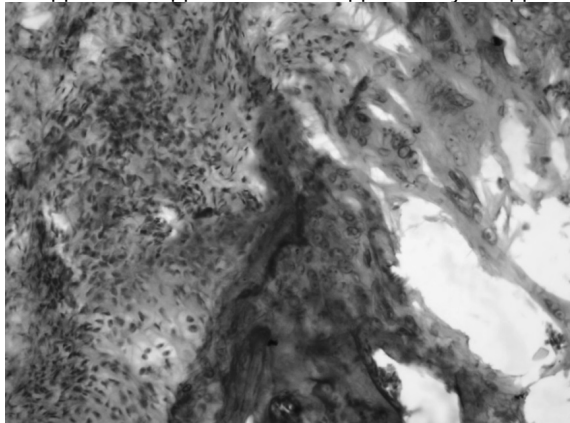


Рис. 3. Фрагмент кістки із модельованим її дефектом через 14 днів експерименту. Дозрівання хондроцитів, ендохондральна осифікація. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

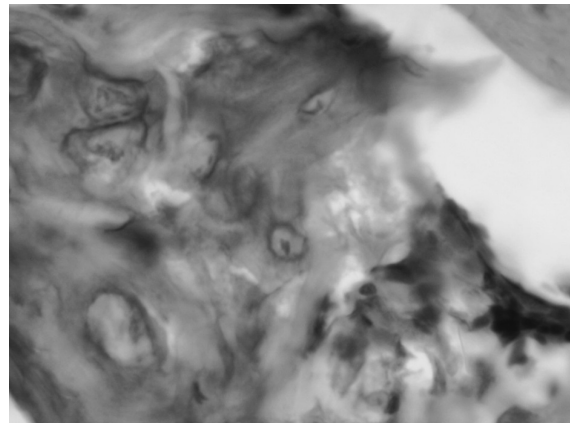


Рис. 4. Фрагмент кістки із модельованим її дефектом через 28 днів експерименту при впливі наноаквахілатів. Остеокласти, вогнищева резорбція тканини. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

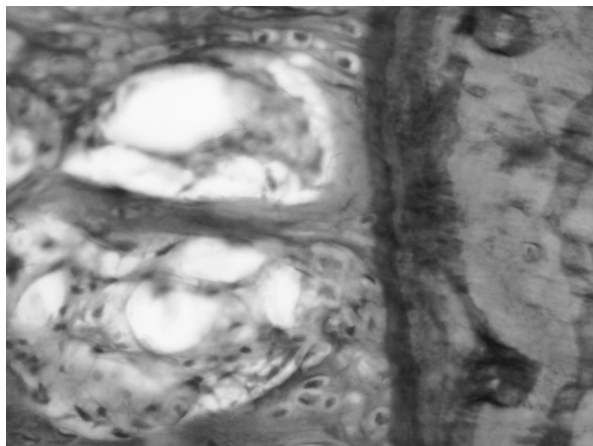


Рис. 5. Фрагмент кістки із модельованим її дефектом через 3 доби експерименту при впливі наноаквахілатів. Гіперплазія клітин гемопоетичного ряду, збережена осифікація волокон. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

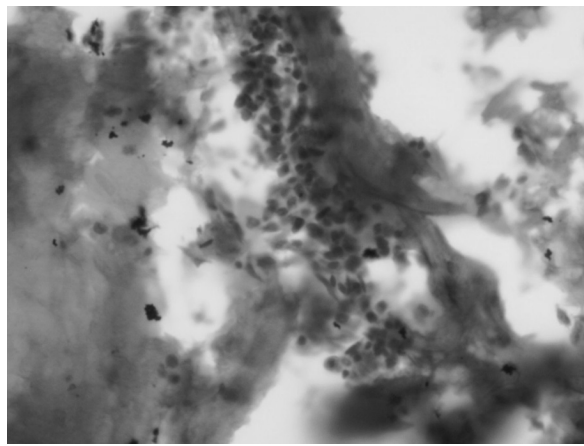


Рис. 6. Ділянка дефекту кісткової тканини через 3 доби експерименту при корекції наночастинками та наноаквахілатами. Дещо розширені резорбційні порожнини, поява мононуклеарів, посилений фагоцитоз. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

Ремоделювання кісткової тканини під дією наноаквахелатів проявляється уже з 7 доби експерименту формуванням в ділянці дефекту грануляційної тканини, посиленням ангіогенезу, трансформацією хондроцитів та збереженою мінералізацією волокон (рис. 5).

При використанні наноаквахелатів відмітили на 14-ту добу дозрівання грануляційної тканини та появу в ендості остеокластів і частковою демінералізацією кісткового матрикса, тоді як на 28 добу експерименту в кістковому регенераті зберігається хрящова тканина. В міжклітинній речовині навколо залишків звапненого базифільного хряща утворюється кісткова оксифільна енхондральна кістка, серед волокнистих структур також візуалізуються добре сформовані кісткові балки.

У щурів, що отримували комбінацію наноматеріалів, на 3-ю добу експерименту в ділянці створеного кісткового дефекту відмічали фрагменти ушкодженої кісткової тканини, некротизовані клітини, в тому числі гемопоезу, численні еритроцити. На поверхні ділянок ушкодження виявлено великі багатоядерні клітини – остеобласти. В проекції резорбції кісткової тканини утворені порожнини.

Дещо стоншувалась субхондральна губчаста кістка в ділянці дефекту, а в розширених резорбційних порожнинах містився волокнистий кістковий мозок з різною кількістю та щільністю мононуклеарних запальних інфільтратів, моноцитів та лімфоцитів що відображало певний ступінь активності інфільтративно-продуктивного запального процесу (рис. 6).

Після семи днів експерименту в тварин, лікованих сумішшю наноматеріалів, спостерігали формування кров'яного згустку та клітини гемопоезу, появою фрагментів без'ядерних структур.

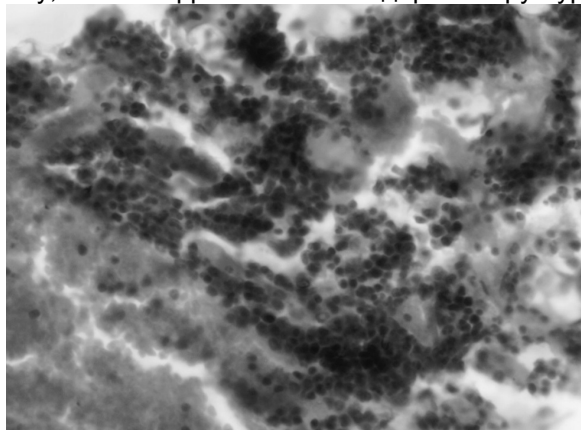


Рис. 7. Ділянка дефекту кісткової тканини через 7 днів експерименту при корекції наночастинками та наноаквахелатами великої кількості сформованих капілярів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200.

Макрофагальна реакція була помірною (рис. 7). Поряд із цим в ділянках спостерігалась проліферація клітин остеогенного шару, які локалізовані переважно до волокнистого шару. Посилення базифілії, що відмічалось на даному етапі, може свідчити про більш інтенсивний активний поділ клітин.

Варто відмітити, що спостерігалось формування значної кількості капілярів, поява фібробластів, утворення пухкої грануляційної тканини, яка була насиченою мезенхімальними клітинами. Хоча по краю дефекту були присутніми поодинокі остеобласти.

При корекції травматичного дефекту запропонованою комбінацією наноматеріалів вже на 14-ту добу експерименту відмічали наявність остеогенних клітин в міжтрабекулярних просторах та невелику кількість остеобластів, клітини гемопоезу. В ділянці дефекту відмічали наявність пухкої сполучної тканини та поодинокі судини (рис. 8).

В структурах трабекул спостерігалась трансформація хондробластів у хондроцити, які формували хондрогенні острівці, розташовані переважно хаотично. Міжклітинна речовина характеризувалась оксифілією, що спровоковано підсиленням синтезу колагенових волокон мезенхімальними клітинами (фібробластами). Підсилювався також синтез протеогліканів за рахунок дозрівання хондроцитів, які перетворювались з клітин першого типу в клітини другого типу, що проявилось зростанням базифілії міжклітинної речовини. Разом із цими клітинами виявлялися ділянки резорбції внаслідок посиленої активності остеокластів, формуючи невеличкі порожнини резорбції.

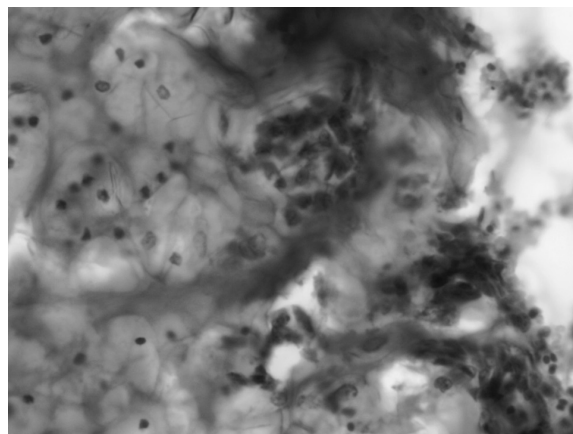


Рис. 8. Ділянка дефекту кісткової тканини через 14 днів експерименту при корекції наночастинками та наноаквахелатами. Формування хондрогенних острівців, порожнин резорбції. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200.

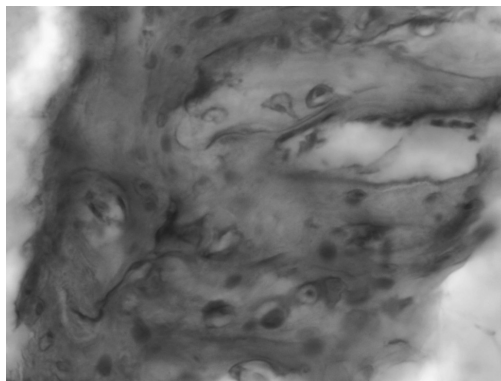


Рис. 9. Ділянка дефекту кісткової тканини через 28 днів експерименту при корекції наночастинками та наноаквахелатами. Формування трабекул, оточених остеобластами, збільшення їх товщини, зростання в епіфізарну частину капілярів. Забарвлення гематоксилином та еозиним. $\times 200$.

Вплив комбінації наночастинок та наноаквахелатів на відновлення кісткової тканини через 28 добу експерименту проявлявся різким зменшенням розвитку грануляцій та помірно макрофагальною реакцією. По периферії трабекул візуалізувалась помірна кількість остеобластів. Для внутрішньої поверхні порожнин характерним було виповнення шарами кісткової тканини, між якими відмічались остеобласти (остеогенні клітини), про що свідчать утворення ліній цементування. Однак, частина міжклітинної речовини з поодинокими хондроцитами залишалась без ознак кальцифікації. Значна кількість капілярних петель розташовувалась в трабекулах (рис. 9).

Висновки

Вплив запропонованої суміші наноматеріалів через 3 доби експерименту сприяв розвитку інфільтративно-продуктивного запального процесу, проліферації клітин остеогенного шару, формуванню пухкої грануляційної тканини через 7 днів, дозріванню хондроцитів, посиленню синтезу протеогліканів і відповідно до зростання базофілії міжклітинної речовини. Внаслідок посиленої активності остеобластів відмічали ділянками резорбцію кісткової тканини до 14 доби. Використання комбінації наноматеріалів супроводжувалось частковим формування кісткової мозолі, насиченої остеогенними клітинами до 28 доби.

Застосування запропонованої суміші наночастинок викликало оптимізацію остеорегераторних процесів у пошкоджених кістках щурів та відмічалось закриттям кісткового дефекту у відповідно-належні терміни.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи отримані позитивні результати застосування суміші наночастинок ловастатину та наноаквахелатів металів на перебіг остеорегенераторних процесів у щурів згідно отриманої гістологічної картини, перспективним є подальше комплексне вивчення впливу запропонованої комбінації наноматеріалів на рентгенологічному рівні та за показниками маркерів остеорегенерації і остеорезорбції.

Література

1. Balasundaram G. An overview of nano-polymers for orthopedic applications. Review / Balasundaram G., Webster T.J. – Macromol Biosci. – 2007. – V.10;7(5). – P. 635-642.
2. Chang Y.T. Effects of osteoporosis and nutrition supplements on structures and nanomechanical properties of bone tissue / Y.T. Chang, C.M. Chen, M.Y. Tu [et al.] // J Mech Behav Biomed Mater. – 2011. – V.4(7). – P. 1412-1420.
3. Jiang L. Enhancement of osteoinduction by continual simvastatin release from poly(lactic-co-glycolic acid)-hydroxyapatite-simvastatin nano-fibrous scaffold / L. Jiang, H. Sun, A. Yuan [et al.] // J Biomed Nanotechnol. – 2013. – V.9(11). – P. 1921-1928.
4. Zhao S. In vitro and in vivo evaluation of the osteogenic ability of implant surfaces with a local delivery of simvastatin / S. Zhao, F. Wen, F. He [et al.] // Int J Oral Maxillofac Implants. – 2014. – V.29(1). – P. 211-220.
5. Soares E.A. Metabolic and structural bone disturbances induced by hyperlipidic diet in mice treated with simvastatin / E.A. Soares, R.D. Novaes, W.R. Nakagaki [et al.] // Int J Exp Pathol. – 2015. – V.96(4). – P. 261-268.
6. Nair M. Applications of Titania Nanotubes in Bone Biology / M. Nair, E. Elizabeth // J Nanosci Nanotechnol. – 2015. – V.15(2). – P. 939-955.
7. No Y. J. Nanomaterials: the next step in injectable bone cements / Y.J. No, S.I. Roohani-Esfahani, H. Zreiqat // Nanomedicine (Lond). – 2014. – V.9(11). – P. 1745-1764.
8. Saiz E. Perspectives on the role of nanotechnology in bone tissue engineering / E. Saiz, E.A. Zimmermann, J.S. Lee [et al.] // Dent Mater. – 2013. – V.29(1). – P. 103-115.
9. Sousa D. N. Behavioural and cognitive effects of simvastatin dose used in stimulation of bone regeneration in rats / D.N. Sousa, W.M. Santana, V.M.Ferreira, W.R. Duarte // Acta Cir Bras. – 2014. – V.29(3). – P. 151-157.
10. Jiang J. The effects of improved metabolic risk factors on bone turnover markers after 12 weeks of simvastatin treatment with or without exercise / J. Jiang, L.J. Boyle, C.R. Mikus [et al.] // Metabolism. – 2014. – V.63(11). – P. 1398-1408.
11. Панасюк Я. В. Використання комбінації наноаквахелатів металів і наночастинок ловастатину для стимуляції репаративного остеогенезу в щурів / Я. В. Панасюк, К. С. Волков, М. М. Корда // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. 15, № 5(2). – С. 53-59.
12. Панасюк Я. В. Біохімічна характеристика посттравматичного репаративного остеогенезу при застосуванні наноаквахелатів металів. / Я. В. Панасюк, М. М. Корда. // Літопис травматології та ортопедії – 2015. – №1-2. – С. 19-21.
13. Панасюк Я. В. Вплив ловастатину на регенерацію кісткової тканини в щурів. / Я. В. Панасюк, М. М. Корда. // Медична хімія – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 36-40.
14. Панасюк Я. В. Вплив наночастинок ловастатину на остеорегенерацію при травматичному кістковому дефекті у щурів. / Я. В. Панасюк, М. М. Корда. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – Т. 20, № 1 (1). – С. 32-36.
15. Пат. № 108637 Україна, МПК (2016.01), А61К 33/00, А61Р 19/00, В82Y 5/00. Спосіб стимуляції регенерації кісткової тканини аквахелатами Ag, Cu, Zn, Mg, Ca. / Корда Михайло Михайлович, Павлишин Андрій Володимирович, Каплуненко Володимир Григорович, Панасюк Ярослав Вікторович; власник Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. – № u201600773; заявл. 01.02.2016; опублік. 25.07.2016, бюл. № 14. – 2 с.

Реферат

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ КОСТИ У КРЫС СО СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМОЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ НАНОЧАСТИЦАМИ

Панасюк Я. В.

Ключевые слова: остеорегенерация, остеорезорбция, костный дефект, наноаквахелаты, ловастатин, наночастицы.

В статье изложены результаты полученных гистологических исследований большеберцовой кости у крыс, которым создан травматический костный дефект в проксимальном отделе на фоне лечения ловастатином, наночастицами ловастатина, наноаквахелатами и их комбинацией. Отметили четкую тенденцию к содействию развития инфильтративно-продуктивного воспалительного процесса на начальных этапах остеорегенерации именно при применении смеси наноматериалов и формирование костной мозоли в соответствующие сроки у животных с предложенной комбинацией препаратов.

Summary

HISTOMORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF STRUCTURAL BONE COMPONENTS IN RATS WITH SKELETAL TRAUMA UNDER CORRECTION WITH NANOPARTICLES

Panasiuk Ya. V.

Key words: osteoregeneration, osteoresorption, bone defect, nanoaquachelates, lovastatin, nanoparticles.

The article presents the results obtained by histological study of tibial bone in rats that were subject to traumatic bone defect in the proximal part with following treatment with lovastatin, lovastatin nanoparticles, nanoaquachelates and their combination. A pronounced trend in promoting the development of productive infiltrative-inflammatory process in the early stages of osteoregeneration is observed under the combined application of nanomaterials. This approach promotes callus formation in the animals within the normal terms.

УДК 615.217.017: 611.664

Самура І.Б., Григор'єва Л.В., Романенко М.І.

ТОКОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ 8-ЗАМІЩЕНИХ 7-В-ГІДРОКСИ- γ -(2'-МЕТИЛФЕНІЛОКСИ) ПРОПІЛКСАНТИНУ

Запорізький державний медичний університет

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Серед найважливіших проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає проблема невиношування вагітності, що складає 10-25% від усіх вагітностей. З метою пошуку нових нетоксичних токолітичних лікарських засобів та вивчення певних механізмів їх дії, здійснили дослідження гострої токсичності та впливу 8-заміщених 7- β -гидрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропілксантину на скорочувальну функцію міометрію. Проведені дослідження виявили, що більшість досліджуваних сполук володіють токолітичною активністю, яка знаходилась в діапазоні від 10,2 до 41,6%. Найбільш перспективна сполука в даному ряду, 7- β -гидрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантин в дозі 59,8 мг/кг, зменшувала амплітуду і частоту скорочувань міометрію на 41,6 та 22,8% відповідно. Токोलітична активність 7- β -гидрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину перевищувала референс-препарати – гініпрал, еуфілін та інстенон в гострих умовах експерименту in vivo, що свідчить про наявність у цієї сполуки прямої спазмолітичної дії та значної терапевтичної ширини. 7- β -Гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантин, як нетоксична речовина з токолітичними властивостями, може стати джерелом для створення нового високоефективного токолітичного препарату для лікування невиношування вагітності.

Ключові слова: похідні ксантину, біометрій, інстенон, еуфілін, гініпрал.

Дана робота є фрагментом НДР ЗДМУ «Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості ксантинових ксенобіотиків», № держ. реєстрації 1Н15.00.02.01.

Вступ

Невиношування вагітності є не тільки медичною, але й важливою соціальною та демографічною проблемою, що зумовлено низьким рівнем народжуваності та відсутністю зниження частоти невиношування як в нашій країні, так і за кордоном [2,6,10,12]. Понад 30-40% випадків перинатальної патології та смертності пов'язані або зумовлені передчасними пологами. Актуальність невиношування вагітності зумовлена не лише медичними, але й соціальними факторами, оскільки призводить до зниження народжуваності та

впливає на фізичне й психічне здоров'я жінок, стан їх сімейного благополуччя, працездатність. Згідно з даними офіційної статистики, в Україні склалася серйозна демографічна ситуація (загальні національні коефіцієнти народжуваності і смертності у 2015 р. дорівнювали 10,72 та 14,46 відповідно). На теперішній час приділяється велика увага до вирішення актуальних питань діагностики, лікування та профілактики еклампсії. Еклампсія, провідна причина материнської захворюваності та перинатальної смертності, що ініціює як неналежну імунну відповідь на імплан-

тацію трофобласту, порушує імплантацію та плацентарну циркуляцію. Погіршення перфузії плаценти генерує супероксид-аніони, а також анти-ангіогенні фактори і цей ланцюг подій веде до порушення ендотеліальної функції, та материнської захворюваності, такої як гіпертензія, пошкодження нирок та протеїнурія [14]. Втрата нирками антикоагулянтних протеїнів та подальший гіперкоагулянтний стан, поряд з ендотеліальною дисфункцією, прискорює подальше прогресування хвороби до розвитку екламсії. У зв'язку з великою значністю цієї проблеми продовжується пошук ефективних і безпечних для матері та плода способів обґрунтованої профілактики та лікування різних форм цієї патології [1,4,8,10].

Одним із пріоритетних напрямків фармакологічного пошуку нових високоєфективних біологічно активних речовин для лікування захворювань різної етіології і патогенезу є розробка лікарських засобів метаболічної природи. Похідні пурину є природними метаболітами та приймають активну участь в регулюванні різноманітних фізіологічних процесів [5,10]. В ряді досліджень показано, що деякі похідні пурину, зокрема еуфілін, інстенон, проявляють токолітичну активність [2], інші, зокрема пентоксифілін, покращують ендотеліальну функцію [7,9,11,13] та зменшують продукцію багатьох запальних цитокінів, рівень яких збільшується при екламсії [6]. Терапевтичні ефекти метилксантинів, зокрема пентоксифіліну, пов'язані зі зменшенням пошкодження ішемія – реперфузії, посиленням вазодилатації та ендотеліальної функції, послабленням протеїнурії, пригніченням агрегації тромбоцитів та зниженням ризику передчасних пологів. Так, деякі метилксантини, зокрема пентоксифілін, попереджують розвиток екламсії та гальмують прогресування захворювання. Головна роль в релаксації міометрію, викликаній похідними ксантину, відіграють іони Ca^{2+} [2,3,8,13]. Слід також зазначити інгібування метилксантинами фосфодіестерази та накопичення в цьому зв'язку цАМФ та цГМФ, що призводить до гальмування скорочувальної активності гладкої мускулатури [2,5,10].

Вищеперераховані властивості похідних ксантину обумовили проведення подальших досліджень цих сполук.

Мета дослідження

Вивчити гостру токсичність, токолітичну активність та провести порівняльний аналіз специфічної фармакологічної дії вперше синтезованих на кафедрі біохімії Запорізького державного медичного університету професором Романенко М.І. (зав. кафедри професор Александрова К.В.) 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину на скорочувальну активність міометрію.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом досліджень були 5 сполучень в ряду 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину (сполуки №№ 1-5). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів, а чистота контролювалась методом тонкошарової хроматографії. Вивчення загальної дії і гострої токсичності досліджуваних сполук проведено на білих нелінійних щурах обох статей, вагою 180-240 г., по шість тварин у кожній групі. Досліджувані речовини у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твін-80, об'ємом не більше 1 мл, вводили одноразово внутрішньочеревно. Контрольній групі тварин аналогічним шляхом у відповідному об'ємі рідини вводили ізотонічний розчин натрію хлориду та Твін-80. Тварин утримували на стандартному кормовому раціоні. Спостереження проводили протягом 14-ти днів, звертали увагу на поведінкові реакції, нервово-м'язову збудливість, стан шкірного покриву, зміну маси тіла, характер виділень і тривалість життя [1]. LD_{50} обчислювали за методом Літчфілда і Уілксона з застосуванням критерію χ^2 .

Токолітичну активність досліджуваних 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину вивчали на білих статевозрілих щурах-самках лінії Вістар вагою 180-220 г. Рухову активність матки оцінювали за величиною амплітуди і частоти біопотенціалів міометрію. Досліджувані речовини у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твін-80, вводили в дозі 0,05 LD_{50} внутрішньочеревно. Дози препаратів порівняння (інстенон, еуфілін, гініпрал) розраховували так, щоб вони були адекватні терапевтичним дозам в перерахуванні на 1 кг маси тіла вагітної жінки. Усі досліджувані сполуки та препарати порівняння вводили внутрішньочеревно протягом 5 днів з 16-17 по 20-21 день вагітності.

Досліджували 9 груп по 7 тварин в кожній. Перші п'ять груп – вагітні щури, яким вводили досліджувані речовини, шоста група – вагітні щури, яким вводили інстенон в дозі 0,1 мл на тварину, сьома група – вагітні щури, яким вводили еуфілін в дозі 20 мг/кг, восьма група – вагітні щури, яким вводили гініпрал в дозі 2,5 мг/кг. Дев'ята група – контрольні вагітні щури, які отримували щоденні ін'єкції ізотонічного розчину хлориду натрію в дозі 0,1 мл на протязі 5 днів (з 16-17 по 20-21 день вагітності).

Реєстрацію біопотенціалів біометрію здійснювали за допомогою 4-канального електроенцефалографу ЕЕГП4-02 в гострих умовах експерименту *in vivo* згідно з методикою, розробленою В.В. Корховим і співавт. [4]. Електроди розташовували уніполярно, срібний електрод для реєстрації біопотенціалів вводили в ріг матки на 1,0-1,5 см латеральніше тіла матки. Індиферентний сталевий електрод вводили в лапку (під-

шкірно). Щурів наркотизували нембуталом (50 мг/кг внутрішньочеревно). Після уведення досліджуваних препаратів підраховували амплітуду (в мкВ) і частоту біопотенціалів дії на відрізок стрічки, пройдену за 20 сек. Швидкість руху стрічки була постійною і дорівнювала 7,5 мм/с.

При статистичній обробці даних в групах піддослідних тварин враховували фізіологічні коливання біопотенціалів міометрію у тварин контрольних груп.

При проведенні експериментальних досліджень щури знаходилися в стандартних умовах віварію у відповідності з положеннями і вимогами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) і «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Київ, 2001) [1].

Отримані результати обчислювали з використанням методів варіаційної статистики на персональному комп'ютері із застосуванням комп'ютерних програм «Microsoft Excel 2003», «STATISTICA for Windows 6.0». Розраховували середні значення показників та стандартну похибку середньої. Статистичну значущість внутрішньогрупових відмінностей розраховували за критерієм Стюдента [5].

Результати досліджень та їх обговорення

Первинну оцінку фармакологічної активності усіх синтезованих 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину проводили в альтернативній формі: враховували зміну поведінки, соматичну збудливість, деякі вегетативні реакції рухової активності, положення тіла, ходи, стану шкірного покриву та тривалість життя. Проведені дослідження показали, що ознаки токсичної дії виявлялися через 10-30 хвилин після введення токсичних доз досліджуваних речовин. Спостерігалась підвищена чутливість на зовнішній подразник (больовий, звуковий), настороженість, збережений рефлекс задирання голови при дотику до вусів. Зазначалося також незначне почастішання дихання, збліднення шкіри на відкритих ділянках (хвіст, вуха). Рогівка очей залишалася прозорою і вологою, зіниці звичайного діаметру, рогівковий рефлекс збережений. У деяких тварин хвіст був піднятий догори, що свідчило про порушення рефлексорної функції соматичних спинальних мотонейронів. Потім через 20-40 хвилин збудження змінювалося пригніченням. Тварини ставали малорухливими. Згодом розвивалася м'язова гіпотонія, і миші гинули від зупинки дихання та припинення серцевої діяльності. Досліджені сполуки №№ 4 і 5 мали дещо іншу характеристику центральної дії. Після їх введення рухова активність тварин знижувалася, температура тіла знижувалася в середньому на 1-2°C, колір шкіри на відкритих ділянках ставав синюшним, зменшувалися рогівкові рефлекс та швидкість реагування на зовнішні подразники. Це свідчило про наявність седативного

ефекту в спектрі фармакологічної дії цих речовин. Менш виражену заспокійливу дію виявляла сполука № 3. При її введенні спостерігалось зниження рухової активності, у деяких тварин була ослаблена реакція на звуковий та больовий подразник. Загибель наступала в різні періоди часу – від 15 хвилин до 48 годин після введення досліджуваних сполук. Однак, більша частина тварин загинула в перші 2-6 годин. Тварин, які загинули, препарували та проводили патоморфологічні дослідження, які не виявили у мишей достовірних змін маси серця, нирок і селезінки після одноразового введення досліджуваних речовин. Згідно з класифікацією К.К. Сидорова, всі досліджувані сполуки відносяться до малотоксичних та практично нетоксичних речовин (LD_{50} = 475,0-1195,0 мг/кг). Таке значення LD_{50} дозволяє віднести вказані сполуки при дослідженому шляху введення за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова до IV і V класів токсичності – практично нетоксичні речовини відповідно.

Результати комп'ютерного прогнозу видів фармакологічної активності за програмою PASS свідчать, що з високим ступенем ймовірності вперше синтезовані 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину (сполуки №№ 1-5) можуть проявляти токолітичні властивості, що стало підставою для проведення даних досліджень. Згідно результатів досліджень, наведених у таблиці, встановлено, що більшість 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину проявили токолітичну активність, яка знаходилась в інтервалі від 10,2 до 41,6%.

В першій серії експериментів після курсового уведення сполуки 1 в дозі 36,6 мг/кг амплітуда біопотенціалів міометрію знижувалась на 10-й хвилині на 23,7% при стабільній частоті скорочувань. Через 30 хвилин амплітуда була мінімальною, що супроводжувалось зниженням показників частоти. Відновлювання показників частоти біопотенціалів наставало на 60-й хвилині, а амплітуди – на 80-90 хвилині від моменту останньої ін'єкції сполуки.

В другій серії експериментів зниження амплітуди скорочувань спостерігали вже на 5-й хвилині після останньої ін'єкції сполуки № 2 при стабільній частоті скорочувань. Статистично вірогідні зміни амплітуди реєстрували на 10-й хвилині після початку спостереження. Дія сполуки продовжувалась на протязі 30 хвилин і виявлялась тільки в зниженні амплітуди при стабільній частоті скорочувань міометрію.

В серії експериментів виявлено, що сполука № 5, що містить у положенні 8 аміногрупу в дозі 59,8 мг/кг, проявляє значну токолітичну активність. Аналіз динаміки депресії величини амплітуди показав, що вже на 5-й хвилині після ін'єкції амплітуда біопотенціалів міометрію знижувалась на 8,5%. Максимальна депресія – на 41,6% зареєстрована на 30-й хвилині після уведення ($p < 0,001$). Частота скорочувань знижувалась в

середньому на 22,8% ($p < 0,01$). Необхідно відзначити, що за токолітичної активності сполука № 5 перевершувала препарат порівняння β_2 -адреноміметик гініпрал на 12,8% ($p < 0,05$) і була

порівнювана з іншими похідними ксантину – еуфіліном та інстеноном.

Таблиця
Вплив 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину на скорочувальну активність міометрію

№№ сполук, доза	Біопотенціали матки	Час реєстрації з моменту останнього введення препарату, хвилини				
		5	10	30	60	90
1 36,6 мг/кг	I	97,2 \pm 3,1	78,5 \pm 2,3**	75,4 \pm 3,5**	89,6 \pm 5,2*	98,3 \pm 3,5
	II	97,2 \pm 4,5	96,0 \pm 2,5	79,8 \pm 4,2*	93,0 \pm 3,3	99,6 \pm 4,7
2 29,5 мг/кг	I	93,2 \pm 2,5	84,3 \pm 4,1*	78,5 \pm 2,3*	95,7 \pm 3,4	101,5 \pm 4,8
	II	98,2 \pm 3,1	101,2 \pm 5,1	102,8 \pm 5,3	98,9 \pm 5,4	101,7 \pm 5,2
3 23,8 мг/кг	I	90,2 \pm 2,1	78,7 \pm 3,8*	60,8 \pm 4,2***	78,1 \pm 2,3**	97,3 \pm 2,7
	II	95,5 \pm 4,2	92,5 \pm 4,1	78,8 \pm 5,0**	80,4 \pm 5,8*	96,3 \pm 5,8
4 42,3 мг/кг	I	92,1 \pm 2,7	70,2 \pm 5,4**	62,4 \pm 2,5***	82,4 \pm 4,0**	96,5 \pm 4,9
	II	95,2 \pm 5,1	91,4 \pm 6,1	70,2 \pm 4,3**	80,5 \pm 5,7*	98,2 \pm 4,0
5 59,8 мг/кг	I	91,5 \pm 2,4	64,1 \pm 5,2**	58,4 \pm 3,4***	80,2 \pm 3,7*	98,2 \pm 5,1
	II	94,2 \pm 3,2	92,2 \pm 2,7	78,2 \pm 3,9*	84,2 \pm 5,1*	97,2 \pm 2,9
Інстенон 0,1 мл	I	92,2 \pm 4,0	78,5 \pm 4,2*	67,2 \pm 3,9***	98,4 \pm 3,8	100,4 \pm 3,6
	II	96,7 \pm 4,0	94,2 \pm 5,1	75,2 \pm 3,0***	90,3 \pm 4,2	101,2 \pm 5,4
Еуфілін 20 мг/кг	I	90,2 \pm 4,2	68,4 \pm 5,4**	64,8 \pm 4,4***	78,3 \pm 5,8*	95,2 \pm 3,0
	II	97,5 \pm 5,2	102,4 \pm 6,2	85,6 \pm 1,7**	92,4 \pm 5,7	103,2 \pm 4,5
Гініпрал 2,5 мкг/кг	I	93,2 \pm 4,6	75,8 \pm 5,0**	70,2 \pm 5,2***	86,5 \pm 6,1*	98,5 \pm 6,5
	II	92,6 \pm 2,8	73,6 \pm 4,7**	70,5 \pm 6,2***	85,6 \pm 4,5*	98,3 \pm 4,2
Контроль	I	98,3 \pm 4,1	99,5 \pm 1,8	99,1 \pm 3,4	97,4 \pm 2,8	100,3 \pm 4,5
	II	99,7 \pm 4,4	99,7 \pm 2,4	100,5 \pm 2,9	99,5 \pm 5,2	98,5 \pm 2,0

Примітка: I – амплітуда, II – частота біопотенціалів міометрію.

Вихідний рівень 100%. Розрізнення статистично вірогідні при * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

В III і IV серіях експериментів помірну токолітичну активність проявили 8-заміщені 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину – сполуки №№ 3 і 4. Амплітуда біопотенціалів міометрію на фоні їх дії зменшувалась на 37,6 і 39,6% відповідно. Частота скорочувань зменшувалась після введення сполуки 3 на 29,8%, сполуки 4 – на 21,2%.

Після курсового введення інстенону депресія амплітуди і частоти біопотенціалів міометрію спостерігалась на 5-й хвилині після останньої ін'єкції і досягала максимуму на 30-й хвилині. Амплітуда біопотенціалів в цьому періоді спостережень знизилась на 33,8%, а частота – на 24,8% порівняно з вихідним рівнем.

Токоліз еуфіліном призводив до зниження амплітуди біопотенціалів на 5-й хвилині при стабільній частоті. Через 30 хвилин реєстрували максимальне зниження показників амплітуди і частоти – на 35,2% і 14,4% відповідно.

Після введення гініпралу спостерігали зниження амплітуди і частоти біопотенціалів міометрію на 5-й хвилині дослідження. Через 30 хвилин показники амплітуди і частоти були мінімальними. Відновлення амплітуди і частоти біопотенціалів міометрію до вихідного рівня наставало на 80-90-й хвилині після останньої ін'єкції.

Аналізуючи механізм дії досліджуваних сполук, необхідно відзначити участь декількох механізмів в реалізації їх ефектів. Поперед усе, блокада фосфодіестерази, накопичення цАМФ і зниження внаслідок цього концентрації повільного Ca^{2+} в міоцитах матки (цАМФ-залежний ефект), що притаманне для класу метилксантинів. Крім того, антиаритмічна активність деяких

8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) на моделях хлоридкальцієвих і аконітинових аритмій свідчить про інгібування $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обміну (цАМФ-незалежний ефект).

Обговорюючи механізм дії метилксантинів, неможливо не згадати, що лікарські засоби цієї групи являються на теперішній час єдиним класом сполук, що чинять антагоністичну дію на пуринові рецептори. Встановлено, що в більшості випадків скорочувальний ефект пуринів (АТФ, аденозину та ін.) має простагландинопосереднюваний механізм, а деякі похідні ксантину інгібують біосинтез простагландинів [3, 11].

Таким чином, результати дослідження свідчать про наявність у досліджуваних 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину специфічної токолітичної активності.

Висновки

1. Похідне пурину 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину, що містить у восьмому положенні аміногрупу (сполука № 5), при внутрішньочеревному введенні у дозі 59,8 мг/кг пригнічувало скорочувальну активність матки, що проявлялося зниженням амплітуди та частоти біопотенціалів міометрію на 41,6% ($p < 0,001$) та 22,8% ($p < 0,01$) відповідно.

2. Токолітична активність 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантину перевищувала референс-препарати гініпрал, еуфілін та інстенон в гострих умовах експерименту *in vivo*, що свідчить про наявність у цієї сполуки прямої спазмолітичної дії та значної терапевтичної ширини.

3. Механізм токолітичної дії 7- β -гідрокси- γ -(2'-

метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантину обумовлений прямою спазмолітичною дією внаслідок блокади специфічної фосфодіестерази IV, блокуванням кальцієвого току та зменшенням вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} .

Перспективи подальших досліджень

7-β-Гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантин, як нетоксична речовина з токолітичними властивостями, може стати джерелом для створення нового високоєфективного нетоксичного токолітичного препарату для лікування невиношування вагітності.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001. – 528 с.
2. Жук С.И. Регуляция родовой деятельности и профилактика ее нарушений / С.И. Жук // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 4 (14). – С. 58-70.
3. Зиганшин А.У. Фармакологическая характеристика P2-рецепторов в матке человека / А.У. Зиганшин, А.П. Зайцев, А.Ф. Шамсутдинов // Бюл. эксперим. биол. – 2002. – № 3 (133). – С. 298-300.
4. Корхов В.В. Влияние инстенон на сократительную деятельность матки в эксперименте / В.В. Корхов, Е.В. Менгал, Е.А. Лесик, М.А. Петросян // Эксперим. и клин. фармакол. – 2000. – № 4 (63). – С. 32-34.
5. Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: «Морион», 2002. – 640 с.

Реферат

ТОКОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 8-ЗАМЕЩЕННЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-(2'-МЕТИЛФЕНИЛОКСИ) ПРОПИЛКСАНТИНА

Самура И.Б., Григорьева Л.В., Романенко Н.И.

Ключевые слова: метилксантин, миомерий, инстенон, зуфиллин, гинипрал.

Проблема невынашивания беременности остается чрезвычайно актуальной в современной акушерско-гинекологической практике, составляя 10-25% от всех желанных беременностей. С целью поиска новых нетоксичных токолитических лекарственных средств и изучения некоторых механизмов их действия, провели исследование острой токсичности и влияния 8-замещенных 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантина на сократительную функцию миомерия. Исследования показали, что большинство изучаемых соединений проявляют токолитическую активность, которая находилась в диапазоне от 10,2 до 41,6%. Наиболее перспективное соединение в данном ряду, 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантин в дозе 59,8 мг/кг, уменьшало амплитуду и частоту сокращений миомерия на 41,6 и 22,8% соответственно. Токोलитическая активность 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантина превышала референс-препараты – гинипрал, зуфиллин и инстенон в условиях острого эксперимента *in vivo*, что указывает на наличие у данного соединения прямого спазмолитического действия и значительной терапевтической широты. 7-β-Гидрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантин, как нетоксичное соединение с токолитическими свойствами, может стать источником для создания нового высокоэффективного нетоксичного препарата для лечения невынашивания беременности.

Summary

TOCOLYTIC ACTIVITY OF 8-SUBSTITUTED 7-β-HYDROXY-γ-(2'-METHYLPHENYLOXY) PROPYLXANTHINES

Samura I.B., Grigorieva L.V., Romanenko N.I.

Key words: methylxanthines, myometrium, aminophylline, gynipral.

Noncarrying of pregnancy is still extremely urgent challenge in modern obstetric and gynaecologic practice, making up 10-25% of all cases of desired pregnancies. The research was carried out find out new non-toxic tocolytic agents among 8-substituted 7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy) propylxanthines, to study the mechanism of their action, and to investigate their acute possible toxicity, influence on the contractile activity of myometrium in experiments *in vivo*. Our results have shown that the compounds under the study demonstrate tocolytic activity that ranges from 10,2 to 41,6%. The most perspective compound in this series, 7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy) propyl-8-aminoxanthine in a dose of 59,8 mg/kg, results in a decrease in both amplitude and frequency of contractile activity of the rats by 41,6 and 22,8% respectively. Tocolytic activity of 7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy) propyl-8-aminoxanthine has exceeded the reference drugs aminophylline, gynipral and instenon under *in vivo* condition of acute experiment that suggests the studied

6. Теміцька І.І. Невиношування вагітності у різні терміни як результат впливу супутньої екстрагенітальної патології / І.І. Теміцька, А.В. Семеняк // Медичний форум. – 2016. – № 7 (07). – С.187-190.
7. Acharya S. The use of a combination of Pentoxifylline and Tocolpherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies a report of 20 cases / S. Acharya, E. Yasmin, A.H. Balen // Human Fertility. – 2009. – № 4 (12). – P. 198-203.
8. Azimi A. Hypothesis: Pentoxifylline explores new horizon in the treatment of preeclampsia / A. Azimi, S.M. Ziaee, P. Farhadi, M.M. Sagheb // Medical hypotheses. – 2015. – № 4 (85). – P. 468-474.
9. Borea P.A. The A₃ adenosine receptors: history and perspectives / P.A. Borea, K. Varani, F. Vincenzi, P.G. Baradeli [et al.] // Pharmacological reviews. – 2015. – № 1 (67). – P. 74-102.
10. Katzung Bertram G. Basic and Clinical Pharmacology. Textbook / Bertram G. Katzung, Susan M. Masters, Anthony J. Trevor. – [13ed.]. – San-Francisco, California, The McGraw-Hill Companies, 2015. – 1245 p.
11. Lédée-Bataille N. Combined treatment by pentoxifylline and tocolpherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme / N. Lédée-Bataille, F. Olivennes [et al.] // Human Reproduction. – 2002. – № 5 (17). – P. 1249-1253.
12. Letur-Könirsch H. Successful pregnancies after combined Pentoxifylline-Tocolpherol treatment in women with premature ovarian failure who are resistant to hormone replacement therapy / H. Letur-Könirsch, S. Delanian // Fertility and Sterility. – 2003. – № 2 (79). – P. 439-441.
13. Mohammadi A. Adenosine deaminase G22A polymorphism and recurrent spontaneous abortions / A. Mohammadi, M. Bonyadi, M. Khalajkondori, S. Taghavi // Iranian Journ. Reproductive Medicine. – 2015. – № 4. – P. 64-64.
14. Teh W.T. The Impact of Uterine Radiation on Subsequent Fertility and Pregnancy Outcomes / W.T. Teh, S. Stern, S. Chander, M. Hickey // Biomed. Res. Int. – 2014. – № 8. – P. 482-490.

compound has direct spasmolytic action and significant therapeutic spectrum. 7- β -Hydroxy- γ -(2'-methylphenyloxy) propyl-8-aminoxanthine as a nearly non-toxic compound with tocolytic properties can be a perspective compound for the synthesis of new effective medicines for prevention and treatment of threat of premature birth.

УДК 616.831 - 001:575.1

Стародубська О. О.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КАРБАЦЕТАМУ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Чисельні дослідження свідчать про розвиток когнітивних порушень при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) не тільки в гострому періоді, але й на протязі років після ушкодження. Ушкодження вищих функцій мозку спостерігається у третини пацієнтів з легкою ЧМТ, а у постраждалих з середньо важкою та важкою травмою розвиваються більш стійкі й виражені порушення. Карбацетам – це новий модулятор ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідне β -карболіну, ефективність якого інтенсивно досліджується при ЧМТ. Мета роботи – визначення ефективності використання карбацетама з метою відновлення когнітивних функцій при експериментальній ЧМТ. Дослідження проведено на 160 білих безпородних щурах-самцях; моделювання ЧМТ відтворювали за методикою В.М. Єльського, С.В. Зябліцева (2005). Контрольну групу склали 16 хибнотравмованих тварин, дослідні групи з ЧМТ містили по 48 тварин: 1-а група – з введенням карбацетама (5 мг/кг маси), 2-а група – з введенням актовегіну (16 мг/кг маси), група порівняння – з введенням 1 мл фізіологічного розчину внутрішньочеревно протягом 10 діб після травми. Когнітивні розлади досліджені за методиками: відкрите поле, нірковий рефлекс, восьмирукавий лабіринт через 7 та 30 діб після травми. Внаслідок ЧМТ відбувається суттєве пригнічення когнітивних функцій, про що свідчили показники тестів всіх дослідних груп як через 7, так і через 30 діб після травми. Відновлення показників відбувалося під дією препаратів: карбацетам ефективно відновлював показники орієнтовно-рухової активності до контрольного рівня через 30 діб після травми. Також спостерігалось відновлення навчально-дослідної активності, емоційності, тривожності та пам'яті за показниками тестів з норковим рефлексом та восьмирукавим лабіринтом. Ефективність дії карбацетама у кількісному вираженні була більша за таку актовегіну. Результати вивчення ефективності карбацетама при експериментальній ЧМТ показали відновлення протягом 30 діб показників орієнтовно-рухової активності, навчально-дослідної діяльності та пам'яті, що за ефективністю не поступається актовегіну.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, когнітивні порушення, карбацетам

Черепно-мозковий травматизм поширюється в різних країнах світу, при цьому завдяки сучасним досягненням медицини та впровадженню більш вдосконалених методів лікування кількість летальних випадків зменшується, але постають проблеми з розвитком ускладнень травми [2, 6, 8]. В Україні щорічно до 200 000 пацієнтів з ЧМТ потрапляють в лікарні, у 45 % з них відбувається втрата працездатності [7, 8]. Чисельні дослідження свідчать про розвиток когнітивних порушень при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) не тільки в гострому періоді, але й на протязі років після ушкодження [10, 12]. Вираженість когнітивних порушень залежить від тяжкості травми, її комбінації з травмами інших органів, розвитку ускладнень, а також віку постраждалих та попереднього стану (наявності супутньої патології) [6, 11]. В гострому періоді травми можуть розвиватися такі порушення як непритомність та посттравматична амнезія, в подальшому у постраждалих спостерігаються порушення сну, збудження, афективна лабільність [3]. За даними A.R. Rabinowitz та H.S. Levin (2014) ушкодження когнітивних функцій спостерігається у третини пацієнтів з легкою ЧМТ, а у постраждалих з середньо-важкою та важкою травмою розвиваються більш стійкі та виражені порушення [11]. В.В. Захаров та Е.А. Дроздова (2013) стверджують, що порушення вищих мозкових функцій навіть при легкій та середньо-важкій травмі мозку розвивається у 100 % випадків, при цьому саме порушення когнітивних функцій в більшості випадків обумовлюють інвалідизацію пацієнтів з ЧМТ [2]. Як правило страждають такі когнітивні функції, як пам'ять, увага, процеси міркування, контролю та прийняття рішень [11].

Залишаються актуальними питання вибору ефективних медикаментозних засобів лікування ЧМТ, в тому числі і з метою попередження когнітивних порушень і проведення ефективної реабілітації пацієнтів з травмою мозку та пошук інформативних критеріїв ефективності фармакологічних засобів [6, 12]. Карбацетам відноситься до ендогенних модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідних β -карболіну, ефективність похідних ГАМК інтенсивно досліджується при ЧМТ [4, 5, 9]. Ефективність застосування карбацетама з ме-

єнтів з легкою ЧМТ, а у постраждалих з середньо-важкою та важкою травмою розвиваються більш стійкі та виражені порушення [11]. В.В. Захаров та Е.А. Дроздова (2013) стверджують, що порушення вищих мозкових функцій навіть при легкій та середньо-важкій травмі мозку розвивається у 100 % випадків, при цьому саме порушення когнітивних функцій в більшості випадків обумовлюють інвалідизацію пацієнтів з ЧМТ [2]. Як правило страждають такі когнітивні функції, як пам'ять, увага, процеси міркування, контролю та прийняття рішень [11].

тою зниження оксидативного стресу та ендогенної інтоксикації при політравмі показано в роботах Д.В. Козак [4, 5].

Мета роботи: визначення ефективності використання карбацетаму з метою відновлення когнітивних порушень при експериментальній ЧМТ.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено на 160 білих безпородних щурах-самцях віком від шести до семи місяців, вагою 170-210 г, при вільному доступі до їжі та води. Моделювання ЧМТ відтворювали за методикою В.М. Єльського, С.В. Зяблицева (2005) [1]. Експерименти на тваринах проводили з дотриманням Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.), загальних норм та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких й інших наукових цілей, Першого Національного Конгресу з біотики та законодавства України. Контрольну групу склали 16 хібнооперованих тварин, дослідні групи з ЧМТ були розподілені наступним чином: 1-а група (48 тварин) – з введенням карбацетаму в дозі 5 мг/кг протягом 10 діб після травми, 2-а група (48 тварин) – з введенням актовегіну в дозі 16 мг/кг протягом 10 діб після травми, група порівняння (48 тварин) – з введенням 1 мл фізіологічного розчину, внутрішньочеревно. Дослідження когнітивних розладів проводили через 7 та 30 діб після ЧМТ за наступними методиками: 1) відкрите поле – визначення кількості пересічених квадратів та оглянутих отворів (орієнтовна та рухова актив-

ність, ОРА); 2) нірковий рефлекс (НР) – визначення часу, за який тварина переходить до темної камери; 3) восьмирукавий лабіринт (ВЛ) – вимірювання кількості заходів до рукавів з годівницями без повторів. При аналізі ОРА, НР та ВЛ у тварин контрольної групи протягом 30 діб вірогідних відмінностей між показниками пересічених квадратів, кількості оглянутих отворів, часу переходу до темної камери та кількості вдалив заходів до рукавів виявлено не було ($p > 0,05$). Тобто, сам процес вимірювання не впливав на когнітивні функції тварин контрольної групи. У тварин контрольної групи показники тестів були такими: кількість пересічених квадратів – $13,98 \pm 2,01$ од., кількість оглянутих отворів – $10,87 \pm 1,49$ од., НР – $53,76 \pm 8,42$ секунд, кількість вдалив заходів до рукавів – $6,9 \pm 0,73$ од. Статистичні розрахунки здійснили в середовищі прикладних програм Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).

Результати й обговорення

Дослідження когнітивних функцій проводили через 7 та 30 діб після ЧМТ. За тиждень вже закінчується гострий період травматичного ушкодження, починається відновлення функцій ушкоджених нейронів головним чином завдяки пластичності нервової системи та перебудові зв'язків між нейронами [1, 6]. Комплексне дослідження поведінкових, нейромоторних та когнітивних функцій тварин при моделюванні травми дозволяє визначити закономірності ураження та динаміку процесу в посттравматичному періоді (табл. 1).

Таблиця 1.

Показники орієнтовно-рухової активності, ніркового рефлексу та тесту з восьмирукавим лабіринтом ($M \pm m$)

Показник	Група	7 доба	30 доба
Кількість пересічених квадратів, од.	контрольна	$13,98 \pm 2,01$	
	1-а	$7,35 \pm 0,66^1$	$10,40 \pm 0,92^{2,3}$
	2-а	$6,72 \pm 0,71^1$	$9,42 \pm 0,89^{1,2,3}$
	порівняння	$5,41 \pm 1,86^1$	$6,78 \pm 1,42^1$
Кількість оглянутих отворів, од.	контрольна	$10,87 \pm 1,49$	
	1-а	$6,27 \pm 0,56^{1,3}$	$8,78 \pm 0,84^{2,3}$
	2-а	$3,98 \pm 0,31^{1,4}$	$6,73 \pm 0,57^{1,2,4}$
	порівняння	$3,56 \pm 0,71^1$	$5,24 \pm 0,83^1$
Нірковий рефлекс, с.	контрольна	$53,8 \pm 8,4$	
	1-а	$114,2 \pm 10,6^1$	$61,6 \pm 3,5^{2,3}$
	2-а	$121,3 \pm 10,5^1$	$58,8 \pm 5,8^{2,3}$
	порівняння	$136,5 \pm 12,8^1$	$91,3 \pm 12,7^{1,2}$
Кількість вдалив заходів до рукавів, од.	контрольна	$6,91 \pm 0,73$	
	1-а	$4,80 \pm 0,51^1$	$7,29 \pm 0,68^{2,3}$
	2-а	$4,52 \pm 0,52^1$	$6,71 \pm 0,71^{2,3}$
	порівняння	$3,49 \pm 0,53^1$	$4,32 \pm 0,74^1$

Примітки: ¹ – $p < 0,05$ при порівнянні з контролем;

² – $p < 0,05$ при порівнянні показників 7-ї та 30-ї доби;

³ – $p < 0,05$ при порівнянні показників 1-ї та 2- груп з групою порівняння;

⁴ – $p < 0,05$ при порівнянні показників 1-ї та 2- груп між собою.

Через 7 діб було відмічено суттєве пригнічення когнітивних функцій у тварин всіх експериментальних груп. Спостерігалось вірогідне зменшення ОРА в порівнянні з показниками контрольної групи. Найнижчі показники відмічено у тварин на тлі введення фізіологічного розчину – кількість пересічених квадратів у групі порівнян-

ня склала всього 38,7 %, а кількість оглянутих отворів – 32,8 % від контрольної групи ($p < 0,05$ в обох випадках). Більш високі показники були відмічені у тварин з введенням карбацетаму (відповідно, 52,6 % та 57,7 %) та актовегіну (відповідно, 48,1 % та 36,6 %; $p < 0,05$ для всіх наведених різниць).

Вірогідна різниця була відмічена між кількістю оглянутих через 7 діб тваринами 1-ї дослідної групи в порівнянні з показниками тварин 2-ї дослідної групи та групи порівняння. Тобто, на тлі введення карбацетаму відбувалося більш швидке відновлення рухової активності, про що свідчила більша кількість оглянутих отворів в порівнянні з 2-ю дослідною групою (у 1,6 рази) та групою порівняння (у 1,8 рази; $p < 0,05$ у обох випадках).

При дослідженні НР через 7 діб було визначено подовження часу переходу до темної камери більш ніж в два рази: для 1-ї дослідної групи термін збільшився у 2,1 рази, для 2-ї дослідної групи – у 2,3 рази, а для групи порівняння – у 2,5 рази до показників контрольної групи ($p < 0,05$ для всіх порівнянь). Вірогідних відмінностей між експериментальними групами встановлено не було. Збільшення часу переходу тварин до темної камери свідчило про подовження тормозних процесів після ЧМТ, оскільки у звичайних умовах тварини надають перевагу затемненим місцям і швидко переходять зі світлої до темної камери. Отже, лікування обома препаратами на даний показник через 7 діб після ЧМТ суттєво не впливало.

Визначення тесту ВЛ через 7 діб показало суттєве зменшення вдалих заходів до рукавів, що спостерігалось у тварин всіх експериментальних груп. Так, для 1-ї дослідної групи показник знизився до 69,5 %, для 2-ї дослідної групи – до 65,4 %, а для групи порівняння – до 50,5 % від контрольних показників ($p < 0,05$ для всіх порівнянь). Відмінностей між дослідними групами виявлено не було. Отже, як і для НР, при оцінці через 7 діб результатів тесту з ВЛ, впливу обох препаратів не виявлено.

Таким чином, через 7 діб після травми було відмічено суттєве пригнічення когнітивних функцій, що проявлялося зниженням всіх досліджуваних показників. На тлі введення карбацетаму були відмічені вірогідно вищі показники ОРА (за кількістю оглянутих отворів) в порівнянні з тваринами, які отримували актовегін або фізіологічний розчин.

Через 30 діб після травми визначення ОРА показало зміни в поведінці тварин, що проявлялося збільшенням показників в порівнянні з попереднім строком спостереження. Так, кількість пересічених квадратів у тварин 1-ї дослідної групи збільшилася у 1,4 рази в порівнянні з показниками 7-ї доби ($p < 0,05$), але залишалася нижче від показників контрольної групи (склало 74,4 %), що, однак, було статистично не значущим ($p > 0,05$). У тварин 2-ї дослідної групи даний тест також показав збільшення показника у 1,4 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з 7-ю добою. При цьому показник склав 67,4 % від контрольної групи, що було статистично значущим ($p < 0,05$). У тварин групи порівняння показник збільшився у 1,3 рази, що не було статистично значущим ($p > 0,05$). При цьому були відмічені значущі відмінності між 1-ю та 2-ю дослідною групою і гру-

пою порівняння: показники були вище у 1,5 та 1,4 рази, відповідно ($p < 0,05$ для обох порівнянь). Суттєвої різниці між 1-ю та 2-ю групами виявлено не було.

Кількість оглянутих отворів через 30 діб після ЧМТ також суттєво зростала: у тварин 1-ї дослідної групи – у 1,4 рази, у тварин 2-ї дослідної групи – у 1,7 рази в порівнянні з 7-ю добою ($p < 0,05$ для обох груп). Виявлена значима різниця між показниками 1-ї та 2-ї груп – у 1-й групі він був у 1,3 рази вище ($p < 0,05$). Кількість оглянутих отворів тваринами групи порівняння зростала не значуще та на 30 добу була суттєво нижче, ніж у 1-ї та 2-ї дослідних групах (відповідно, у 1,7 та 1,3 рази; $p < 0,05$ у обох групах).

Отже введення препаратів актовегіну та карбацетаму свідчило на користь більшої швидкості відновлення ОРА за 30 діб при використанні карбацетаму.

Дослідження НР через 30 діб показало зменшення латентного часу переходу тварин до темної камери. У тварин 1-ї дослідної групи показник знизився у 1,9 рази та майже повертався до контрольного значення. Тварини 2-ї дослідної групи також зменшили час переходу (у 2,1 рази). При цьому вірогідних відмінностей між показниками 1-ї та 2-ї групи виявлено не було. У тварин групи порівняння також було відмічено позитивну динаміку, але вона суттєво відставала від динаміки 1-ої та 2-ої дослідних груп.

Кількість вдалих заходів до рукавів через 30 діб після травми збільшувалась у всіх травмованих тварин. У тварин 1-ї та 2-ї дослідних груп показник відновлювався до контрольних значень. Тварини групи порівняння також збільшили кількість вдалих заходів до рукавів (у 1,2 рази; $p < 0,05$), але різниця не досягла суттєвого значення і була значно нижче контрольного рівня.

Таким чином, проведене дослідження показало, що внаслідок ЧМТ відбувається стійке та виражене пригнічення когнітивних функцій. Через 7 діб після травми у тварин всіх дослідних груп було виявлено значне зниження показників ОРА, НР та ВЛ, яке мало тенденцію до відновлення, але через 30 діб не сягало контрольних значень для жодного з показників. Тобто за відсутності фармакологічної корекції когнітивні розлади спонтанного відновлення не мали. Через 7 діб за умов введення карбацетаму відбувалося ефективне відновленню ОРА, про що свідчили вірогідні відмінності показника оглянутих отворів. Це вказувало на швидше відновлення асоціативних зв'язків нейронів та, відповідно – більшу активність нейропластичних процесів на тлі введення карбацетаму у порівнянні з актовегіном.

На 30-у добу у тварин з фармакологічною корекцією спостерігалось покращення когнітивної діяльності: результати тестів вірогідно поліпшилися в порівнянні з 7-ю добою у всіх тварин. Найбільш ефективне відновлення було відмічено на тлі введення карбацетаму, про що свідчили відновлення показника НР та тесту ВЛ; зна-

чення показників ОРА хоча і були нижчими від контролю, але такі різниці не мали статистичної значущості. Використання актовегіну через 30 діб також показало високу ефективність та поступалося карбацетаму тільки за показниками ОРА. Тобто обидва препарати були досить ефективними у плані відновлення навчально-дослідних реакцій та процесів пам'яті.

Висновки

1. ЧМТ призводить до суттєвого пригнічення когнітивних функцій за показниками ОРА, НР та ВЛ, які протягом 30 діб спостереження спонтанно не відновлювалися.

2. Застосування карбацетаму на 7 добу у порівнянні з актовегіном більш ефективно відновлює ОРА (за показником кількості оглянутих отворів).

3. На 30 добу спостереження карбацетам в порівнянні з актовегіном більш ефективно відновлював показники ОРА; по показникам НР та тесту з ВЛ суттєвої різниці ефективності препаратів не виявлено.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів впливу карбацетаму на відновлення функцій головного мозку при ЧМТ.

Література

1. Ельский В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев – Донецк: Издательство «Новый мир», 2008. – 140 с.

2. Захаров В.В. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой / В.В. Захаров, Е.А. Дроздова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 4. – С. 88-93.
3. Казаков В.Е. Факторы риска возникновения психических нарушений в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы / В.Е. Казаков // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 7 (61). – С. 169-172.
4. Козак Д.В. Вплив карбацетаму на динаміку показників цитолізу та вміст циркулюючих імунних комплексів в умовах політравми / Д.В. Козак // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 2. – С. 80-82.
5. Козак Д.В. Динаміка синдрому ендогенної інтоксикації в умовах політравми та його корекція карбацетамом / Д.В. Козак // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – № 2-3. – С. 58-60.
6. Немкова С.А. Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у детей с последствиями черепно-мозговой травмы / С.А. Немкова, Н.Н. Заваденко, О.И. Маслова, Г.А. Каркашадзе // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 54-60.
7. Хобзей Н.К. Эпидемиология инвалидности вследствие черепно-мозговых травм в Украине / Н.К. Хобзей, Е.Г. Педаченко, В.А.Голик, А.П. Гук, Н.А. Гондуленко // Україна. Здоров'я нації. – 2011. – № 3 (19). – С.30-34.
8. Школьник В.М. Когнітивні розлади у віддаленому періоді черепно-мозкової травми як причина обмеження життєдіяльності потерпілих / В.М. Школьник, Г.Д. Фесенко, В.А. Голик, С.А. Погорелова, В.І. Пашковський, А.П. Гук // Український нейрохірургічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 5-10.
9. Щербакова Т.Н. Изучение противоотечного действия фенибута и новых производных ГАМК / Т.Н. Щербакова, П.А. Озерова // Фармация и фармакология. – 2015. – № 3 (10). – С. 72-75.
10. Draper K. Cognitive functioning ten years following traumatic brain injury and rehabilitation / K. Draper, J. Ponsford // Neuropsychology. – 2008. – Vol. 22 (5). – P.618-625.
11. Rabinowitz A.R. Cognitive sequelae of traumatic brain injury / A.R. Rabinowitz, H.S. Levin // Psychiatr. Clin. North Am. – 2014. – Vol. 37 (1). – P.1-11.
12. Tsaoioudes T. Cognitive rehabilitation following traumatic brain injury: assessment to treatment / T. Tsaoioudes, W.A. Gordon // Mt. Sinai J. Med. – 2009. – Vol. 76 (2). – P. 173-181.

Реферат

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАРБАЦЕТАМА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Стародубская А.. А.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, когнитивные нарушения, карбацетам

Многочисленные исследования свидетельствуют о развитии когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме (ЧМТ) не только в остром периоде, но и на протяжении нескольких лет после травмы. Повреждение высших функций мозга наблюдается у трети пациентов с легкой ЧМТ, а у пострадавших со средне-тяжелой и тяжелой травмой – развиваются более стойкие и выраженные нарушения. Карбацетам – это новый модулятор ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, производное β-карболина, эффективность которого интенсивно исследуется при ЧМТ. Цель работы – определение эффективности использования карбацетаму для восстановления когнитивных функций при экспериментальной ЧМТ. Исследование проведено на 160 белых беспородных крысах-самцах; моделирование ЧМТ проводили по методике В.Н. Ельского, С.В. Зяблицева (2005). В контрольную группу включили 16 ложнооперированных животных, опытные группы с ЧМТ составили по 48 животных: 1-я группа – с введением карбацетама (5 мг/кг массы), 2-я группа – с введением актовегина (16 мг/кг массы), группа сравнения – с введением 1 мл физраствора, внутривенно в течение 10 суток после травмы. Когнитивные расстройства исследованы по методиками: открытого поля, норкового рефлекса, восьмирукавного лабиринта через 7 и 30 суток после травмы. В результате ЧМТ происходит существенное угнетение когнитивных функций, о чем свидетельствовали показатели тестов всех опытных групп как через 7, так и через 30 суток после травмы. Возобновление показателей ориентировочно-двигательной активности до контрольного уровня через 30 суток после травмы. Также наблюдалось восстановление учебно-исследовательской активности, эмоциональности, тревожности и памяти по показателям тестов с норковым рефлексом и восьмирукавным лабиринтом. Эффективность действия карбацетама в количественном выражении была больше такой актовегина. Результаты определения эффективности карбацетама при экспериментальной ЧМТ показали восстановление в течение 30 суток показателей ориентировочно-двигательной активности, учебно-исследовательской деятельности и памяти, которая по эффективности не уступает актовегину.

Summary

EFFICIENCY OF CARBACETAM FOR RESTORATION OF COGNITIVE DISTURBANCES IN EXPERIMENTAL BRAIN INJURY
Starodubskaya O. O.

Key words: traumatic brain injury, cognitive disturbances, Carbacetam

Numerous researches demonstrate the development of cognitive disturbances following the traumatic brain injury (TBI) not only in the acute period, but in several years after a trauma. Damages of the highest functions of a brain are observed in a third of patients with mild TBI, and victims with moderate and severe injuries develop more stable and expressed disturbances. Carbacetam is a new GABA-benzodiazepine modulator of a receptor complex, a derivative of β -Carboline, which efficiency is being intensively investigated in cases of TBI. The purpose of this study was to explore the efficiency of Carbacetam therapy in the restoration of cognitive functions in experimental TBI. The study was conducted on white purebred male rats; TBI modeling was carried out by V. N. Elsky and S. V. Zablitshev technique (2005). The control group included 16 rats, the test groups with TBI were made up of 48 animals: the 1st group was administered Carbacetam (5 mg/kg), the 2nd group received Actovegin (16 mg/kg), the rats of the group of comparison were administered 1 ml of physical solution intraperitoneally within 10 days after the trauma. Cognitive disorders were investigated by the following techniques: the open field, a mink reflex, an eight-hose labyrinth in 7 and 30 days after the trauma. TBI results in marked suppression of cognitive functions that was confirmed by findings obtained by all tests in all the groups of the study in 7, and in 30 days following trauma. Restoration of brain function indicators was observed only under the influence of the medication: Carbacetam effectively restored indicators of an orientation and motor performance to the reference level in 30 days after the trauma. The restoration of cognitive activity, anxiety, emotional and mnemonic functions by the indicators of the mink reflex and eight-hose labyrinth tests was observed as well. The efficiency of Carbacetam action in quantitative expression was more pronounced than that by Actovegin. Results obtained by studying Carbacetam therapeutic efficiency in modeled TBI showed the indicators of orientation and motor performance, cognitive activity, memory and emotional functions can be restored in 30 days, and this medicine is as effective as Actovegin.

УДК 579.22:579.262:616.98-092.6/.7

Степанський Д.О., Кременчуцький Г.М., Кошова І.П.

ВИВЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ АУТОШТАМІВ АЕРОКОКІВ З УМОВНО-ПАТОГЕННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ IN VITRO

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Нормальна мікрофлора організму людини являє собою сукупність різних біоценозів, що займають численні екологічні ніші на шкірі і слизових оболонках всіх порожнин, сполучених із зовнішнім середовищем. *Aerococcus viridans* володіють цілим рядом корисних властивостей. Була проведена серія експериментів з вивчення взаємодії аутоштамів аерококів на *Gr +* і *Gr -* бактерії. При вивченні відстроченого антагонізму показано, що тест-мікроорганізми по-різному реагують на присутність у середовищі вирощування продуктів метаболізму аутоштамів аерококів. Крім того, навіть усередині одного і того ж виду спостерігаються коливання. Аутоштами аерококів, на відміну від стафілококів та кишкової палички, не проявляють чутливості до дії активного початку псевдомонад. Аерококи володіють вираженими антагоністичними властивостями по відношенню до псевдомонад. Колонії псевдо монад, які виростають, як правило, не мають пігменту. Досліди показали, що аерококи є сильними антагоністами та отримані дані можуть служити підставою для подальшого вивчення застосування аутоштамів аерококів.

Ключові слова: нормальна мікрофлора, аерококи, аутосимбіонти, антагонізм.

Робота виконана в рамках докторської дисертації «Мікробіологічне обґрунтування аутоштамів роду *Aerococcus* в якості основи для створення нових пробіотиків», № держ. реєстрації 0113U001948.

Вступ

Розлад захисної функції мікрофлори під впливом різних чинників призводить до шлунково-кишкових захворювань інфекційної і аліментарної етіології, знижується здатність нормальної мікрофлори кишечника ефективно пригнічувати ріст патогенних мікроорганізмів.

Нормальна мікрофлора організму людини являє собою сукупність різних біоценозів, що займають численні екологічні ніші на шкірі і слизових оболонках всіх порожнин, сполучених із зовнішнім середовищем [6,8]. Біоплівка, як рукавич-

ка, покриває шкіру і слизові відкритих навколишньому середовищу порожнин здорової людини і тварин і складається крім мікроколоній мікроорганізмів з екзополісахаридів різного складу мікробного походження, а також муцину, що виділяється келихоподібними клітинами слизових. З функціональної точки зору, біоплівку можна порівняти з плацентою. Якщо остання регулює взаємовідносини плоду і організму матері, то біоплівка регулює взаємини між макроорганізмом і навколишнім середовищем.

Зменшення кількості нормальної кишкової мікрофлори веде до ослаблення конкуренції з па-

тогенами за рецептори слизової оболонки кишечника, знижується місцевий імунітет - продукція лізоциму, імуноглобуліну А [3].

Одним з напрямків сучасної профілактики і терапії дисбактеріозів стало використання в якості пробіотиків аутологічних штамів мікроорганізмів -представників протективної мікрофлори (аутопробіотиків). Розвитку даної концепції сприяли припущення про те, що пробіотичні мікроорганізми, які надходять в макроорганізм, здатні визивати дисбаланс аутомікрофлори господаря внаслідок антагонізму індигенних і промислових штамів [9,10].

Відповідно до думки Б.А. Шендерова [11], ще в період внутрішньоутробного розвитку організм дитини готується прийняти мікрофлору матері як «своєї», або, іншими словами, у нього формується імунологічна толерантність до нормальної мікрофлори.

Мікробна екологія кожної людини являє собою надзвичайно складну за складом систему. Отже, важко розробити і підібрати ефективний пробіотик для кожного індивідуума для підтримки його нормальної мікрофлори кишечника [1,2,15]. Крім того, пробіотичні мікроби бувають імунологічно не поєднані з конкретною людиною. Тому незабаром після завершення їх застосування швидко виводяться з організму [8,14]. Клінічні і експериментальні роботи по бактеріотерапії дисбіотичних порушень кишечника показали, що найкращий ефект досягається при індивідуальному підборі власних штамів, а також при використанні аутофлори [12,13]. Все це служить обґрунтуванням для подальшої концепції формування пробіотиків на основі аутоштамів.

Сформована ситуація вимагає пошуку нових засобів і підходів до лікування. Одним з найбільш обговорюваних в останні роки підходів до профілактики та лікування кишкових інфекцій є застосування аутопробіотиків [2,5,6].

Багатьма дослідниками встановлено важливу роль нормальної мікрофлори організму людини у підтримці його фізіологічного стану, забезпеченні гомеостазу і життєдіяльності. Особливу цікавість викликають представники нормальної мікрофлори людини - пробіотичні мікроорганізми [7].

Однак є невелика кількість фундаментальних досліджень, присвячених *Aerococcus*, *Acetovibrio*, *Butyrivibrio*, *Centipeda*, *Eutactarrium*, *Leptotrichia*, *Ruminobacteria*, *Solenomonas*, *Succinivibrio*. *Aerococcus viridans* володіють цілим рядом корисних властивостей, вироблених у процесі динамічної взаємодії як з макроорганізмом, так і з мікробіоасоціантами [2]. Наприклад, виявлена здатність аерококів окисляти молочну кислоту призводить до зниження рівня піпексії в кишечнику; виділення пероксиду водню, який розщеплюється каталазою епітелію кишечника і також призводить до оксигенації тканин [4,7]. Глутатіонредуктазна активність, утворення кон'югатів глутатіону з ксенобіотиками та інші корисні властивості становлять інтерес для подаль-

шого вивчення їх впливу на гомеостаз макроорганізму [6].

Мета дослідження

Розширене вивчення взаємин аерококів з Гр + і Гр - бактеріями, що мають значення у визначенні біоценотичних взаємин між патогенними бактеріями і нормальною мікрофлорою шкіри і слизових поверхонь організму людини.

Матеріали та методи дослідження

У 1-й серії експериментів вивчені взаємини аерококів з Гр + і Гр – бактеріями. Для цього використовувався метод відстроченого антагонізму [5]. Тест-культурою служив аутоштам *A. Viridans* Зч2015, виділений від людини.

На МПА засівалась штрихом звісь добової культури аутоштаму *A. viridans* в ізотонічному розчині натрію хлориду (2×10^8 мікробних клітин).

Для визначення оптичної щільності мікробної звісі використовувався прилад Densi-La-Meter. Оптична щільність за шкалою McFarland порівнювала 0,7 ОД. Посів проводився по діаметру чашки Петрі.

Посіви інкубували 24 години при 37°C. Після інкубації до культури *A. viridans*, що виросла на чашці, перпендикулярно штрихом підсівали звісь свіжовиділених добових культур тест-штамів. У наших дослідженнях був розширений спектр умовно-патогенних і патогенних бактерій. Оптична щільність вимірювалась для кожної культури окремо і була ідентичною до щільності аутоштаму *A. viridans*.

Для статистичного аналізу використовували пакет прикладних програм Statistica v6.1. Кількісні ознаки представлені у вигляді середнього значення та його стандартної похибки ($M \pm m$).

Результати дослідження та їх обговорення

У табл.1 представлені результати проведеного дослідження.

Отримані дані (табл. 1) свідчать про те, що при вивченні відстроченого антагонізму тест-мікроби по різному реагують на присутність у середовищі вирощування продуктів метаболізму аутоштамів аерококів. Крім того, навіть в середині одного і того ж виду спостерігаються коливання. Відзначені значні зони затримки росту відносно стафілококів, псевдомонад, бактерій групи кишкової палички, бацил.

Одним з найбільш стійких мікроорганізмів до антагоністичної дії аерококів виявилася синьогнійна паличка. Псевдомонади є дуже пластичними бактеріями, самі можуть надавати антагоністичну дію на багато видів мікроорганізмів.

Для експерименту з вивчення дії аутосимбіотних штамів аерококів на *P. aeruginosa* були відібрані 3 найбільш активні в біохімічному і антагоністичному відношенні ізоляти: 1) 5м2015 (виділений від мишей), 2) 3к2015 (виділений від щурів), 3) Зч2015 (виділений від людини).

Таблиця 1
Спектр антагоністичної активності аутоштаму *A. viridans* 3ч2015

Види тест-культур	Кількість культур	Діаметр зон затримки росту (мм) тест-культур аерококами; $M \pm m$
<i>S. aureus</i> (№ 209)	1	15,0 \pm 1,0
Госпітальні штами	50	12,0 \pm 0,9
<i>P. vulgaris</i> (OX 19 221)	1	7,0 \pm 1,0
Госпітальні штами	4	5,1 \pm 0,4
<i>P. mirabilis</i> ("H" № 2091)	1	6,0 \pm 1,0
<i>P. aeruginosa</i> (№ 501)	1	5,5 \pm 0,3
Госпітальні штами	26	5,2 \pm 0,2
<i>E. faecalis</i> (№ 6783)	1	4,0 \pm 1,0
Госпітальні штами <i>E. coli</i>	8	5,7 \pm 0,8
<i>B. subtilis</i> (CCM 2216 ATCC 6051)	1	4,0 \pm 1,0

Вивчалась антагоністична активність псевдомонад, заздалегідь вирощених на МПА, щодо тест-культур: *S. aureus* 209; *E. coli* 675 і *A. viridans*. Аутоштами аерококів на відміну від стафілококів, кишкової палички - не проявляють чутливості до дії активного початку псевдомонад.

Наступна серія дослідів наочно демонструє

вплив аерококів на госпітальні штами *P. aeruginosa*, виділені від хворих Дніпропетровського обласного опікового центру, що охоплюють всі серогрупові і серотипові варіанти цього виду мікроорганізмів.

Поведінку псевдомонад в зоні антагоністичної дії аерококів в умовах відстроченого антагонізму представлено в табл. 2.

Таблиця 2
Середні розміри зон (мм) затримки росту псевдомонад у зоні антагоністичної дії аерококів; $M \pm m$; $n = 5$

Штами аерококів	Кількість клітин псевдомонад в 1 мл посівного матеріалу			
	$1 \cdot 10^9$	$1 \cdot 10^8$	$1 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^6$
5м2015	4,2 \pm 0,1	11,3 \pm 0,8	14,2 \pm 0,1	16,3 \pm 0,1
3к2015	4,7 \pm 0,2	12,3 \pm 0,2	14,8 \pm 0,2	16,2 \pm 0,3
3ч2015	5,2 \pm 0,2	14,2 \pm 0,3	15,8 \pm 0,2	18,6 \pm 0,3

З табл. 2 видно, що культури псевдомонад проявляють чутливість до аерококів-антагоністів і продуктів їх метаболізму. При цьому зони пригнічення знаходяться в прямій залежності від кількості підсіяних мікробів.

Звертає увагу характер росту псевдомонад в зоні антагоністичної дії аутоштамів аерококів. По-перше, ріст псевдомонад менш інтенсивний і часто складається з окремих колоній. По-друге, він має суху поверхню і, що особливо цікаво, не має пігменту. Пігмент з'являється лише на 4-5-у добу зберігання культур при 20° С - 22° С. Крім того, при перегляді культур в світлі, яке має кут нахилу 43°, вони частіше блакитного, червоного або сірого, а не типового солом'яно-жовтого світіння, що спостерігається при переході *P. aeruginosa* з S в R - форми. Поява R- та перехідних від S- до R- форм серед залишених життє-

здатними псевдомонад в зоні антагоністичної дії аерококів свідчить про те, що вони потрапляють у несприятливі для життєдіяльності умови.

Аналогічні результати були отримані і в іншому варіанті експериментів. На м'ясо-пептонний агар в чашках Петрі засівали газонем 0,1 мл 1 млрд / мл суспензії *A. viridans* 167, а через добу інкубації при 37° агар перевертали догори дном і на його поверхню засівали також газонем різну кількість клітин псевдомонад: 10^9 , 10^8 , 10^7 мікробних тіл/мл. Після повторної добової інкубації при 37° С враховували наявність та інтенсивність росту псевдомонад. У табл. 3 наведені отримані результати, з яких видно, що аерококи володіють вираженими антагоністичними властивостями, колонії псевдомонад, які виростають, як правило, не мають пігменту.

Таблиця 3
Інтенсивність росту *P. aeruginosa* (штамм № 463) на МПА, який містить продукти метаболізму аерококів; $n = 10$

Кількість підсіяних клітин псевдомонад	Інтенсивність росту псевдомонад
$1 \cdot 10^9$	+++
$1 \cdot 10^8$	315,1 \pm 23,3 колоній
$1 \cdot 10^7$	-

Позначення: +++ - більш 1000 колоній; - - відсутність росту.

Висновки

При вивченні відстроченого антагонізму показано, що тест-мікроби по різному реагують на присутність у середовищі вирощування продуктів метаболізму аутоштамів аерококів. Крім того, навіть усередині одного і того ж виду спостерігаються коливання. Причому, чим більше вірулентний мікроорганізм, тим більше він стійкий до антагоністичної дії аерококів.

Аутоштами аерококів, на відміну від стафілококів та кишкової палички, не проявляють чутливості до дії активного початку псевдомонад.

Всі культури псевдомонад проявляють чутливість до аерококів-антагоністів і продуктів їх метаболізму.

Аерококи володіють вираженими антагоністичними властивостями по відношенню до псевдомонад. Колонії псевдомонад, які виростають, як правило, не мають пігменту.

Перспективи подальших досліджень. Досліди показали, що аерококи є сильними антагоністами та отримані дані можуть служити підставою для подальшого вивчення застосування аутоштамів аерококів.

Література

1. Глушанова Н. А. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования in vitro / Н.А. Глушанова, Б. А. Шендеров // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2003 - № 2. – С. 56–61.
2. Ильин В. К. Колонизационная резистентность организма в измененных условиях обитания / В.К. Ильин, А.И. Воложин, Г.В. Виха. – М.: Наука, 2005. – 271 с.
3. Соловьева Н.В. Коррекция дисбиотических нарушений при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени биологически активными добавками с пробиотическим действием / Н.В. Соловьева, С.Н. Лейхтер, Т.А. Бажукова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 8. – С. 48–57.
4. Кременчуцкий Г. Н. Роль микробиологии организма человека и принципы ее коррекции / Г. Н. Кременчуцкий, С. А. Рыженко, С. И. Вальчук. – Днепрпетровск: Пороги, 2003. – 230 с.
5. Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ № 535 МЗ СССР от 22.04.1985. М., 1985. – 56 с.
6. Рыженко С.А. Вплив живої культури *Aerococcus viridans* на фактори імунологічної реактивності організму людини in vitro / С.А. Рыженко, С.І. Вальчук // Одес. мед. журнал. – 2003. - № 5 (79). – С. 108–111.
7. Рыженко С.А. Влияние А-бактерина на гомеостаз организма человека при различных патологических состояниях / С.А. Рыженко // Сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. памяти Г.И. Гончаровой «Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования» / под ред. В.А. Алешкина. – Москва, 2002. – С. 41–42.
8. Michail S. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children / S. Michail, F. Sylvester, G. Fuchs, R. Issenman // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. - Vol. 43, № 4. – P. 550–557.
9. Glushanova N.A. The relationship of probiotic lactobacilli and indigenous host in a co-culture in vitro / N.A. Glushanova, B.A. Shenderov // J. Epidemiol. Microbiol. Immunol. – 2003. - № 2. – P. 56–61.
10. Il'in V. K. Autoprotiotiki kak sredstvo profilaktiki infekcionno - vospalitel'nyh zabolevanij u cheloveka v iskusstvennoj srede obitaniya / V.K. Il'in, A.N. Suvorov, N.V. Kirjuhina // Vestnik RAMN. - № 2. – P. 56 - 62.
11. Shenderov B.A. Probiotic (symbiotic) bacteria languages / B.A. Shenderov // Anaerobe. – 2011. – Vol.17 (6). – P. 490–495.
12. Shumikhina I. Su1381 Autoprotiotic: Place in the Prevention of Postinfectious Irritable Bowel Syndrome / I. Shumikhina, Z. Sundukova, O. Solovyeva, V. Simanenkova // Gastroenterology. - 2015. – Vol. 148 (4). – P. S-492.
13. Simanenkova V. Tu1779 Personalized Therapy of Gastrointestinal Diseases With Symbiotic Bacteria / V. Simanenkova, A. Suvorov, Z. Sundukova // Gastroenterology. - 2014. – Vol. 146 (5). – P. S-841.
14. Steinhoff U. Who controls the crowd? New findings and old questions about the intestinal microflora / U. Steinhoff // Immunol. Letters. – 2005. – Vol. 99, Issue 1. – P. 12–16.
15. Kirjavainen P.V. The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus FEMS / P.V. Kirjavainen, A.C. Ouwehand, I.E. Sorlauri [et al.] // Microbiol. Lett. - 1998. – Vol. 167, № 2. – P. 185–189.

Реферат

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АУТОШТАМОВ АЭРОКОККОВ С УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ IN VITRO

Степанский Д.А., Кременчуцкий Г.Н., Кошечкина И.П.

Ключевые слова: нормальная микрофлора, аэрококки, аутосимбионты, антагонизм.

Нормальная микрофлора организма человека представляет собой совокупность различных биocenozов, занимающих многочисленные экологические ниши на коже и слизистых оболочках всех полостей, сообщаемых с внешней средой. *Aerococcus viridans* обладают целым рядом полезных свойств. Была проведена серия экспериментов по изучению взаимодействия аутоштамов аэрококков на Gr + и Gr - бактерии. При изучении отсроченного антагонизма показано, что тест-микроорганизмы по-разному реагируют на присутствие в среде выращивания продуктов метаболизма аутоштамов аэрококков. Кроме того, даже внутри одного и того же вида наблюдаются колебания. Аутоштамы аэрококков в отличие от стафилококков и кишечной палочки не проявляют чувствительности к действию активного начала псевдомонад. Аэрококки обладают выраженными антагонистическими свойствами по отношению к псевдомонадам. Колонии псевдомонад, которые вырастают, как правило, не имеют пигмента. Эксперименты показали, что аэрококки являются сильными антагонистами и полученные данные могут служить основанием для дальнейшего изучения применения аутоштамов аэрококков.

Summary

INTERACTION BETWEEN AUTO STRAINS OF AERO COCCI AND OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS IN VITRO

Stepansky D. A., Kremenchutsky G. N., Koshevaya I. P.

Key words: normal micro flora, *Aerococci*, autosymbionts, antagonism.

Normal micro flora of the human body is a combination of various biocenoses that occupy numerous ecological niches in the skin and mucous membranes of cavities connected with the environment. *Aerococcus viridans* possess a number of useful properties. A series of experiments was carried out in order to study the interaction of auto strains on *Aerococcus* Gr+ and Gr- bacteria. While studying the deferred antagonism it was shown that the test organisms reacted on the presence of the growing metabolic products of autostrains *Aerococcus* in environment in different ways. Moreover, there were variations even within the same species. Autostrains *Aerococcus*, unlike *Staphylococci* and *E. coli*, showed no sensitivity to the action of the *Pseudomonas* active principle. *Aerococci* expressed antagonistic properties in relation to *Pseudomonas*. Growing *Pseudomonas* colonies usually have no pigment. Experiments have shown that *Aerococci* are strong antagonists and findings point out the need for further in-depth study of autostrains *Aerococcus* use.

УДК:615.33/28:615.281:582.282.23

Фаустова М.О., Назарчук О.А., Ананьєва М.М.

ПРОТИСТРЕПТОКОКОВА АКТИВНІСТЬ АНТИБІОТИКІВ І АНТИСЕПТИКІВ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

В статті представлені результати вивчення впливу сучасних антисептичних засобів декасану та горостену на клінічні штами *Streptococcus sanguinis*, отримані від пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота. Чутливість досліджуваних культур мікроорганізмів до означених препаратів визначали кількісним методом серійних розведень за стандартною методикою. Крім цього, велика увага приділяється чутливості *Streptococcus sanguinis* до антибіотиків різних фармакологічних груп та виникненню резистентності даних штамів до них. Метою дослідження було вивчення протимікробної дії декасану та горостену щодо клінічних штамів *Streptococcus sanguinis* та визначення їх мінімальної інгібуючої та бактерицидної концентрацій (МІК, МБК). Виявилося, що досліджувані клінічні штами мікроорганізмів є резистентними до дії макролідів та лінкосамінів. В свою чергу, декасан та горостен володіють вираженим антибактеріальним впливом на *Streptococcus sanguinis*, що робить їх перспективними у лікуванні бактеріальних інфекцій у стоматології.

Ключові слова: горостен, декасан, *Streptococcus sanguinis*, чутливість, антибіотики

Дана робота виконана в рамках НДР «Вивчення багатоекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину[®]», № державної реєстрації 0115U006000.

Вступ

Відомо, що зубна бляшка або біоплівка є ключовим етіологічним фактором виникнення карієсу зубів та запальних захворювань періодонту. Колонізація бактеріями зубних поверхонь, стоматологічних матеріалів, які присутні в порожнині рота (імплантати, пломбувальні матеріали, ортопедичні конструкції), сприяє формуванню власного екологічно збалансованого мікробіоценозу порожнини рота [1,2]. Одними з найперших бактерій, що ініціюють процес формування зубної бляшки, можна вважати *Streptococcus sanguinis*, який протягом декількох хвилин прикріплюється до поверхні зубної пелікули [3].

S. sanguinis – грампозитивний, сферичний, факультативно-анаеробний мікроорганізм, який належить до нормальної мікрофлори ротової порожнини людини. *S. sanguinis* виявляють найчастіше в складі зубної бляшки [4,5]. Крім цього, цей стрептокок в числі перших заселяє порожнину рота дітей, починаючи з 9 місячного віку. Його асоціюють з раннім карієсом в дитячому віці [6,7].

За даними літературних джерел, *S. sanguinis* все частіше визначають збудником інфекційних ендокардитів та серйозних ендоваскулярних інфекцій у імуноскомпрометованих осіб, що сприяє зацікавленості науковців у більш детальному вивченні його біологічних властивостей та пошуку засобів антибактеріальної боротьби [4].

Проблема зростання резистентності умовно-патогенних мікроорганізмів до антибіотиків набуває все більших масштабів. *S. sanguinis* – не виключення. Досить давно відомо, що даний мікроорганізм стійкий до макролідів, лінкозамідів. Тому пошук нових протимікробних засобів для боротьби з бактеріальною інфекцією та антибіотикорезистентністю є нагальною проблемою сучасної медицини, шляхом подолання якої може

бути застосування сучасних антисептичних засобів. Антисептики належать до найбільш поширених, ефективних протимікробних лікарських засобів, які використовують для профілактики, лікування захворювань мікробної етіології [8,9,10,11,12].

Слід зазначити, що існує досить тривалий досвід успішного використання препаратів декаметоксину у клінічній практиці. Подальші дослідження властивостей, ефективності декаметоксину (ДКМ) мають беззаперечну актуальність та перспективи [13].

Мета дослідження

Вивчення протистафілокової активності антибіотиків та антисептиків декасану, горостену щодо клінічних штамів *Streptococcus sanguinis*, виділених зі слизової оболонки стоматологічних хворих.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом досліджень були 22 клінічних штами *Streptococcus sanguinis*, виділені зі слизової оболонки порожнини рота за умов запального процесу. Культивування штамів проводили протягом 24-48 годин на тіогліколевому поживному середовищі, виробництва Інституту вакцин та імунних сироваток ім. І.І. Мечникова РАМН (Москва), з додаванням 1,5% агару «Дифко», 5% крові та 0,5-1% дріжджового гідролізату, як стимулятора росту мікроорганізмів при температурі 37°C. Заключну ідентифікацію проводили за допомогою автоматичного бактеріологічного аналізатора Vitec – 2 compact bioMérieux (Франція) згідно інструкції виробника.

Чутливість отриманих штамів мікроорганізмів до декасану та горостену визначали методом подвійних серійних розведень, до антибіотиків диско-дифузійним методом відповідно до наказу МОЗ України за №167 від 05.04.2007р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення

чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [14]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel. Аналіз достовірності – за критерієм Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Досліджувані клінічні штами *S. sanguinis* виявилися чутливими до більшості антибіотиків різних фармакологічних груп, однак в різній мірі (табл.1).

Встановлено, що всі досліджувані штами *S. sanguinis* були резистентними до лінкоміцину, олеандоміцину та ампіциліну. Помірну стійкість до лінкоміцину, олеандоміцину та ампіциліну

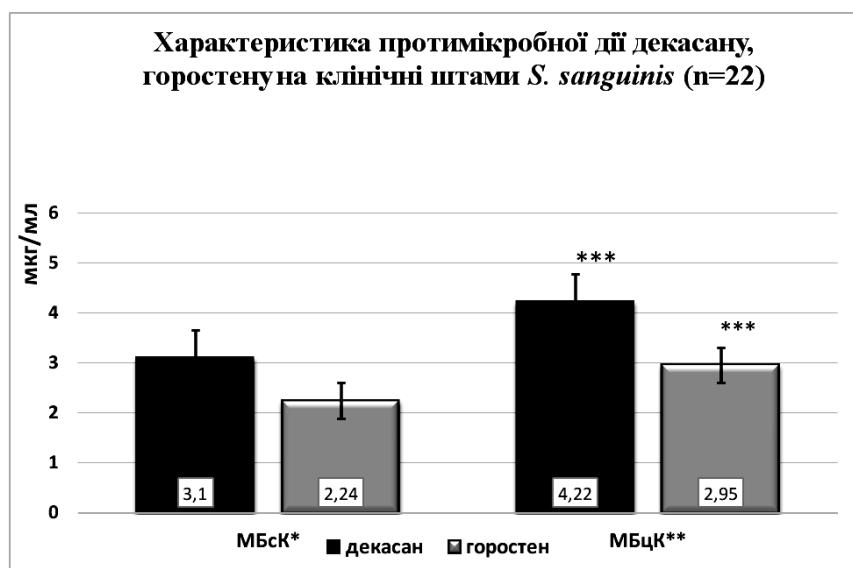
проявляв лише один штам стрептококу. В дослідженні встановлено високі протимікробні властивості фторхінолонів. *S. sanguinis* володіли високою чутливістю до офлоксацину (100 %), ципрофлоксацину (91 %). Аміноглікозиди, в свою чергу, виявились мало ефективними щодо *S. sanguinis*. Так, чутливість до гентаміцину не перевищувала 46 % (табл.1).

Цікавим є те, що досліджувані антисептичні лікарські засоби декаметоксину декасан та горостен виявились досить активними щодо всіх клінічних штамів *S. sanguinis*. Рис.1

Таблиця 1
Чутливість *Streptococcus sanguinis* до антибактеріальних препаратів (n = 22)

Антибактеріальний препарат	Ступінь чутливості					
	ч		п/с		р	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гатіфлоксацин	19	86	2	9	1	5
Ципрофлоксацин	20	91	2	9	-	-
Офлоксацин	22	100	-	-	-	-
Тетрациклін	2	9	4	18	16	73
Гентаміцин	10	46	6	27	6	27
Лінкоміцин	-	-	1	4,5	21	95,5
Кліндаміцин	-	-	2	9	20	91
Еритроміцин	1	4,5	1	4,5	20	91
Олеандоміцин	-	-	1	4,5	21	95,5
Ампіцилін	-	-	1	4,5	21	95,5
Цефоперазон	1	4,5	3	14	18	77,5

Примітка: ч – чутливі; п/с – помірно стійкі; р – резистентні.



Примітка: * - мінімальна бактеріостатична концентрація; ** - мінімальна бактерицидна концентрація; *** - достовірність відмінностей показника МБЦК горостену до показника МБЦК, декасану, $p < 0,05$.

Так, затримку росту досліджуваних мікроорганізмів в рідкому поживному середовищі визначали в присутності мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБСК) декасану $3,1 \pm 2,23$ мкг/мл, а його мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) щодо *S. sanguinis* не перевищувала $4,22 \pm 0,7$ мкг/мл.

В свою чергу, горостен проявив вищу протимікробну активність. Бактеріостатичну дію на

клінічні штами досліджуваних мікроорганізмів визначали в присутності $2,24 \pm 0,9$ мкг/мл. Бактерицидні властивості горостену щодо *S. sanguinis* спостерігали при застосуванні МБЦК $2,95 \pm 0,43$ мкг/мл (Рис.1). Доведено високі антимікробні властивості декасану та горостену щодо *S. sanguinis*, який колонізує ротову порожнину хворих із запальними захворюваннями слизової оболонки, в порівнянні з антибіотиками.

Висновок

Досліджувані клінічні штами *S. sanguinis*, які виділяють з порожнини рота пацієнтів при запальних захворюваннях слизової оболонки, мають високу резистентність до лікоміцину, кліндаміцину, еритроміцину, олеандоміцину, ампіциліну, тетрацикліну та цефоперазону; зберігають високу чутливість до дії декасану та горостену. Такі високі протимікробні властивості даних антисептичних препаратів підвищують науково-практичний інтерес до сучасного антисептичного засобу декаметоксину та його лікарських форм з перспективою їх подальшого всебічного вивчення, як альтернативи в лікуванні і профілактиці виникнення бактеріальних інфекцій у стоматології.

Література

1. Hauser-Gerspach. Adhesion of *Streptococcus sanguinis* to dental implant and restorative materials in vitro / Hauser-Gerspach, Eva M. Kulik, R. Weiger [et al.] // *Dental Materials Journal*. – 2007. – V. 26 (3). – P. 361–366.
2. Kreth J. Streptococcal Antagonism in Oral Biofilms: *Streptococcus sanguinis* and *Streptococcus gordonii* Interference with *Streptococcus mutans* / J. Kreth, Y. Zhang, M.C. Herzberg // *Journal Of Bacteriology*. – 2008. – V. 190, No. 13. – P. 4632–4640.
3. Oral microbiology / [P. D. Marsh, M. V. Martin, O. Lewis, D. Williams]. – [5th Edition]. – Churchill Livingstone, 2009. – 232p.
4. Paik S. Identification of Virulence Determinants for Endocarditis in *Streptococcus sanguinis* by Signature-Tagged Mutagenesis / S. Paik, L. Senty, S. Das [et al.] // *Infection And Immunity*. – 2005. – V. 73, No. 9. – P. 6064–6074.
5. Ge X. Identification of *Streptococcus sanguinis* genes required for biofilm formation and examination of their role in endocarditis

- virulence / X. Ge, T. Kitten, Z. Chen [et al.] // *Infection And Immunity*. – 2008. – V. 76, No. 6. – P. 2551–2559.
6. Ge Y. *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* colonization correlated with caries experience in children / Y. Ge, P. W. Caufield, G. S. Fisch, Y. Li [et al.] // *Caries Res.* – 2008. – V. 42. – P. 444–448.
7. Caufield Page W. Natural history of *streptococcus sanguinis* in the oral cavity of infants: evidence for a discrete window of infectivity / P. W. Caufield, A. P. Dasanayake, Y. Li [et al.] // *Infection And Immunity*. – 2000. – V. 68, No. 7. – P. 4018–4023.
8. Horinouchi Sueharu. A complex attenuator regulates inducible resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin type b antibiotics in *Streptococcus sanguis* / S. Horinouchi, W.H. Byeon, B. Weisblum // *Journal of bacteriology*. – 1983. – V. 154, No. 3. – P. 1252–1262.
9. Палій Г.К. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук [та ін.] // *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. – 2014. – № 1. – С. 52–57.
10. Береза Б. М. Протимікробна ефективність антисептиків у місцевому лікуванні захворювань порожнини рота / Б. М. Береза, П. О. Кравчук, В. М. Буркот // *Довкілля і здоров'я : Всеукраїнська наук.-прак. конф.*, 25 квіт. 2014 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2014. – С. 79–80.
11. Назарчук О.А. Чутливість клінічних штамів *S. aureus* до антибактеріальних препаратів / О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Д. В. Палій, В. В. Сухляк // *Український медичний часопис*. – 2012. – № 3 (89). – С. 107–109.
12. Сухляк В.В. Мікробіологічне обґрунтування ефективності декасану у пацієнтів із захворюванням слизової оболонки порожнини рота / В. В. Сухляк, Д. В. Палій, Г. М. Побережна, Н. С. Скрибан // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2012. – № 18. – С. 95–98.
13. Палій Г.К. Новий препарат горостен для антисептики рук / Г.К. Палій [та ін.] // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2010. – №15. – С. 16–19.
14. Наказ МОЗ України «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 р. № 167.

Реферат

ПРОТИВОСТРЕПТОКОКОВАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ И АНТИСЕПТИКОВ

Фаустова М.А., Назарчук А.А., Ананьева М.Н.

Ключевые слова: горостен, декасан, *Streptococcus sanguinis*, чувствительность, антибиотики

В статье представлены результаты изучения влияния современных антисептических средств декасана и горостена на клинические штаммы *Streptococcus sanguinis*, полученные от пациентов с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Чувствительность исследуемых культур микроорганизмов к указанным препаратам определяли количественным методом серийных разведений по стандартной методике. Кроме этого, большое внимание уделяется чувствительности *Streptococcus sanguinis* к антибиотикам различных фармакологических групп и возникновению резистентности данных штаммов к ним. Целью исследования было изучение противомикробного действия декасана и горостена относительно клинических штаммов *Streptococcus sanguinis* и определение их минимальной ингибирующей и бактерицидной концентрации (МИК, МБК). Оказалось, что исследуемые клинические штаммы микроорганизмов резистентны к действию макролидов и линкосаминов. В свою очередь декасан и горостен обладают выраженным антибактериальным действием на *Streptococcus sanguinis*, что делает их перспективными в лечении бактериальных инфекций в стоматологии.

Summary

ANTISTREPTOCOCCUS ACTIVITY OF ANTIBIOTICS AND ANTISEPTICS

Faustova M.O., Nazarchuk O.A., Ananieva M.M.¹

Key words: horosten, dekasane, *Streptococcus sanguinis*, sensitivity, antibiotics.

The results of studying the influence of modern antiseptics dekasane and horosten against *Streptococcus sanguinis* clinical strains, obtained from patients with inflammatory diseases of the oral mucosa are presented in the article. The sensitivity of the studied microbial cultures to the aforementioned drugs was detected by serial dilutions according to the standard procedure. In addition, much attention was paid to *Streptococcus sanguinis* sensitivity to antibiotics of different pharmacological groups and the emergence of these strains' resistance to them. The aim of study was to investigate antimicrobial activity of dekasane and horosten against clinical strains of *Streptococcus sanguinis* and determination of their minimum inhibitory and bactericidal concentrations (MIC, MBC). It was found that the studied clinical strains are resistant to macrolides and linkosamins action. In turn, dekasane and horosten demonstrate pronounced antibacterial effect against *Streptococcus sanguinis* that makes them promising in the treatment of bacterial infections in dentistry.

УДК 616.24-006.6

Филенко Б.Н., Ройко Н.В., Проскурня С.А.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»

В работе проведен анализ клинико-морфологических особенностей течения высокодифференцированного рака легкого центральной локализации. Целью работы было обоснование прогностических клинико-морфологических критериев высокодифференцированного плоскоклеточного рака легкого центральной локализации. Проведенными исследованиями установлено, что 94,4% больных ВПРЛ составляют мужчины. Этот показатель превышает данные заболеваемости по Украине и мире, поскольку в обобщенных данных не учитывается гистогенетический тип опухоли, исследуя группу НМКРЛ или плоскоклеточного рака не определяя степень дифференцировки. Анализ клинико-морфологических показателей высокодифференцированного рака легкого выявил отсутствие четкого прогностического значения макроскопических характеристик данного гистогенетического типа рака центральной локализации. Центральный рак легкого, развитие которого имеет четкую связь с главным, долевым или сегментарным бронхами, характеризуется тремя основными клинико-морфологическими формами роста: узловато-перибронхиальной, узловато-кавернозной и узловато-разветвленной.

Ключевые слова: высокодифференцированный плоскоклеточный рак легкого, морфология, прогноз.

Рак легкого длительное время остается актуальной медико-социальной проблемой, в том числе не только онкологии, но и патоморфологии. В Полтавской области общее количество зарегистрированных больных с опухолью данной локализации в 2014 году достигало 565 человек, что составляет значительный процент по сравнению, например, с Тернопольской (351 случаев), Закарпатской (283 случаев), Волынской (198 случаев) областями. Соотношение больных мужчин и женщин колеблется от 5:1 до 10:1 [1, 6]. Самая высокая заболеваемость и смертность людей в связи с раком легкого приходится на возрастную группу от 40 до 69 лет. Летальность от рака легкого занимает первое место в структуре смертности от злокачественных опухолей. Из числа мужчин и женщин, заболевших злокачественными новообразованиями, от рака легкого умирает каждый третий мужчина и каждая шестая женщина [7]. До года со дня установления диагноза умирает более 55% больных, что связано с поздней диагностикой (две трети больных на момент постановки диагноза имеют регионарные или отдаленные метастазы) [5].

Рост заболеваемости раком легкого происходит, в основном, благодаря плоскоклеточному типу рака, который составляет подавляющее количество злокачественных опухолей легкого [3].

Таким образом, совершенствование существующих и внедрение новых эффективных мер диагностики, прогноза и лечения онкологических заболеваний у людей – важная задача современных научных исследований в области онкологии.

На современном этапе данные о клинико-морфологических особенностях течения плоско-

клеточного рака легкого разрозненные [3,4], особенно плоскоклеточного рака легкого с орогованием, что рассматривается как высокодифференцированное злокачественное новообразование.

Цель исследования

Оптимизация прогностических клинико-морфологических критериев высокодифференцированного плоскоклеточного рака легкого центральной локализации.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были легкие, пораженные высокодифференцированным плоскоклеточным раком (ВПРЛ), который определялся в соответствии с классификацией ВОЗ (2004) [8]. Согласно критериям, ВПРЛ характеризуется наличием цитокератина, межклеточных связей и формированием «жемчужин». Основой исследования стал материал от 58 больных с высокодифференцированным раком легкого. В зависимости от локализации опухоли послеоперационный материал был разделен на две группы: центральный и периферический рак легкого.

Полученный материал сначала фиксировали в забуференном 10% растворе нейтрального формалина с последующей парафиновой проводкой по стандартным методикам. С парафиновых блоков делали срезы толщиной 4-5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином.

Результаты исследования и их обсуждение

Высокодифференцированный плоскоклеточный рак легких за период с 2007 по 2015 годы наблюдался у 58 больных, из которых в 4 случаях был гистологически подтвержден после

диагностической бронхоскопии, у 54 больных диагноз подтвержден на послеоперационном материале. Средний возраст больных составил $57,6 \pm 6,7$ лет. Наибольшую долю больных составили мужчины (94,8%) по сравнению с женщинами (5,2%). Основная доля больных была старше 45 лет, из которых 30 (55,56%) человек вошло в возрастную группу 45-59 лет, 23 человека (42,6%) составили возрастную группу 60-75 лет и только один человек (1,84 %) 37 лет.

Основой исследуемого материала стал послеоперационный материал, полученный от больных с высокодифференцированным плоскоклеточным раком легкого центральной локализации. Эту группу составили 39 (72,2%) случаев, в которых опухоль локализовалась вблизи главного, долевого или сегментарного бронха и определялись, как центральный рак легкого. Среди них 37 (94,9%) мужчин и 2 (5,1%) женщины. Средний возраст больных составил $57,6 \pm 7,1$ лет. Пик заболеваемости приходился на 60 лет.

Сначала проводилось макроскопическое исследование по определению внешнего вида, размеров, вторичных изменений опухоли и окружающей ткани. Связь опухоли с главным, долевым, сегментарным бронхами определялся при их последовательном разрезе.

Макроскопически ВПРЛ центральной локализации чаще находился вблизи главных, долевого, сегментарных бронхов и имел узловато-перибронхиальную, узловато-кавернозную или узловато-разветвленную (медиастинальную) клинко-морфологические формы роста.

Опухоли с узловато-перибронхиальной формой роста встречались в 19 (48,7%) случаях опухолей центральной локализации. Карциномы данного типа характеризовались наличием новообразования в области корня легких и вокруг бронхиального комплекса. Опухоли имели округлую или овальную форму на разрезе с наличием сосочковых выростов, с более или менее четкими границами с окружающей легочной тканью. Данная форма роста характеризуется распространением опухоли по подслизистой и околобронхиальной соединительной ткани, что проявлялось утолщением стенки бронха за счет карциноматозной инфильтрации. Слизистая оболочка бронхов утолщена, бугристая.

Опухоль в каждом случае была плотной, беловатого, серовато-желтого цвета, сочной на разрезе. Размеры опухоли составляли от 1 см до 10 см в наибольшем диаметре со средним значением $3,9 \pm 2,06$ см. У 5 больных, что составляет 26,3% от общего количества случаев узловато-перибронхиальной формы роста опухоли, наблюдались метастазы в регионарные лимфатические узлы. Необходимо отметить, что

наибольший размер опухоли, которая сопровождалась лимфогенным метастазированием, не превышал 3 см и в среднем составил 2,6 см.

Узловато-кавернозная форма роста встречалась в 18 (46,2%) случаях опухолей центральной локализации и характеризовалась значительными размерами карциномы с участками массивных некрозов в центре, что сопровождалось образованием раковых каверн.

Опухоли с узловато-кавернозной формой роста имели неправильно-овоидную форму с нечеткими контурами. Размеры опухоли колебались в пределах от 3 см до 10 см. Средний размер опухоли составлял $6,5 \pm 2,4$ см. В раковой ткани определялась полость неправильной формы с неровными стенками, заполненная полужидким, желтоватого или буровато-серого цвета содержимым. Полость локализовалась эксцентрично, с более тонкой стенкой, расположенной на противоположной стороне от ворот легкого. Размеры каверн колебались в значительных пределах – от 0,5 до 3,0 см, и не зависели от размера опухоли. Бронх, с которым соединялась каверна, содержал некротические массы.

У 8 больных с узловато-кавернозной формой роста ВПРЛ центральной локализации наблюдались метастазы в регионарные лимфатические узлы (парабронхиальные, бифуркационные). Необходимо отметить, что средний размер опухоли с наличием метастазов составлял $7,1 \pm 2,0$ см в наибольшем размере.

Медиастинальная (узловато-разветвленная) форма роста высокодифференцированного плоскоклеточного рака легкого, наблюдалась в 2 (5,1%) случаях, в каждом из которых опухоль была связана с верхнедолевым бронхом левого легкого. При этом опухоль перибронхиально достигала лимфатических узлов переднего и заднего средостения, образуя вместе с ними плотный опухолевый конгломерат с участками разветвления, которые врастали в легочную ткань без четких границ. Слизистая оболочка бронхов была утолщена, бугристая. В одном случае наибольший размер опухоли составил 7 см, во втором – 6 см.

Проведение анализа ВПРЛ по размеру опухоли, клинко-морфологическим формам роста и наличием метастазов позволило установить ряд особенностей течения данного заболевания. Можно утверждать, что формирование раковой каверны имеет умеренно выраженную корреляционную связь ($r=+0,48$ $p<0,05$) с размерами опухоли (рис. 1.).

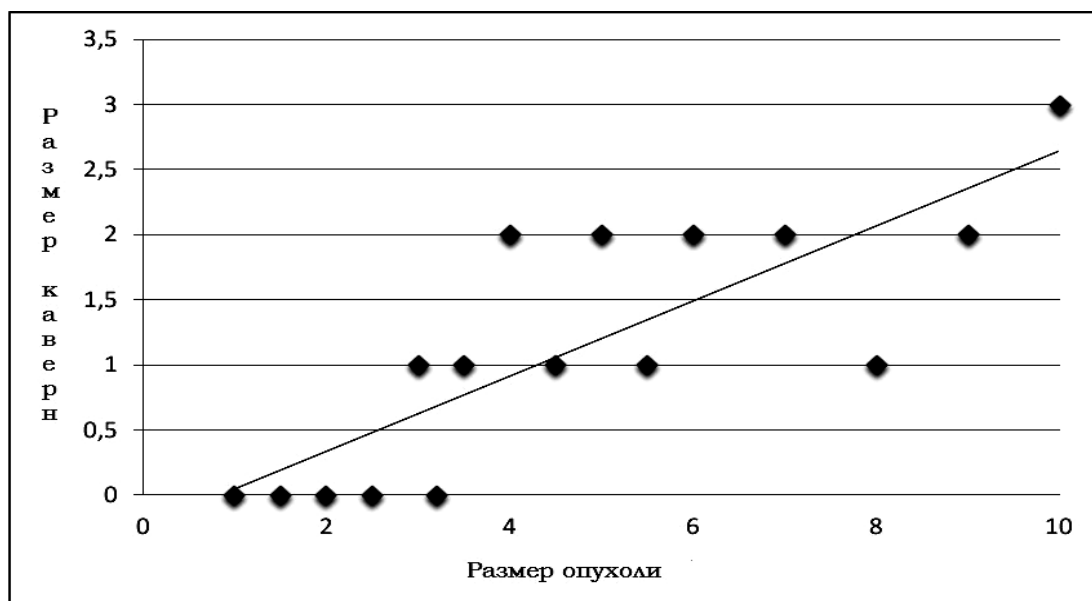


Рис. 1. Зависимость формирования раковой каверны от размера опухоли.

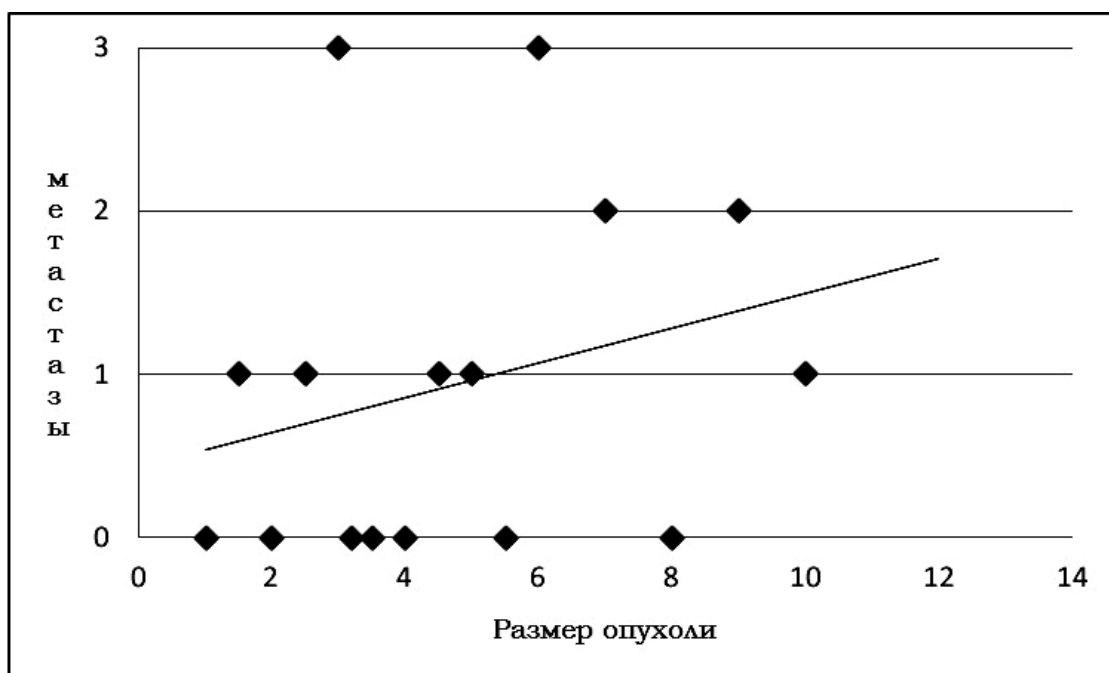


Рис. 2. Зависимость метастазирования от размера опухоли при ВПРЛ.

Кроме того, наличие метастазов не имеет четкой зависимости от размера опухоли и ее клинко-морфологической формы роста ($r = +0,27$ $p < 0,05$) (рис. 2.).

Проведенными исследованиями установлено, что 94,4% больных ВПРЛ составляют мужчины. Этот показатель превышает данные заболеваемости по Украине и мире, поскольку в обобщенных данных [1,5,7] не учитывается гистогенетический тип опухоли, исследуя группу НМКРЛ или плоскоклеточного рака не определяя степень дифференцировки. Анализ клинко-морфологических показателей высокодифференцированного рака легкого выявил отсутствие четкого прогностического значения макрокопи-

ческих характеристик данного гистогенетического типа рака центральной локализации. Необходимо отметить о возможности выделить характерные изменения в карциноме и окружающих тканях, которые располагаются зонально [2].

Выводы

По результатам анализа послеоперационный материал высокодифференцированного плоскоклеточного рака легкого разделен на две группы: центральный (72,2%) и периферический (27,8%) рак. Основное количество каждой группы составили мужчины (94,9% и 93,3% соответственно).

Центральный рак легкого, развитие которого

имеет четкую связь с главным, долевым или сегментарным бронхами, характеризуется тремя основными клинико-морфологическими формами роста: узловато-перибронхиальной (48,7%), узловато-кавернозной (46,2%) и узловато-разветвленной (5,1%). Средний возраст больных составил 57,6±7,1 лет. Метастазы в регионарные лимфатические узлы обнаружили у 38,5% больных. Установлено, что наличие метастазов и развитие некроза в опухолях имеет умеренно выраженную зависимость от их размера. Таким образом, можно сделать вывод, что величина первичной карциномы не может быть четким прогностическим критерием.

Перспективы дальнейших исследований: изучить гистологические и иммуногистохимические критерии прогноза высокодифференцированного плоскоклеточного рака легких.

Литература

1. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 17 – «Рак в Україні, 2014-2015» / Під ред. О. О. Колеснік. – К.: Національний інститут раку, 2016. – 142 с.

2. Филенко Б.М. Гістотопографічні особливості плоскоклітинного раку легень з ороговінням центральної локалізації / Б.М. Филенко, Н.В. Ройко, С.А. Проскурня // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі». – Київ, 2014. – С. 12-14.
3. Филенко Б.М. Морфологічні та морфометричні особливості плоскоклітинного раку легень / Б.М. Филенко // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – Вип. 4, Том 2. – С. 210-212.
4. Филенко Б.Н. Иммуногистохимическая характеристика пролиферативной активности и апоптоза плоскоклеточного рака легких (обзор литературы) / Б.Н. Филенко, Н.В. Ройко, А.П. Степанчук, С.А. Проскурня // Wiadomosci Lekarskie. – 2016. – Tom LXIX, nr 2 (cz II). – P.289-294.
5. Харченко В.П. Бронхиолоальвеолярный рак / В.П. Харченко, Г.А. Галил-Оглы, Е.А. Коган [и др.] // Архив патологии. – 2000. – № 62 (3). – С. 10-16.
6. Global Cancer Facts & Figures 2007 / [M. Garcia, A. Jemal, E.M. Ward et al.] – Atlanta, GA: American Cancer Society. – 2007. – 52 p.
7. Stellman S.D. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese man: an international case-control study / S.D. Stellman, T. Takezaki, L. Wang [et al.] // Cancer epidemiology, biomarkers and prevention. – 2001. – Vol. 10. – P. 1193-1199.
8. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of the lung, Pleura, Thymus and Heart / [W.D. Travis, E. Brambilla, H.K. Muller-Hermelink, C.C. Harris]. – Lyon: IARC Press, 2004. – 344 p.

Реферат

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Филенко Б.М., Ройко Н.В., Проскурня С.А.

Ключові слова: високодиференційований плоскоклітинний рак легень, морфологія, прогноз.

У роботі проведено аналіз клініко-морфологічних особливостей перебігу високодиференційованого раку легень центральної локалізації. Метою роботи стало обґрунтування прогностичних клініко-морфологічних критеріїв високодиференційованого плоскоклітинного раку легень центральної локалізації. Проведеними дослідженнями встановлено, що 94,4% хворих ВПРЛ становлять чоловіки. Цей показник перевищує дані захворюваності по Україні і світі, оскільки в узагальнених даних не враховується гістогенетичний тип пухлини, досліджуючи групу НДКРЛ або плоскоклітинного раку не визначаючи ступеню диференціювання. Аналіз клініко-морфологічних показників високодиференційованого раку легень виявив відсутність чіткого прогностичного значення макроскопічних характеристик даного гістогенетичного типу раку. Центральний рак легень, розвиток якого має чіткий зв'язок з головним, частковим або сегментарним бронхами, характеризується трьома основними клініко-морфологічними формами росту: вузлувато-перибронхіальною, вузлувато-кавернозною і вузлувато-розгалуженою.

Summary

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PROGNOSTIC CRITERIA OF WELL-DIFFERENTIATED SQUAMOUS CELL LUNG CARCINOMA OF CENTRAL LOCATION

Filenko B.N., Royko N.V., Proskurnya S.A.

Key words: well-differentiated squamous cell lung carcinoma, morphology, prognosis.

The paper presents the analysis of clinical and morphological features of the course of well-differentiated squamous cell lung carcinoma of central location. The study was aimed at the substantiation of prognostic clinical and morphological criteria for the high differentiated squamous cell lung carcinoma of central location. The findings showed that male population constituted 94,4% of patients with well-differentiated squamous cell lung carcinoma. This index exceeds the data of incidence rate in Ukraine and worldwide, since the histogenetic type of tumor is not taken into account in the generalized data while analyzing the group of non-squamous lung carcinoma or squamous cell carcinoma without specifying the degree of differentiation. The analysis of clinical and morphological indices of high differentiated squamous cell lung carcinoma has revealed the absence of a distinct predictive value of macroscopic characteristics of this histogenetic type of central cancer. Central lung cancer, the development of which is clearly correlated with the primary, lobar or segmental bronchi, is characterized by the three major clinical-and -morphological forms of growth: nodose-peribronchial, nodose-cavernous and nodose-bifurcated.

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

UDC 616.22-006.04-08

Zhukova T.O., Vasko L.N., Nestulya K.I.

THERAPEUTIC EFFECT OF IMPROVED CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY SPREAD SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF PHARYNX AND PHARYNGOLARYNX

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava Region Clinical Oncologic Dispensary

Larynx cancer and laryngopharynx in the general structure of oncopathology occupies the sixth place. Overall and disease-free survival of patients hospitalized for diseases with III-IV stage is 27 and 11 months [H. Hauswald et al., 2011]. Thus, we can conclude that oncological marker Bcl-2 is one of the mechanisms of low tumor sensitivity to chemo radiation impact, but on the other side is an important predictive marker for possible sensitivity to SCCL and SCCLPH. In our case, this threshold is 20,0% and is common to totally selection where the best response to treatment of oncological process that allows rely on the figure during the choosing of tactics of treatment. Probably, when tumor markers expression mp53 an average of 60,0% had recurrence garden 1 YEAR surveillance and disease progression. With regard to the positive manifestations of oncological process treatment: surveillance 2 YEAR end and at the time of observation, complete and partial responses, stabilization, it expression of tumor markers mp53 averaged 57,0%. Thus, taking expression mp53 tumor markers in 60,0%, as last high threshold, we can offer CRT, which offered 2 subgroup. Thus, it may be noted that the higher the level of Ki-67 expression those earlier relapse occurs. However, the higher expression Ki-67, the better the response of tumor to CRT surveillance at our investigation also confirmed the direct dependence on expression Ki-67, higher expression Ki-67, the better surveillance, dependence on these can be based on choosing method of treatment, the known expression of oncological markers. Thus, we can offer to enter into the necessary diagnostic examination of patients with SCCL and SCCLPH assessment expression of oncological markers mp53, Ki-67, Vcl-2 for the selection of tactics and method of therapy.

Key words: expression of tumour markers Ki-67, Bcl-2 and mp53, squamous cancer of larynx and laryngopharynx, chemoradiotherapy.

This article is the part of the initiative research work of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy": "Congenital and acquired morphological disorders of dentofacial system, organs and tissues of the head and neck, their diagnosis, surgical and conservative treatment» (№ state registration 0111 U 006 301).

Introduction

Cancer of larynx and laryngopharynx ranks the 6th position in the general structure of cancerous diseases. Overall five-year survival time among the patients with the diseases caught in III-IV stage ranges from 11 to 27 months [3, 6]. The growth of laryngeal and laryngopharyngeal cancer over the past decade made up 30.7% in men and 17,6% in women [4]. In Ukraine the incidence of cancer of larynx and laryngopharynx is 5.6 per 100 thousand population, mortality rate caused by laryngeal and laryngopharyngeal cancer is 3,2 per 100 thousand population. Cancer of this localization constitutes 1,3% of all malignant tumours of upper respiratory and digestive passages [6]. According to the relevant data the disease severity of these patients is caused primarily by the volume o cancerous expansion: 70,0% of patients who were hospitalized were diagnosed to have the disease in stage III-IV [6, 7, 8].

This is clearly evident from the fact that in Ukraine among the patients with the disease diagnosed first, 47,7% have stage III and 11,7% have stage IV. In Poltava region, stage III was diagnosed

in 66,7% and stage IV – in 6,0% of the patients. In Ukraine, 27,1% did not live up to a year, while in Poltava region this proportion equalled about 23,5%. There is low detection of this pathology during prophylactic check-ups in Ukraine, about 17,6% of cases, and 9,5% of cases in Poltava region that has negative impact on the outcomes of the diseases [6]. Moreover, the surgical intervention in the stage does not allow us to estimate radio sensitivity of tumours, i.e. to evaluate the response of the patient to the conservative treatment and to avoid surgery [5].

Low values of remote treatment results after remote gamma-therapy (RGT) as a separate approach in the cancer treatment necessitate in searching for effective ways in overcoming tumour radio-resistance and protecting healthy tissues. For this purposes, the variety of treatment options can be recommended, including a combination of radiotherapy and chemotherapy, though complications following this treatment are quite common, up to 57%. The sequence of radiotherapy and chemotherapy as well the efficiency of various schemes of chemotherapy are still disputable.

Despite definite success in this particular field,

the results presented in numerous researches are discussible and demand in-dept careful studying. According to various available sources, the patients with locally spread squamous cell carcinoma of pharynx and pharyngolarynx (stage III-IV) have to undergo combined treatment including induction chemotherapy (IC), radiotherapy (RT) with or without surgical intervention. But reasonable uniform methods and approaches regarding the diagnosis and treatment of the patients with cancer of larynx and laryngopharynx do not exist [5, 6]. Thus, the studies aimed at the development of new techniques and to improve existing methods of therapy for cancerous patients, especially in cases of patients' refusal from the surgical operations, as well as in cases when a surgery is contraindicated. The aim of this study is to increase efficiency of treatment of patients with locally spread squamous cell carcinoma of pharynx and pharyngolarynx by improving chemoradiotherapy based on the level of expression of immunohistochemical markers as a factor that reflects ongoing efficiency chemoradiation therapy and predetermines the further course of the disease.

Materials and methods

All patients involved in the study of (n = 108) had almost identical outgoing data, which significantly did not differ. Thus, at the moment of finishing medical check-up the information about of each patient included age, sex, volume of cancer extension by TNM and the stage of the disease, verification of tumour, tumour differentiation degree and histological characteristics, tumour localization, tumour growth form, the term when treatment started.

Patients were divided by blind method into two groups depending on the type of treatment offered to each group, which, in turn, was divided into two subgroups. The patients in group I underwent the following treatment. The patients of the I group, 1 subgroup, received RCT by the standard technique in static mode directed on tumour and regional lymph nodes by conventional fields in 2 stages with the three-week break between the phases SD_{2,6}Hr to TAD 65 - 70Hr. The patients of the I group, 2 subgroup received RCT in static mode on tumour and regional nodes by conventional fields in 2 stages with the three-week break between the stages of multi fractionation daily dose SD_{2,6}Hr (1,3Hr+1,3Hr) to the TAD 65 - 70Hr. Patients of group II were divided into 1 and 2 subgroups and received the following treatment. The 1 subgroup received poly chemotherapy (PCT) in 2 stages of metronome mode: cisplatin, 5-FU with a three-week break. After three weeks of break we started irradiating the classic fractionation in static mode in two stages with a break of 3 weeks of SD_{2,6}Hr (1,3Hr+1,3Hr) to TAD 65 - 70Hr.

The patients of subgroup 2, group II, received poly chemotherapy (PCT) in metronome mode: cisplatin, 5-FU (two repeated courses with intervals of 3 weeks of (like in first subgroup). After three weeks

of break we began irradiation in two stages in static mode with multi-fractionation daily doses. at the first stage of radiation therapy along with irradiation was performed third course PCT. Keeping the interval of 3 weeks to lower the response to radiation, we conducted the second phase of GCT mode multi fractionation with daily doses SD_{2,6}Hr (1,3Hr 1,3Hr +) to the TAD 65 - 70Hr (106 - 115.5 ed.TDF respectively). The methods of treatment differed from the group I as the patients of group II received CRT, and in previous study we evaluated the level of expression of tumour markers Ki-67, Bcl-2 and mp53.

Results

Analyzing the results obtained from the treatment in I group we took into account the frequency of full and partial regression. They were not the same in both subgroup in I group. Complete regression in the group I made up 6 cases (19,35%) to 3 (12,0%) and differed in 1.6 times ($p < 0,05$), whereby 1 subgroup indicators were slightly higher than in the 2 subgroup. Partial regression also showed better result in 1 subgroup, but it did not differ significantly: 8 (25,82%) to 6 (24,0%) 1 and 2 subgroups respectively. As for the process stabilization, the picture changed, and 2 subgroup showed better result in 1,86 times: 9 (36,0%) to 6 (19,35%) in 2 and 1 subgroup respectively. Progression index also showed better results, 11 (35,48%) to 7 (28,0%) in subgroups 1 and 2, respectively.

During this investigation we evaluated direct effect of the treatment depending on the process of cancer extension (T). The effect obtained by DGT at stage T₂ was higher than at T₃. Thus, a complete regression at T₂ was 4 (16,67%), while at T₃, it was 5 (15,63%); partial regression at T₂ made up 9 (37,50%), while at T₃, it was 5 (15,63%). However, regarding the stabilization process, at T₂, the figures were better, 10 (41,67%) to 5 (15,63%) at T₃. Results of progression differed, and at T₂ it was 1 (4,16%), and at T₃ it was 17 (53,12%). This confirmed the significance of stage in outcome prognosis and expectations and the fact that result does not depend on method of dose selection, and a separate use of DGT is insufficient to overcome the oncological processes. We noticed the survival in both subgroups did not different and was 17 (54,84%) 1 subgroup against 18 (72,0%) 2 subgroup for a year period. Disease-free process during 1 year was registered in 11 (35,48%) patients vs. 8 (32,0%) patients in the subgroup 1 and 2, respectively. Three-year overall survival did not differ significantly: 5 (16,13%) 1 subgroup vs. 6 (24,0%) 2 subgroup, while the course without relapse differed: 1 (3,23%) to 5 (20,0%) in 1 and 2 subgroups, respectively.

We also analyzed the consequences and responses caused by irradiation in both subgroups of I group. It may be noted that the use of RGT in the multi fractionation mode daily dose ($p = 0,05$) re-

duces skin reaction at T3 in 4 times in comparison with standard RGT fractionation mode: 16,0% vs. 64,51% in 2 and 1 groups, respectively. The mucous membrane of larynx and hypopharynx, this figure is even better: 10,34% of group 2 vs. 55,56% of group 1, i.e. radiation reaction at stage 3 in 2 subgroup is lower than in 1 group in 5 times. We can conclude that multi fractionation dose helps to decrease the radiation reactions that is important, but does not contribute in overcoming cancerous process. In general, the results obtained showed that a separate RGT, regardless of the method of dose administration and concerning tumour responses to treatment, has no difference. These results demonstrate the necessity of finding new methods to combat cancer.

Analyzing the results concerning tumour response to the treatment in II group that total egressions were different, and in 1 subgroup they were 6 (22,22%) compared to 12 patients (48,0%) in 2 subgroup that was 2,16 times better in the 2 subgroup. Partial regressions had no significant difference. Stabilization process observed in subgroup 1 vs. subgroup 2 made up 8 (29,63%) to 4 (16,0%), that was in 1.85 times better in the treatment proposed for the subgroup 2.

The results of total survival showed that all patients received in both groups received the treatment reached one year survival period. 17 (62,96%) patients in subgroup 1 had no relapses vs. 22 (88,0%) patients in subgroup 2. During the 2nd year of the observation, the survival in 1 subgroup total was 17 (62,96%) cases compared with 23 (92,0%) cases in subgroup 2, that was in 1,46 times better than in the 1 subgroup. The patients without recurrence in 2 subgroup prevailed as much as twice this value in 1 subgroup, 13 (52,0%) to 7 (25,93%), respectively. During the 3rd year of the observations 20 (80,0%) patients of the 2 subgroup survived vs. 5 (18,52%) patients in subgroup 1.

Disease-free period for the 3 year was significantly different and constituted 9 (36,0%) cases vs. 4 (14,81%) in 2 and 1 subgroup, respectively. Summarizing the data obtained, we can conclude, the treatment method proposed to patients of subgroup 2 was the most effective. This conclusion was also confirmed by the findings of immunohistochemical tests. Drawing the conclusion regarding the dependence of cancer process on the expression Ki-67, Bcl-2 and mp53 performance we can trace mean values of tumour markers in the subgroups, shown in Fig. 1.

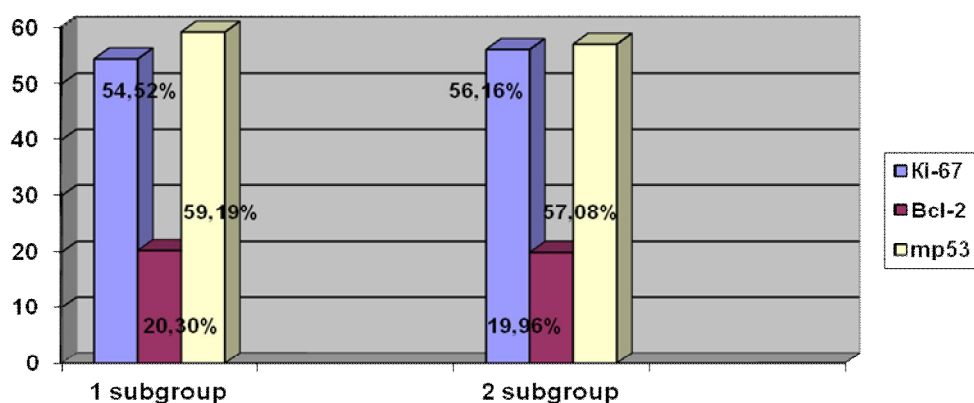


Figure 1. Indicators of oncological markers expression in subgroups.

Figure 1 shows that there is no significant difference in the results of expression in both subgroups. But based on the results obtained by comparing the course of the cancerous process in the subgroups and their responses to the treatment methods, the treatment scheme were proposed to the subgroup 2 was assessed as more effective. Thus, we can conclude that cancer marker Bcl-2 is one of the mechanisms of low tumour sensitivity to chemo radiation impact, but on the other side it is an important predictive marker for possible sensitivity to chemo radiotherapy for spread squamous cell carcinoma of pharynx and pharyngolarynx. In our case, this sensitivity threshold makes up 20,0% and is common through all sampling.

Probably, when tumour markers expression mp53 was an average of 60,0%, we registered the disease recurrence and progression during the 1st year. As for the positive manifestations of cancerous

process treatment, we should stress the surveillance for the 2 year and at the time of observation, complete and partial responses to the treatment, stabilization, and expression of tumour markers mp53 was an average 57,0%. Thus, taking expression mp53 tumour markers of 60,0% as the highest threshold, we can offer CRT, used for the subgroup 2. As for the level of expression Ki-67, when the average of expression was 54 – 55,0% in both groups, the treatment effect in the subgroup 2 was probably high.

Thus, it may be noted the higher the level of Ki-67 expression the earlier relapse occurs. However, the higher expression Ki-67, the better the response of tumour to chemoradiotherapy and better surveillance, that confirms the direct dependence on expression Ki-67. These results can be taken into account when selecting the proper tactics of treatment.

Thus, we can offer to implement the assessment of expression of cancer markers mp53, Ki-67, Vcl-2 as an important diagnostic test into practice in order to select best tactics of the therapy.

Литература

1. Виноградов В.М. Основные принципы химиолучевой терапии / В.М. Виноградов // Тр. III съезда онкол. и радиол., стран СНГ. - 2004. - С.329-330.
2. Гладылина И.А. Отдаленные результаты мультифракционированного облучения больных раком гортаноглотки III- IV стадии заболевания / И.А. Гладылина, Б.М. Алиева, Г.В. Голдобенко // Вопросы онкологии. - 2000. - №1. - Т 46. - С. 44-49.
3. Любаев В.Л. Злокачественные новообразования головы и шеи / В.Л. Любаев, Т.Д. Тоболиновская // Энциклопедия клинической онкологии. - М., 2004. - С. 140-179.
4. Любаев В.Л. Перспективы лечения злокачественных опухолей головы и шеи / В. Л. Любаев // Вестн. рос. онкол. науч. центра РАМН. - 2006. - Т. 17, № 2, прил. 1. - С. 35.
5. Кулагин Р.Н. Экспрессия p53 как прогностический маркер в плоскоклеточном раке гортани / Р.Н. Кулагин // Российская оториноларингология. - 2012. - № 6. - С. 92-96.

6. Рак в Україні, 2014-2015: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / [З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак та ін.]; під ред. І.Б. Щепотіна - К.: Національний інститут раку, 2015. - 107с.
7. Ткачев С.И. Химиолучевая терапия местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи / С.И. Ткачев, С.Б. Алиева // Вестн. Рос. Онкол. Науч. Центра РАМН. - 2006. - V.17, №2, прил. 1. - С. 51-52.
8. Hutcheson K.A. Functional outcomes after chemoradiotherapy of laryngeal and pharyngeal cancers / K.A. Hutcheson, J.S. Lewin // Current oncology reports. - 2012. - Vol. 14 (2). - P. 158-165.
9. Liu W-S. Secondary primary cancer in patients with head and neck carcinoma: the differences among hypopharyngeal, laryngeal, and other sites of head and neck cancer / W-S. Liu, Y-J. Chang, C-L. Lin [et al.] // European Journal of Cancer Care. - 2014. - Vol. 23, № 1. - P. 36-42.
10. Maruo T. Laryngeal sensation and pharyngeal delay time after (chemo)radiotherapy / T. Maruo, Y. Fujimoto, K. Ozawa [et al.] // European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. - 2014. - Vol. 271(8). - P. 2299-2304.

Реферат

ЛІКУВАЛЬНИЙ ЕФЕКТ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ ПРГ ТА ПРГГ ПРИ ОПТИМІЗАЦІЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ

Жукова Т.О., Васько Л.М., Нестуля К.І.

Ключові слова: експресія пухлинного маркеру Ki-67, Vcl-2, mp53; плоскоклітинний рак гортані та гортаноглотки, хіміопроменева терапія,

В Україні захворюваність на рак гортані та гортаноглотки становить 5,6 на 100 тис. населення, де чоловіків 11,4, а жінок 0,6 на 100 тис. населення. Метою роботи стало бажання підвищити ефективність лікування хворих на місцевопоширений плоскоклітинний рак гортані (ПРГ) та плоскоклітинний рак гортаноглотки (ПРГГ) шляхом оптимізації хіміопроменевого лікування, спираючись на рівень експресії імуногістохімічних маркерів, як фактору, який відображає ефективність проведеної хіміопроменевої терапії та мотивує подальший перебіг захворювання. Аналіз здійснювався вивченням рівню експресії імуногістохімічних маркерів проліферації та апоптозу (mp53, Vcl-2, Ki-67) у пацієнтів, хворих на ПРГ та ПРГГ; визначенням безпосередніх результатів традиційної дистанційної гамма-терапії (ДГТ) при ПРГ та ПРГГ в залежності від імуногістохімічних особливостей пухлини; вивченням безпосередніх результатів запропонованої хіміопроменевої терапії в режимі мультифракціонування дози в залежності від імуногістохімічних особливостей пухлини; вивченням віддалених результатів проведеної променевої та хіміопроменевої терапії при місцевопоширених ПРГ та ПРГГ. В результаті проведеного дослідження, можна пропонувати ввести в необхідні діагностичні обстеження хворих на ПРГ та ПРГГ оцінку експресії онкомаркерів mp53, Ki-67, Vcl-2 для можливого вибору тактики та методу терапії.

Реферат

ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПРГ И ПРГГ ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Жукова Т.А., Васько Л.Н., Нестуля Е.И.

Ключевые слова: экспрессия опухолевого маркера Ki-67, Vcl-2 и mp53; плоскоклеточный рак гортани и гортаноглотки, химиолучевая терапия.

В Украине заболеваемость раком гортани и гортаноглотки составляет 5,6 на 100 тыс. населения, где мужчин 11,4, а женщин 0,6 на 100 тыс. населения. Целью работы стало желание повысить эффективность лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани (ПРГ) и плоскоклеточным раком гортаноглотки (ПРГГ) путем оптимизации химиолучевого лечения, опираясь на уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров, как фактора, который отображает эффективность проведенной химиолучевой терапии и мотивирует дальнейшее течение заболевания. Анализ осуществлялся изучением уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза (mp53, Vcl-2, Ki-67) у пациентов, больных ПРГ и ПРГГ; определением конкретных результатов традиционной дистанционной гамма-терапии (ДГТ) при ПРГ и ПРГГ в зависимости от иммуногистохимических особенностей опухоли; изучением непосредственных результатов предложенной химиолучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы в зависимости от иммуногистохимических особенностей опухоли; изучением отдаленных результатов проведенной лучевой и химиолучевой терапии при местнораспространенных ПРГ и ПРГГ. В результате проведенного исследования, можно предлагать ввести в необходимые диагностические обследования больных ПРГ и ПРГГ оценку экспрессии онкомаркеров mp53, Ki-67, Vcl-2 для возможного выбора тактики и метода терапии.

УДК 616-053.31-071.3:[618.214+618.38]-005:618.25-073.432.19

Бабінчук О. В.

ОСОБЛИВОСТІ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО КРОВОТОКУ У ЖІНОК ІЗ БАГАТОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ

Запорізький державний медичний університет
КЗ «Обласний перинатальний центр», м. Запоріжжя

Метою даного дослідження було виявити основні закономірності матково-плацентарної гемодинаміки і плодово-плацентарного артеріального кровотоку у жінок із багатоплідною вагітністю. Для проведення дослідження було відібрано 114 пацієнток з діагностованою багатоплідною вагітністю. Всі спостереження проводилися на базі пологового відділення №1 КУ «Запорізький обласний перинатальний центр» ЗОР в період з 2013 по 2015 рр. Діагноз багатоплідної вагітності встановлювали за допомогою об'єктивного дослідження та підтверджували ультразвуковим дослідженням. Усі пацієнтки з багатоплідною вагітністю були розділені на 2 групи залежно від хоріальності: I група – 49 (42,98%) пацієнток з монохоріальною двійнею, яка включала моноамніотичну (6 жінок) та діамніотичну (МД, 43 осіб); II група – 65 (57,02%) пацієнток з діхоріальною діамніотичною двійнею (ДД), адже саме хоріальність та амніотичність визначає перебіг вагітності, її наслідки, перинатальну захворюваність і смертність. Вивчаючи стан матково-плацентарно-плодового кровотоку, ми виявили, що при неускладненому перебігу багатоплідної вагітності індекси кровотока в артеріях пуповини мають тенденцію до зниження СДС, ІР та ПІ по мірі прогресування вагітності, а збільшення індексів кровотока свідчило про підвищення периферійного спротиву. При дослідженні кровотока в маткових артеріях значення індексів кровотока при монохоріальному багатоплідді при збільшенні строка гестації не знижувалися, а зростали, що свідчить про порушення матково-плацентарного кровотоку навіть при неускладненому перебігу вагітності. Досліджуючи кровоток в середніх мозкових артеріях плодів, ми виявили при фізіологічному перебігу багатоплідної вагітності тенденцію до зменшення значення індексів периферійного опору при збільшенні строка гестації, а зумовлене це збільшенням діастолічного компонента кровотока. При патологічному перебігу багатоплідної вагітності спостерігалось значне зниження індексів мозкового кровотока, що говорить про перерозподіл кровотоку для кращого постачання кров'ю головного мозку в умовах гіпоксії. При порівнянні індексу амніотичної рідини між плодами з різних хоріальностей простежується чітка тенденція помірного зменшення кількості навколоплідних вод у обох плодів при монохоріальному типі плацентації по відношенню до плодів з діхоріальним типом плацентації, що може негативно позначитися на внутрішньоутробному розвитку плода і майбутньому перебігу пологів.

Ключові слова: монохоріальна діамніотична вагітність, діхоріальна діамніотична вагітність, індекс резистентності, пульсаційний індекс, індекс амніотичної рідини.

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

Вступ

Найявний ще з давніх часів інтерес до багатоплідної вагітності посилювався в останні 15-20 років у зв'язку з обвальним зростанням багатопліддя, пов'язаним з впровадженням допоміжних репродуктивних технологій. Пацієнтки з багатоплідною вагітністю залишаються в групі високого ризику перинатальних ускладнень.

Багатоплідні вагітності зустрічаються в 1,5-2,5% спостережень, частіше в сім'ях, де мати або батько, або обидва з подружжя народилися в результаті багатоплідної вагітності. При цьому найбільш значущу роль відіграє генотип матері. Більш часто зустрічаються дизиготні двійні (у 66-75% всіх двійнят). Частота народження дизиготних (різноїцевих) близнюків варіює від 4 до 50 на 1000 пологів [1].

Одним з найважливіших факторів, що визначають перинатальні наслідки при багатоплідді, є не зиготність, а хоріальність. Монохоріальний (МХ) тип плацентації при багатоплідді є найбільш несприятливим стосовно перинатальних наслідків, оскільки перинатальна смертність при

монохоріальній двійні в 3-4 рази перевищує таку при біхоріальній (БХ) двійні [2]. МХ двійня супроводжується більш високим ризиком внутрішньо-утробної загибелі плода після 32 тижня вагітності (в 8 разів), вираженого дискордатного розвитку плодів, некротизуючого ентероколіту (в 4 рази), уроджених вад розвитку [3]. До частих ускладнень багатоплідної вагітності відносяться фето-плацентарна недостатність і внутрішньо-утробна затримка росту плодів (або одного плоду). Частота ЗРП в 10 разів вище за таку при одноплідній вагітності і складає 34% і 23% відповідно при моно- і діхоріальній двійні. Перинатальна смертність (ПС) при багатоплідній вагітності в 3-4 рази вище, ніж при одноплідній. Несприятливими чинниками при цьому вважають недоношеність, прееклампсію, диссоційований розвиток плодів, неправильне положення і передлежання переважно другого плоду [4]. За даними І.В. Раєцкой і співавт. (1995), перинатальна смертність складає від 4,72% до 21,5%. Г.М. Савельєва (2006) відзначає пряму залежність перинатальних втрат від маси дітей при наро-

дження. На її думку, перинатальна смертність при багатоплідній вагітності в середньому складає 10%. Перинатальна смертність серед монозиготних дітей в 2,5 рази вище, ніж серед дизиготних двоєн, і особливо висока смертність при моноамніотичній двійні – рідкому варіанті монозиготної двійні, коли обидва плоди знаходяться в одній амніотичній порожнині. Постнатальні втрати не залежать від хоріальності, і обумовлені переважно недоношеністю. Захворюваність дітей з двійнят в 4 рази вище, ніж в новонароджених від одноплідної вагітності. Це пов'язано з наявністю великої кількості ускладнень даних вагітностей [5].

УЗД є золотим стандартом в діагностиці багатопліддя у жінок, його точність становить 99,3%. УЗ-діагностика багатоплідної вагітності в ранні терміни заснована на візуалізації в порожнині матки декількох ембріонів і можлива вже з 6-7 тижнів гестації. Використання вагінальних датчиків дозволяє діагностувати багатоплідну вагітність вже з 4-5-го тижня гестації. За допомогою УЗД визначають хоріальність і число амніонів, особливо в перші 14 тижнів вагітності. В даний час ультразвукові дослідження з використанням доплерівського режиму широко застосовуються для оцінки швидкостей кровотоку в серці, периферійних судинах плода, для діагностики хронічної гіпоксемії [6].

Протягом багатоплідної вагітності зниження значення пульсового індексу (ПІ) і систолодіастолічного співвідношення (СДС) в маткових артеріях найбільш інтенсивно відбувається в першій половині другого триместру, що вказує на інтенсивне зниження периферійного судинного опору в матково-плацентарній циркуляції саме в ці терміни вагітності. На даному етапі розвитку це пов'язано з формуванням в плаценті низькорезистивної судинної системи, що характеризується швидким збільшенням обсягу судинного русла, а також вторинною інвазією трофобласта в прехоріальні спіральні гілки маткових артерій. У III триместрі істотної зміни величин ПІ і СДС в цих судинах не спостерігається, що можна пов'язати з тим, що до цього моменту відбувається максимальне розширення просвіту спіральних артерій і створюються умови для адекватної плацентарної перфузії. Протягом другого і третього триместру багатоплідної вагітності у плодів відбувається поступове зниження резистентності кровотоку в судинах головного мозку та інтенсивне збільшення систолічної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії, в результаті чого в цій судині значення СДС і ПІ залишаються досить високими аж до другої половини третього триместру вагітності, коли за рахунок збільшення діастолічної швидкості кровотоку відбувається інтенсивне зниження їх величин [7]. Найбільш низьких значень показники судинного опору мозкового кровотоку у плодів при багатоплідді досягають до кінця вагітності. При багатоплідній вагітності максимального значення величина ПІ в

цій судині досягає до 29 тижня вагітності, тоді як при одноплідній вагітності – вже до 27 тижня, тобто при багатоплідді має місце відносно відставання зміни величини ПІ в середній мозковій артерії в цілому на два тижні.

Багатоплідна вагітність характеризується більш високими в порівнянні з одноплідною вагітністю показниками рівнів периферійного судинного опору артеріального кровотоку плодово-плацентарної циркуляції, що можна розглядати як адаптаційну реакцію в умовах її підвищеної функціональної напруги при багатоплідді. Також протягом багатоплідної вагітності у плодів відбувається поступове зниження індексів переднавантаження і питомої ваги ретроградного кровотоку в нижній порожнистій вені, індексів пульсації, резистентності і максимальної швидкості в венозній протоці, що відображає зменшення рівня серцевого переднавантаження. Гемодинамічні показники, що характеризують рівень серцевого переднавантаження у плодів при багатоплідній вагітності, перевищують такі при одноплідній вагітності, що відображає утруднене венозне повернення до серця плодів від нижньої половини тулуба при багатоплідній вагітності [8]. При багатоплідній вагітності величини питомої ваги ретроградного кровотоку та індексу переднавантаження в яремній вені у плодів перевищують такі при одноплідній вагітності, що характеризує утруднення відтоку венозної крові від головного мозку у плодів при багатоплідді. У міру прогресування багатоплідної вагітності, як і при одноплідній вагітності, відбувається поступове зниження опору відтоку венозної крові від головного мозку плодів, при цьому у внутрішній яремній вені плодів при багатоплідді ортоградність характеру кровотоку протягом усього серцевого циклу реєструється після 34 тижня вагітності, що на два тижні пізніше, ніж при одноплідді [9].

При дисоційованому розвитку плодів II ступеня в порівнянні з плодами при їх рівномірному розвитку, показники судинного опору кровотоку в артерії пуповини і в аорті, а також рівень серцевого переднавантаження мають більш високі значення. Подібні зміни показників гемодинаміки характерні для плодів при монохоріальному типі плацентації в порівнянні з такими при дихоріальному типі плацентації. Стан артеріальної і венозної гемодинаміки в тканинах головного мозку плодів при відсутності критичних змін артеріального кровотоку, не залежить як від наявності дисоціації їх розвитку, так і від типу плацентації [10].

При затримці внутрішньоутробного розвитку у плодів при багатоплідді підвищуються значення гемодинамічних показників, що характеризують рівень серцевого переднавантаження і периферійного судинного опору в артерії пуповини і аорті. При відсутності критичних змін артеріальної гемодинаміки характер кровопостачання і венозного повернення від головного мозку плодів не

порушується [11].

Таким чином, багатоплідна вагітність – фактор високого ризику перинатальних ускладнень, що висуває підвищені вимоги до організму матері. Це прямо пов'язано з тим, що еволюційно організм вагітної жінки пристосований для виношування одного плоду.

Мета дослідження

Виявити основні закономірності матково-плацентарної гемодинаміки і плодово-плацентарного артеріального кровотоку у жінок із багатоплідною вагітністю.

Матеріали та методи дослідження

Для проведення дослідження було відібрано 114 пацієнток з діагностованою багатоплідною вагітністю. Всі спостереження проводилися на базі пологового відділення №1 КУ «Запорізький обласний перинатальний центр» ЗОР в період з 2013 по 2015 рр. Діагноз багатоплідної вагітності встановлювали за допомогою об'єктивного дослідження та підтверджували ультразвуковим дослідженням. Всі пацієнтки перед початком проведення обстеження підписували інформаційну згоду на участь у клінічному дослідженні згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Усі пацієнтки з багатоплідною вагітністю були розділені на 2 групи залежно від хоріальності: I група – 49 (42,98%) пацієнток з монохоріальною двійнею, яка включала моноамніотичну (6 жінок) та діамніотичною (МД, 43 осіб); II група – 65 (57,02%) пацієнток з діхоріальною діамніотичною двійнею (ДД), адже саме хоріальність та амніотичність визначає перебіг вагітності, її наслідки, перинатальну захворюваність і смертність. Критеріями діхоріальності були такі ультразвукові ознаки: наявність двох окремо розташованих плацент, товста міжплодова перегородка (більше 2 мм). Далі ми аналізували, враховуючи низький відсоток, лише монохоріальну діамніотичну вагітність (43 жінки) в рамках групи МД.

За програмою пренатального скринінгу УЗД було проведено у 98% вагітних в термінах 11-14, 18-22 і 32-34 тижнів. При цьому проводилася оцінка фетометричних параметрів, визначався ступінь зрілості плаценти за класифікацією Grannum P.A. (1979). Було запропоновано 4 ступеня ехографічного стану плаценти. Ступінь 0 (13-19 тижнів гестації) характеризується гомогенною ехонегативною паренхімою плаценти і добре візуалізованою рівною безперервною лінією амніохоріальної пластинки. Базальний шар зливається з тканиною плаценти. При I ступені (20-31 тижнів) в плаценті з'являються ехопозитивні «знаки» у вигляді ліній і ком, хоріальна

пластинка набуває дещо ундулюючий вигляд. Базальна пластина не визначається. II ступінь зрілості плаценти (32-37 тижнів) характеризується підвищеною акустичною щільністю плаценти з точковим розподілом в тканині, заглибленнями хоріальної пластинки, які не досягають базального шару, базальною пластинкою у вигляді ліній вздовж стінки матки. При III ступені зрілості (38-41 тижнів) паренхіма плаценти розділена на округлі щільні дольки з розрідженням в центрі, в хоріальній пластинці визначаються вдавлення. Базальна пластинка представлена пунктирною білою лінією. Одним з актуальних питань проблеми передчасного старіння плаценти (ПСП) є визначення ехографічно-морфологічних співвідношень структурних змін в плаценті в динаміці гестаційного процесу і при ПСП. Ехографічно-морфологічні зіставлення при фізіологічній вагітності підтвердили повну відповідність ехокартини розвитку плаценти етапам гістогенезу ворсин.

Для оцінки функціонального стану плода вивчали його біофізичний профіль (БПП), використовуючи методику Manning F.A. (1985). Кардіотокографічне дослідження (КТГ) проводилося на апараті «FETALCARE» непрямым способом у 100% вагітних. Оцінка даних КТГ проводилася по шкалі W. Fischer (1976), а також автоматизованим шляхом, використовуючи високоспецифічні STV-критерії Доуза-Редмана. Середня оцінка по шкалі Fischer W. в I групі була нижче, ніж у жінок II групи та склала: 7,21 балів і 8,34 балів відповідно.

Кардіотокограма відображає складні процеси життєдіяльності плода, тому її обробка полягає в аналізі різних характеристик, основними з яких є: базальний ритм (БР), осциляції, варіабельність базального ритму, акцелерації, децелерації, внутрішньохвилинна варіабельність ритму (STV – short-term variation), довгочасова варіабельність (LTV – long-term variation).

STV (short-term variation) – це показник різниці між середніми пульсовими інтервалами, зареєстрованими протягом попереднього і наступного проміжків, рівних 1/16 хвилини. Це синтетичний показник, розрахунок якого доступний лише автоматизованим системам. Його введення продиктоване бажанням замінити показник амплітуди миттєвих осциляцій, точний розрахунок якого був би вкрай важкий, зважаючи на велику кількість миттєвих осциляцій, що реєструються в ході дослідження. У нормі STV становить 5-10 мс.

LTV (long-term variation) розраховується як середнє значення різниці між мінімальними і максимальними пульсовими інтервалами за кожну хвилину, або в разі тривалої акцелерації між максимумом і базальним рівнем.

Кардіотокограма являє собою складну криву, яку можна описати безліччю різних функцій. Найбільш важливими критеріями є параметри, що описують варіабельність серцевого ритму

плода, оскільки за допомогою її аналізу можна з високою ймовірністю визначити наявності дистресу у плода, тобто розвитку гіпоксії, метаболічного та респіраторного ацидозу та інших загрозливих порушень. Зважаючи на складність кардіотокограм, її візуальний аналіз утруднений, тому в зв'язку з широким впровадженням комп'ютерної техніки стали використовуватися автоматизовані системи оцінки кардіотокограм. В кінці 1976 році W. Fischer запропонував систему бальної оцінки, модифіковану в 1978 році M. Krebs. Дана система бальної оцінки кардіотокограм набула широкого поширення, вона включає оцінку частоти базального ритму, амплітуди миттєвих осциляцій, частоти осциляцій, кількість акцелерацій і децелерацій за 30 хв., число порушень плода за 30 хв. В кінці дослідження система виставляє бальну оцінку, за якою з певним ступенем ймовірності (75%) можна судити про стан плода. Оцінка в 8-10 балів за цими критеріями свідчить про нормальну серцеву діяльність, 5-7 балів – про початкові ознаки порушення життєдіяльності, 4 бали і менше – про серйозні зміни стану плода.

Доплерометричне дослідження проводилося шляхом вимірювання кривих швидкостей кровотоку (КШК). В спектрі артеріальних судин визначали загальноприйняті кутонезалежні показники судинної резистентності: систоло-діастолічне співвідношення (СДС), індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ). Вимірювання показників проводилося в артерії пуповини (АП), правій та лівій маткових артеріях (ПМА і ЛМА), середньомозковій артерії плода (СМА), грудному відділі аорти (ГВА).

Для кількісного розрахунку обсягу навколоплідних вод, як різниці між обсягом маткової порожнини і обсягом плодів, використовували непрямий метод оцінки кількості вод – по вимірюванню лінійних розмірів кишень навколоплідної рідини, вільних від частин плоду і пуповини. Для висновку про наявність маловоддя необхідно, щоб будь-які два взаємно перпендикулярні розміри будь-якої кишень вод були менше контрольних величин. Для вирішення цього завдання в умовах одноплідної вагітності було запропоновано користуватися індексом амніотичної рідини (ІАР) по J.P. Phelan. Він визначається як сума вертикальних розмірів найбільших кишень навколоплідних вод в кожному з 4 умовно виділених квадрантів матки. Ці квадранти виходять в результаті її поділу двома взаємно перпендикулярними лініями (горизонтальна лінія ділить матку на верхню і нижню частини, і вертикальна – на праву і ліву половини). Отримана величина порівнюється з належними значеннями для даного терміну вагітності по діаграмах. Використання показника ІАР дозволяє оцінювати динаміку зміни обсягу навколоплідної рідини.

Lyndon M.H. і співавтори (2000) розробили нормативні перцентильні шкали ІАР для 1-ого і 2-ого плодів при діамніотичній двійні на підставі

вимірювання ІАР в кожній амніотичній порожнині за методикою J.P. Phelan, при цьому кожен амніотичний мішок (при візуалізації амніотичної перегородки на всьому відрізку) умовно ділиться на квадранти уздовж вертикальної, горизонтальної або косої осі, напрямом яких має збігатися з розташуванням даного амніотичного мішка в порожнині матки.

Зарубіжні автори визначають багатоводдя в разі, коли вертикальний розмір хоча б однієї кишень амніотичної рідини більше 8 см, у вітчизняній літературі визначали багатоводдя у плода з двійнят при глибині найбільшої кишень вод: до 20 тижнів > 60 мм, від 20 до 22 тижнів > 80 мм, від 23 до 25 тижнів > 120 мм.

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.

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

Фізіологічний перебіг вагітності, ріст і розвиток плода залежить від адекватності гемодинаміки в системі «мати-плацента-плід», порушення якого визначає патогенез багатьох ускладнень вагітності, особливо на тлі багатоплідної вагітності. На сьогоднішній день доплерографія грає провідну роль в діагностиці різних відхилень матково-плацентарно-плодового кровотоку у близнюків.

Як видно з таблиці, у жінок з монохоріальною діамніотичною (МД) в порівнянні з діхоріальною діамніотичною (ДД) багатоплідною вагітністю спостерігалася в цілому недостовірною динаміка маткового кровотоку, яка характеризувалася зниженням максимальної швидкості кровотоку в

лівій матковій артерії на 10,14% у жінок з діхоріальною діамніотичною багатоплідною вагітністю в порівнянні з жінками з монохоріальною діамніотичною багатоплідною вагітністю. А максимальна швидкість кровотоку в правій матковій артерії навпаки превалювала у жінок з діхоріальною діамніотичною багатоплідною вагітністю в порівнянні з жінками з монохоріальною діамніотичною багатоплідною вагітністю, різниця в показниках склала 18,16%.

Мінімальна швидкість кровотоку у жінок з монохоріальною діамніотичною багатоплідною вагітністю в лівій матковій артерії на 9,99% перевершувала мінімальну швидкість кровотоку в лівій матковій артерії в порівнянні з жінками з діхоріальною діамніотичною багатоплідною вагітністю ($88,08 \pm 6,93$ і $79,97 \pm 6,36$ см/с відповідно). Різниця мінімальних швидкостей кровотоку в правій матковій артерії склала 12,78% з більшими значеннями у жінок з діхоріальною діамніотичною багатоплідною вагітністю ($41,78 \pm 5,02$ см/с) в порівнянні з жінками з монохоріальною діамніотичною багатоплідною вагітністю ($36,44 \pm 2,29$ см/с).

Щодо такого показника, як індекс резистентності, то в лівій матковій артерії цей показник в кожній групі вагітних жінок був абсолютно ідентичний і склав $0,47 \pm 0,02$ умовних одиниць, що свідчить про відсутність різниці в опорі судин для потоку крові як при монохоріальній діамніотичній, так і при діхоріальній діамніотичній багатоплідній вагітності. У правій матковій артерії різниця в індексах резистентності також була незначною і склала 4,26% на користь діхоріальної діамніотичної багатоплідної вагітності, при якій цей індекс дорівнював також, як і в лівій матковій артерії, $0,47 \pm 0,02$ умовних одиниць, а при монохоріальній діамніотичній багатоплідній вагітності індекс резистентності склав $0,45 \pm 0,02$ умовних одиниць. Таким чином, можна зробити висновок про відсутність клінічно значущих змін в такому ключовому доплерометричному показнику матково-плацентарно-плодового кровотоку у близнюків з різним типом плацентації, як індекс резистентності.

Мінімальні зміни пульсаційного індексу також були виявлені в лівій матковій артерії, різниця між пульсаційним індексом при монохоріальній діамніотичній багатоплідній вагітності ($0,74 \pm 0,05$ умов. од.) по відношенню до діхоріальної діамніотичної багатоплідної вагітності ($0,72 \pm 0,03$ умов. од.) склала 2,78%. У правій матковій артерії різниця пульсового індексу була більш значущою і склала 12,50% на користь діхоріальної діамніотичної багатоплідної вагітності ($0,8 \pm 0,09$ умов. од.), в той час як при монохоріальній діамніотичній багатоплідній вагітності пульсаційний індекс склав $0,7 \pm 0,04$ умовних одиниць.

Систоло-діастолічне співвідношення в лівій матковій артерії при монохоріальній діамніотичній багатоплідній вагітності складало $1,92 \pm 0,06$ умовних одиниць, при діхоріальній діамніотичній

багатоплідній вагітності – $1,82 \pm 0,07$ умовних одиниць, різниця ж між цими показниками була незначною – 5,49%. У правій матковій артерії були отримані практично рівнозначні результати систоло-діастолічного співвідношення при МД багатоплідній вагітності – $1,94 \pm 0,08$ умовних одиниць і при ДД багатоплідній вагітності – $1,95 \pm 0,1$ умовних одиниць, а різниця між цими показниками склала – 0,51%, що також свідчить про відсутність клінічної значущості виявлених змін доплерометрії в групах обстежених жінок з багатоплідною вагітністю.

При доплерометричному обстеженні особливостей кровопостачання кожного плода в межах однієї хоріальності ми виявили, що при монохоріальній діамніотичній двійні різниця в максимальній і мінімальній швидкостях кровотоку по артерії пуповини між першим і другим плодом склала 2,78% і 0,46% відповідно на користь першого плода. Також незначно був підвищений індекс резистентності у першого плода – на 1,54%. Що стосується пульсаційного індексу і систоло-діастолічного співвідношення, то ці показники у другого плода не набагато перевищували аналогічні показники першого плода і різниця склала 2,61% і 1,23% відповідно. Венозний кровоток також не мав значних відмінностей у обох плодів (перший і другий плід – $16,92 \pm 0,29$ і $16,59 \pm 0,36$ см/с відповідно) і різниця склала 1,99%, що не має особливої клінічної значущості для перебігу вагітності і пологового періоду.

При діхоріальній діамніотичній двійні максимальна і мінімальна швидкості кровотоку по артерії пуповини були дещо вище у другого плода – на 2,54% і 1,16% відповідно. У першого ж плода спостерігалось незначне підвищення опору судин – індекс резистентності першого плода ($0,65 \pm 0,02$ умов. од.) перевищував аналогічний показник другого плода ($0,61 \pm 0,01$ умов. од.) на 6,56%, а найбільша відмінність в показниках першого ($1,08 \pm 0,06$ умов. од.) і другого плода ($0,97 \pm 0,04$ умов. од.) була виявлена у пульсаційного індексу – 11,34%. Систоло-діастолічне співвідношення також було вище у першого плода і різниця між плодами становила 7,55%. Венозний кровотік був практично рівнозначний і у першого, і у другого плода при діхоріальній діамніотичній двійні, а різниця в показниках була 0,18%. Отримані результати показали, що достовірних відмінностей між I і II плодом в рамках однієї хоріальності досягти не вдалося.

Проведений аналіз гемодинамічних змін в ФПК при багатоплідній вагітності виявив такі особливості: у першого плода з монохоріальної діамніотичної двійні максимальна швидкість кровотоку в артеріях пуповини перевищувала максимальну швидкість кровотоку в артеріях пуповини першого плода з діхоріальної діамніотичної двійні на 18,63% і другого плода з ДД на 15,62% достовірно ($p < 0,05$), а мінімальна швидкість кровотоку в артеріях пуповини у першого плода з монохоріальної діамніотичної двійні пе-

ревищувала аналогічний показник першого плода з діхоріальної діамніотичної двійні на 8,43% і другого плода з ДД на 7,17%.

Схожі результати були отримані нами і при зіставленні максимальної швидкості кровотоку в артеріях пуповини другого плода з монохоріальної діамніотичної двійні та першого-другого плода з діхоріальної діамніотичної двійні, різниця склала відповідно 15,42 і 12,50% достовірно ($p < 0,05$). Порівняння показників мінімальної швидкості кровотоку в артеріях пуповини другого плода з монохоріальної діамніотичної двійні та мінімальної швидкості кровотоку в артеріях пуповини першого-другого плода з діхоріальної діамніотичної двійні свідчить про превалювання вищевказаного показника у другого плода з монохоріальної діамніотичної двійні на 7,94 і 6,68% відповідно.

Щодо індексу резистентності в артеріях пуповини першого плода з МД двійні в порівнянні з першим і другим плодом з ДД двійні, то в разі першого плода з ДД різниця була незначною – 1,54%, а по відношенню до другого плода з ДД різниця виявлена більш істотно – 8,20%, що свідчить про більший опір в артеріях пуповини першого плода з МД двійні, особливо в порівнянні з другим плодом ДД двійні.

Між другим плодом з МД двійні та першим плодом ДД двійні різниці в індексах резистентності в артеріях пуповини виявлено не було, оскільки показники виявилися абсолютно ідентичними. Що стосується порівняння індексу резистентності в артеріях пуповини другого плода з МД двійні по відношенню до другого плода з ДД двійні, то різниця склала 6,56%, що так само говорить про високу резистентність в судинах артерій пуповини у другого плода з МД двійні по відношенню до другого плода з ДД двійні.

Цікаві результати отримані при зіставленні показників пульсаційного індексу у обстежуваних

груп: у першого і другого плодів з МД двійні різниця пульсаційного індексу по відношенню до першого плода з ДД двійні була незначною і склала 3,70 і 15,46% відповідно достовірно ($p < 0,05$). Найбільші відмінності отримані нами при зіставленні першого і другого плода з МД двійні з другим плодом з ДД двійні – 15,46 і 18,56% відповідно достовірно ($p < 0,05$), що свідчить про зниження пульсаційного індексу у першого і другого плодів із МД двійні.

Відносно систоло-діастолічного співвідношення простежується аналогічна показникам пульсаційного індекса динаміка – у першого і другого плодів з МД двійні різниця систоло-діастолічного співвідношення по відношенню до першого плода з ДД двійні була незначною і склала 7,36 і 15,47% відповідно достовірно ($p < 0,05$), а у першого і другого плодів з МД двійні різниця систоло-діастолічного співвідношення по відношенню до другого плода з ДД двійні склала 8,70 і 16,91% відповідно достовірно ($p < 0,05$).

Оцінка флебогемодинаміки та її тип при вивченні властивостей доплерометрії кровотоку в вені пуповини (венозний кровоток, V_{max}) показали зменшення венозного кровотоку у першого плода з МД двійні по відношенню до першого і другого плодів із ДД двійні з різницею в 0,83 і 1,01% відповідно, а у другого плода з МД двійні по відношенню до першого і другого плодів із ДД двійні спостерігалася протилежна ситуація – збільшення венозного кровотоку на 1,13 і 0,96% відповідно, що може свідчити на користь ретроградного венозного кровотоку у другого плода з МД двійні.

Для більш наочної оцінки динаміки основних параметрів васкулярної резистивності артерій пуповини у жінок з багатоплідною вагітністю ми представили рис. 1.

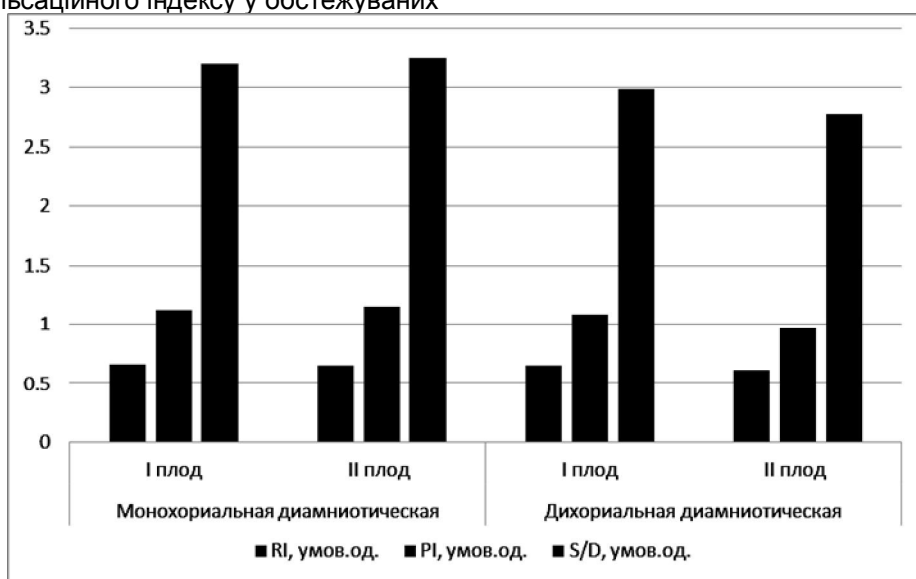


Рис. 1. Характеристика основних параметрів васкулярної резистивності плацентарного кровообігу при багатоплідній вагітності.

Як видно з представлених даних, у жінок з МД стан плацентарного кровообігу був істотно гірше, ніж у жінок з ДД. Це проявлялося більш високими інтегральними показниками елевації судинного опору: як індексів RI, PI, так і показника S / D. Кровоток в середній мозковій артерії у першого і другого плода монохоріальної діамніотичної двійні щодо таких доплерометричних показників, як максимальна і мінімальна швидкість кровотоку, не мав достовірно значущих відмінностей: Vmax у I плода з МД двійні була більше на 4,68%, а Vmin II плода з МД двійні перевищувала аналогічний показник I плода на 2,54%. Практично відсутня відмінність і в індексі резистентності в середній мозковій артерії I і II плода з МД – $0,78 \pm 0,01$ і $0,77 \pm 0,02$ умов. од. відповідно. Значуща достовірна ($p < 0,05$) відмінність отримана при порівнянні пульсового індексу – I плода з МД двійні перевищення аналогічного показника на 15,22% в порівнянні з II плодом з МД двійні свідчить про погіршення кровопостачання головного мозку II плода з МД двійні. Систолю-діастолічне співвідношення I плода з МД двійні превалювало на 6,94% по відношенню до II плода з МД двійні, що не представляє для нас клінічно значимого інтересу.

Відносно діхоріальної діамніотичної двійні Vmax в середній мозковій артерії була вище у II плода з ДД двійні на 1,72%, також і Vmin II плода з ДД двійні перевищувала аналогічний показник I плода на 10,93%. Індекс резистентності і пульсовий індекс практично не розрізнялися у обох плодів: індекс резистентності був вище у II плода з ДД двійні на 3,85%, а пульсовий індекс був вище у I плода з ДД двійні на 2,68%. Систолю-діастолічне співвідношення також превалювало у I плода з ДД двійні на 7,60%, що в цілому не грає істотної ролі в перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду новонароджених дітей.

Наведені дані також вказують, що статистично значуща різниця між I і II плодом при одній хоріальності практично відсутня, крім показника PI при МД (різниця + 15,22% на користь I плода) і показника V min при ДД ($\Delta -10,93\%$ на користь II плода).

Отримані результати показали, що відносно максимальної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії достовірних відмінностей між I плодом з МД двійні в порівнянні з першим-другим плодом з ДД двійні не виявлено достовірно значущих відмінностей – різниця на користь I плода з МД двійні склала 2,26 і 0,51% відповідно. По відношенню до другого плода з МД двійні перевага в даному показнику було у першого-другого плода з ДД двійні – 2,31 і 3,98% відповідно. Достовірні результати ($p < 0,05$) були отримані при порівнянні плодів за показником мінімальної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії плода: у першого-другого плода з ДД двійні цей показник був вище на 9,30 і 18,53% відповідно по відношенню до I плода з ДД двійні, а також на 6,93 і 16,40% відповідно по відношен-

ню до II плода з ДД двійні, що може свідчити на користь більш активного кровообігу мозку саме у близнюків з діхоріальною плацентацією.

Індекс резистентності був абсолютно ідентичний у I плода з МД двійні та II плода з ДД двійні, а при порівнянні перших плодів з МД і ДД двійнят отримано відмінність в 4,00% на користь I плода з МД двійні. Також незначно вище був індекс резистентності у II плода з МД двійні по відношенню до I плода з ДД двійні – на 2,67%. У II плода з ДД двійні індекс резистентності превалював над аналогічним показником II плода з МД двійні на 1,28%, що не є значущою відмінністю для дослідження.

Істотно і достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися порівнювані групи щодо показника пульсового індексу. Так, I плід з МД двійні достовірно ($p < 0,05$) мав вищі цифри пульсового індексу на 38,56 і 42,28% відповідно по відношенню до першого і другого плода з ДД двійні, а II плід з МД двійні перевищував аналогічний показник I і II плода з ДД двійні на 20,26 і 23,49% відповідно достовірно ($p < 0,05$). Описані зміни говорять про зниження кровотоку в середній мозковій артерії у плодів з монохоріальної двійні та погіршенні кровопостачання їх мозку.

Достовірна ($p < 0,05$) різниця систолю-діастолічного співвідношення була виявлена тільки в парі I плід з МД двійні та II плід з ДД двійні – 13,24%. В інших парах порівнюваних груп відмінності в систолю-діастолічному співвідношенні були незначні і недостовірні.

Церебро-плацентарне співвідношення – значення відношення індексу резистентності в середній мозковій артерії до індексу резистентності в артерії пуповини, яке в фізіологічних умовах перевищує 1,0. Зниження цього показника менше 1,0 свідчить про перерозподіл плодового кровотоку в бік життєво важливих органів, в першу чергу мозку (феномен централізації плодово-плацентарного кровообігу).

Як свідчать наведені дані, церебро-плацентарне співвідношення у першого і другого плода при монохоріальній діамніотичній двійні визначено на рівні більше одиниці – 1,14 і 1,12 умовних одиниць, а у першого і другого плода при діхоріальній діамніотичній двійні – 1,16 і 1,21 умовних одиниць, що знаходиться в межах норми і не свідчить на користь централізації плодово-плацентарного кровообігу. Достовірних розбіжностей між групами в рамках однієї хоріальності визначено не було (різниця склала 1,79% та $-4,13\%$, відповідно).

Із наведених вище даних випливає, що церебро-плацентарне співвідношення незначно превалювало у першого плода із ДД двійні по відношенню до першого плода із МД двійні – на 1,72%, більш значима відмінність виявлена у другого плода із ДД двійні по відношенню до першого плода із МД двійні – 5,79%. При порівнянні другого плода із МД двійні виявлена аналогічна динаміка – церебро-плацентарне спів-

відношення першого та другого плода із ДД двійні перевищувало аналогічний показник другого плода із МД двійні на 3,45 та 7,44% відповідно достовірно ($p < 0,05$). Тобто в межах різної хоріальності виявлені хоч і незначні, але відмінності в показниках церебро-плацентарного спів-

відношення не на користь монохоріальної плацентації. Проте виявлені зміни не мають великої клінічної значимості для прогнозу централізації плодово-плацентарного кровообігу.

Розподіл вагітних із МД и ДД за станом кровотоку в ФПК представлено на рис. 2.

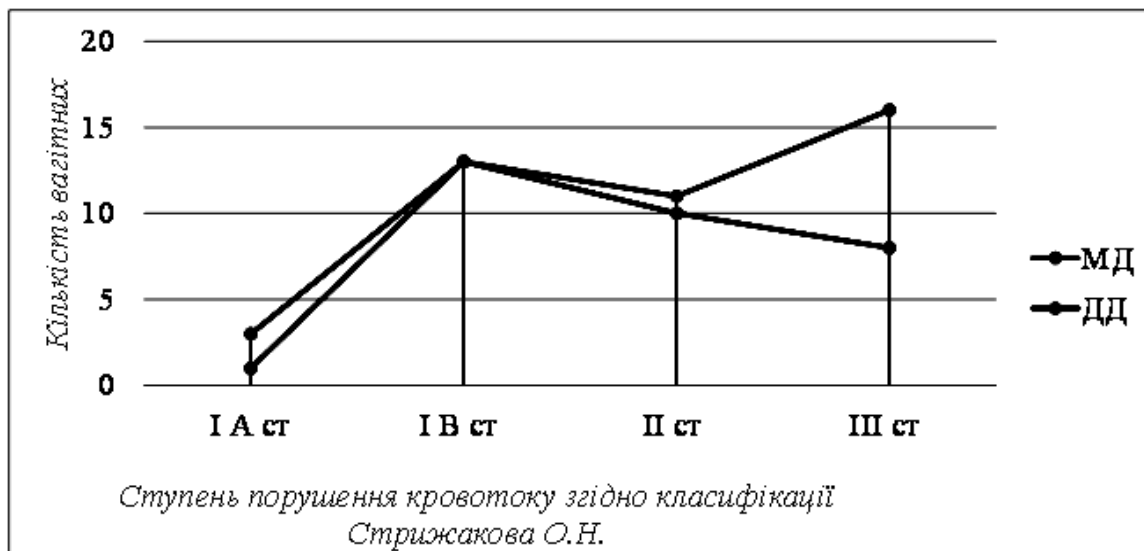


Рис. 2. Розподіл вагітних в залежності від типу порушення кровотоку в ФПК.

Як видно з графіка, достовірна різниця в кількості вагітних з порушенням матково-плацентарно-плодового кровотоку в залежності від типу хоріальності було виявлено лише для III стадії ($p < 0,05$) та для осіб без порушень 5% при МД та 47,69% при ДД ($p < 0,05$). В обох групах кількість осіб з порушенням МПК перебільшувала 50%. У осіб з ДД кількість жінок з компенсованим патологічним кровотоком була співставною. Ці дані вказують на ще один аргумент в сторону контрарерсійних поглядів на хід монохоріальної і діхоріальної двійні, не всі монохоріальні двійні можуть мати негативні перинатальні наслідки, їх реалізація може бути обумовлена компенсаторними можливостями ФПК.

Як видно з отриманих даних, індекс амніотичної рідини у випадку з монохоріальною діамніотичною двійнею мало відрізняється у першого і другого плода – $144,5 \pm 7,73$ і $148,65 \pm 7,98$ мм відповідно, різниця складає лише 2,79% на користь другого плода, перебуваючи в обох випадках в межах фізіологічної норми. При діхоріальній діамніотичній двійні індекс амніотичної рідини у першого і другого плода також не мав значних відмінностей між собою і становив $179,33 \pm 11,25$ і $187,06 \pm 14,46$ мм, відсоток різниці показників склав 4,13% також на користь другого плода із ДД двійні. Тобто в межах однієї хоріальності достовірної різниці в показниках індексів амніотичної рідини між першим та другим плодом виявлено не було.

При порівнянні індексу амніотичної рідини між плодами із різною хоріальністю отримані статистично значимі та достовірні ($p < 0,05$) результати: індекс амніотичної рідини був значно вище у

плодів із діхоріальною плацентацією. Так, зокрема, перший та другий плоди із ДД двійні перевищували перший плід із МД двійні за показником індексу амніотичної рідини достовірно ($p < 0,05$) на 19,42 і 22,75% відповідно, а другий плід із МД двійні – на 17,11 та 20,53% відповідно і достовірно ($p < 0,05$). Це свідчить про певну диспропорцію у об'ємах навколоплідної рідини, особливо при МД.

Базуючись на отриманих даних при порівнянні індексу амніотичної рідини між плодами з різних хоріальностей простежується чітка тенденція помірного зменшення кількості навколоплідних вод у обох плодів при монохоріальному типі плацентації по відношенню до плодів з діхоріальним типом плацентації, що може негативно позначитися на внутрішньоутробному розвитку плода і майбутньому перебігу пологів.

Прийнята за кордоном бальна система оцінки антенатальної кардіотокографії Фішера в модифікації Кребса включає в себе оцінку частоти базального ритму, амплітуди миттєвих осциляцій, частоту осциляцій, кількість акцелерацій і децелерацій за 30 хв., число ворухінь плода за 30 хв. В обстежуваних нами групах вагітних жінок в межах однієї хоріальності достовірної різниці між плодами виявлено або зовсім не було – як при діхоріальній діамніотичній двійні, або різниця була мінімальна – 2,91% на користь другого плода із МД двійні. Проте в усіх групах обстежених жінок КТГ за Фішером не перевищувало 8 балів, знаходячись в межах 7,5-7,9 балів, що свідчить про стан компенсованої гіпоксії плода (дистрес), що звичайно обумовлене багатопліддям та підвищеним функціональним наванта-

женням плаценти.

Ускладнення розрахунків і математизація методик аналізу сприяє підвищенню точності діагностики стану плода. В останні роки був запропонований ряд синтетичних показників, розрахункових яких доступний тільки автоматизованим системам. До їх числа відноситься показник STV (аббревіатура англійських слів «short-term variation», тобто «коротка варіабельність»). Це показник різниці між середніми пульсовими інтервалами, зареєстрованими протягом попередніх і наступних проміжків, рівного 1/16 хвилини. У нормі цей показник коливається між 5 і 10 мсек. і покликаний замінити собою показник амплітуди миттєвих осциляцій, точний розрахунок якого був би вкрай важкий, зважаючи на велику кількість миттєвих осциляцій, що реєструються в ході дослідження. STV менше 5 мсек. необхідно інтерпретувати як ознаку низької варіабельності, STV більше 10 мсек. – аналогічний реєстрації салтаторного типу варіабельності.

У випадку наших груп дослідження в кожній підгрупі даний показник знаходиться у межах фізіологічної норми, при монохоріальній діамніотичній вагітності різниця STV між першим та другим плодом на користь останнього становить 7,74%, а при дихоріальній діамніотичній вагітності різниця STV між першим та другим плодом також на користь останнього склала 5,84%, не являючись статистично значимим для дослідження.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Вивчаючи стан матково-плацентарно-плодового кровотоку, ми виявили, що при неускладненому перебігу багатоплідної вагітності індекси кровотоку в артеріях пуповини мають тенденцію до зниження СДС, ІР та ПІ по мірі прогресування вагітності, а збільшення індексів кровотоку свідчило про підвищення периферійного спротиву. При дослідженні кровотоку в маткових артеріях значення індексів кровотоку при монохоріальному багатоплідді при збільшенні строка гестації не знижувалися, а зростали, що свідчить про порушення матково-плацентарного кровотоку навіть при неускладненому перебігу вагітності.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ЖЕНЩИН С МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Бабинчук Е.В.

Ключевые слова: монохориальная диамниотическая беременность, дихориальная диамниотическая беременность, индекс резистентности, пульсационный индекс, индекс амниотической жидкости.

Цель исследования: выявить основные закономерности маточно-плацентарной гемодинамики и плодово-плацентарного артериального кровотока у женщин с многоплодной беременностью. Для проведения исследования было отобрано 114 пациенток с диагностированной многоплодной беременностью. Все наблюдения проводились на базе родильного отделения №1 КП «Запорожский областной перинатальный центр» ЗОС в период с 2013 по 2015 годы. Диагноз многоплодной беременности устанавливали с помощью объективного исследования и подтверждали ультразвуковым исследованием. Все пациентки с многоплодной беременностью были разделены на 2 группы в зависимости от хориальности: I группа – 49 (42,98%) пациенток с монохориальной двойней, которая включала моноамниотическую (6 женщин) и диамниотическую (43 человек); II группа – 65 (57,02%) пациенток с ди-

Досліджуючи кровоток в середніх мозкових артеріях плодів, ми виявили при фізіологічному перебігу багатоплідної вагітності тенденцію до зменшення значення індексів периферійного опору при збільшенні строка гестації, а зумовлене це збільшенням діастолічного компонента кровотока. При патологічному перебігу багатоплідної вагітності спостерігалось значне зниження індексів мозкового кровотоку, що говорить про перерозподіл кровотоку для кращого постачання кров'ю головного мозку в умовах гіпоксії.

Література

1. Tudela F. The association between maternal height and pregnancy outcomes in twin gestations / F. Tudela, S. Gupta, A. Rebarber [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2016. – № 29 (23). – P. 3796-3799.
2. Maruotti G.M. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin gestations using the lambda sign: a systematic review and meta-analysis / G.M. Maruotti, G. Saccone, M. Morlando [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2016. – № 202. – P. 66-70.
3. Shebl O. The role of mode of conception in outcome of twin pregnancies / O. Shebl, T. Ebner, A. Sir [et al.] // Minerva Gynecol. – 2009. – № 61 (2). – P. 141-152.
4. Stirrup O.T. Patterns of Second- and Third-Trimester Growth and Discordance in Twin Pregnancy: Analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) Multiple Pregnancy Cohort [Electronic resource] / O.T. Stirrup, A. Khalil, F. D'Antonio [et al.] // Fetal Diagn Ther. – 2017. – Vol. 41, No. 2. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/27622538/>.
5. Treyvaud K. The influence of multiple birth and bereavement on maternal and family outcomes 2 and 7 years after very preterm birth / K. Treyvaud, A.C. Aldana, S.E. Scratch [et al.] // Early Hum Dev. – 2016. – № 100. – P. 1-5.
6. Сичинава Л.Г. Ультразвуковая диагностика в тактике ведения беременности и родов при многоплодии / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, С.А. Калашников // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 6. – С. 5-9.
7. Levytska K. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes / K. Levytska, M. Higgins, N.J. Sebire // Am. J. Perinatol. – 2016. – Sep.20. – P. 642-647.
8. Wei J. Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China / J. Wei, Q.J. Wu, T.N. Zhang [et al.] // Oncotarget. – 2016. – № 7 (21). – P. 797-803.
9. Chang Y.L. Increased Fetal Plasma Erythropoietin in Monochorionic Twin Pregnancies With Selective Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler / Y.L. Chang, A.S. Chao, H.H. Peng [et al.] // Twin Res Hum Genet. – 2016. – № 19 (4). – P. 383-388.
10. Bracero L.A. Ultrasound and histological measurements of dividing membrane thickness in twin gestations / L.A. Bracero, C. Huff, M.J. Blitz [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. doi: 10.1002/uog.17337.
11. Pourali L. Obstetrics and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancy following ART compared with spontaneous pregnancy / L. Pourali, S. Ayati, S. Jelodar [et al.] // Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd). – 2016. – № 14 (5). – P. 317-322.

хориальной диамниотической двойней, ведь именно хориальность и амниотичность определяют ход беременности, ее последствия, перинатальную заболеваемость и смертность.

Изучая состояние маточно-плацентарно-плодового кровотока, мы обнаружили, что при неосложненном течении многоплодной беременности индексы кровотока в артериях пуповины имеют тенденцию к снижению пульсационного индекса, систоло-диастолического соотношения и индекса резистентности по мере прогрессирования беременности, а увеличение индексов кровотока свидетельствовало о повышении периферического сопротивления. При исследовании кровотока в маточных артериях значения индексов кровотока при монохориальном многоплодии при увеличении срока гестации не снижались, а возрастали, что свидетельствует о нарушении маточно-плацентарного кровотока даже при неосложненном течении беременности. Исследуя кровоток в средних мозговых артериях плодов, мы обнаружили при физиологическом течении многоплодной беременности тенденцию к уменьшению значения индексов периферического сопротивления при увеличении срока гестации, а обусловлено это увеличением диастолического компонента кровотока. При патологическом течении многоплодной беременности наблюдалось значительное снижение индексов мозгового кровотока, что говорит о перераспределении кровотока для лучшего снабжения кровью головного мозга в условиях гипоксии.

При сравнении индекса амниотической жидкости между плодами из разных хориальностей прослеживается четкая тенденция умеренного уменьшения количества околоплодных вод у обоих плодов при монохориальном типе плацентации по отношению к плодам с дихориальным типом плацентации, что может негативно сказаться на внутриутробном развитии плода и будущем течении родов.

Summary

PECULIARITIES OF UTEROPLACENTAL HEMODYNAMICS AND FETOPLACENTAL ARTERIAL BLOOD FLOW IN WOMEN WITH MULTIFETAL PREGNANCY

Babinchuk O.V.

Key words: monochorionic diamniotic twin pregnancy, dichorionic diamniotic twin pregnancy, resistance index, pulsatility index, amniotic fluid index.

The aim of the paper was to identify the main peculiarities of utero-placental hemodynamics and fetoplacental arterial blood flow in women with multifetal pregnancy. 114 patients were involved in the study that was carried out in the maternity home №1 of municipal enterprise «Regional Prenatal Centre» during the period from 2013 to 2015. The diagnosis of multifetal pregnancy was established by objective examination and was confirmed by ultrasound investigation. All patients were subdivided into 2 groups depending on chorionicity: the first group included 49 (42,98%) patients with 3 monoovular twins, which included monoamniotic (6 women) and diamniotic (43 people); the second one included 65 (57,02%) patients with dichorionic-diamniotic twins, as chorionicity and amniotic type determine the course of pregnancy and its consequences, prenatal diseases and mortality. Studying the state of utero-placental-fetal circulation, it was determined that the uncomplicated course of multifetal pregnancy, indices of blood flow in the umbilical artery demonstrated a trend towards the decrease in resistance index, pulsatility index and systolic-diastolic ratio during the development of pregnancy, and the growth in blood flow indices indicated the increase in peripheral resistance. While studying the blood flow in uterine arteries the index of blood flow at monoovular multifetal pregnancy during the progression of gestation did not reduce but increased that suggested the pathology of utero-placental circulation even in uncomplicated pregnancy. Studying the blood flow in middle cerebral arteries of the fetuses we found out the physiological course of multifetal pregnancy can lead to the decrease in indices of peripheral resistance while gestation period increase. This is caused by the increase in diastolic component of blood flow. During the pathological course of multifetal pregnancy we observed significant decrease in indices of cerebral blood flow that indicated the redistribution of blood supply for better oxygen supply of brain in cases of hypoxia. Comparing the values of amniotic fluid indices of fetuses from different chorionicities we revealed a tendency toward the moderate decrease in amniotic fluid in both fetuses with monochorionic type of placentalation in relation to the fetuses of dichorionic placentalation type that can negatively affect fetal development and the future childbearing.

УДК 617.557:616-007.43.381-072.1-053.2

Байбаков В.М.

СПОСІБ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ НЕУСКЛАДНЕНИХ ПАХВИННИХ ГРИЖ У ДІТЕЙ

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, м. Дніпро

Мета дослідження - підвищити ефективність хірургічного лікування дітей з неускладненими пахвинними грижами шляхом удосконалення оперативної тактики. За період з 2013 по 2016 роки в хірургічному відділенні КУ «ДСКМЦМД ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР м. Дніпра було виконано 187 лапароскопічних втручань запропонованим способом з приводу неускладнених пахвинних гриж у дітей (хлопчиків - 102, дівчаток - 85). Всі діти були у віці до 5 років. В основу запропонованої моделі оперативного лікування була поставлена задача удосконалити відомий спосіб лапароскопічної корекції неускладнених пахвинних гриж у дітей (гернірафія PIRS). На підставі проведених досліджень встановлено, що на тлі пахвинної грижі порушення тестикулярного кровотоку у хлопчиків і порушення васкуляризації яєчника у дівчаток є факторами ризику розвитку безпліддя в репродуктивному періоді. Серед заходів, спрямованих на відновлення порушень дренажних систем яєчка при пахвинних грижах у хлопчиків і збереження васкуляризації яєчника у дівчаток при оперативному втручанні, головне місце займає використання патогенетично обґрунтованого способу хірургічної корекції патології на рівні глибокого пахвинного кільця з використанням сучасної лапароскопічної техніки. Ультразвуковий метод дослідження з використанням доплерівських технологій є високоефективним способом оцінки як анатомічних показників, що стосуються розмірів яєчка у хлопчиків і яєчника у дівчаток, судин, стану паренхіми репродуктивних органів, так і функціональних показників.

Ключові слова: пахвинні грижі, лапароскопія, діти.

Дана робота є фрагментом НДР «Оперативне лікування та реабілітація дітей з хірургічною патологією і вадами розвитку», № держ. реєстрації 0111U0011432, ІМ. 04.11.

Вступ

Відомо, що серед хірургічних захворювань пахвинної ділянки у дітей патологія необлітерованого піхового відростка очеревини складає найбільш чисельну групу та призводить до порушення усіх ланок дренажних систем яєчка у хлопчиків та васкуляризації яєчника у дівчат [1,3,4]. Наслідком цього є порушення регіонального кровообігу з високим ризиком розвитку, у подальшому, безпліддя [11].

При аналізі вітчизняної та іноземної літератури по даній темі звертає на себе увагу відсутність єдиних патогенетично обґрунтованих поглядів не тільки на окремі часткові питання, але і на такі кардинальні проблеми як:

- визначення оптимальних термінів радикальної операції;
- вибір найбільш малоінвазивних і оптимальних методів хірургічної корекції пахвинних гриж у дітей;
- розробка принципів післяопераційного ведення хворих;
- застосування реабілітаційних заходів з метою профілактики можливого чоловічого безпліддя в репродуктивному періоді [2,5,8,11].

Все це свідчить про необхідність і велике практичне значення подальшої розробки проблеми хірургічного лікування пахвинних гриж у дітей [13].

Відомо, що під час традиційних оперативних втручань перетин піхового відростка очеревини при порушеннях його облітерації у хлопчиків (пахвинні грижі) на всьому протязі сім'яного канатика в дитячому віці призводить до пошкодження тестикулярних судин, кремастерного м'язу, анастомозів між тестикулярними судина-

ми та піховим відростком очеревини, що зумовлює високу імовірність розвитку порушень кровообігу яєчка [6,9,10]. У дівчат під час традиційного оперативного втручання в пахвинній ділянці можливе травмування круглої зв'язки матки, яєчника, маточної труби, судин пахвинної ділянки [14].

Наведені чинники у подальшому можуть призвести до атрофії яєчка у хлопчиків та яєчника у дівчат, розвитку порушень гормональної функції та фертильності у репродуктивному періоді [7].

На сучасному етапі існує багато способів хірургічного лікування пахвинних гриж у дітей, але й сьогодні продовжується розробка ефективних методів хірургічної корекції цієї патології [7,12].

Основними недоліками багатьох існуючих методів оперативного втручання при пахвинних грижах є можливість травматизації елементів сім'яного канатика у хлопчиків та судин пахвинної ділянки у дівчат, виникнення рецидивів захворювання [3,9,14].

Мета дослідження

Підвищити ефективність хірургічного лікування дітей з неускладненими пахвинними грижами шляхом удосконалення оперативної тактики.

Об'єкт і методи дослідження

Спосіб лапароскопічної корекції неускладнених пахвинних гриж у дітей. За період з 2013 по 2016 роки у хірургічному відділенні КЗ «ДСКМЦМД ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР м. Дніпра було виконано 187 лапароскопічних втручань запропонованим способом з приводу неускладнених пахвинних гриж у дітей (хлопчиків – 102, дівчат – 85). Всі діти були в віці до 5 років.

Результати досліджень фіксувалися в медичних картах стаціонарних хворих і містили: скарги, анамнез, клінічні дані, УЗД пахвинної ділянки, метод оперативного втручання.

Результати досліджень та їх обговорення

В основу запропонованої моделі була поставлена задача вдосконалити відомий спосіб лапароскопічної корекції неускладнених пахвинних гриж у дітей (PIRS), застосування якого сприятиме зменшенню травматичності сім'яного канатика та поліпшенню ефективності шляхом удосконалення техніки ушивання внутрішнього пахвинного кільця.

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності ознак запропонованої моделі з вищезазначеним технічним результатом полягає в наступному.

Гідропрепаровку тканин в ділянці внутрішнього пахвинного кільця з боку черевної порожнини 0,9 % розчином NaCl залучають як додатковий метод профілактики кровотечі внаслідок травмування судин.

Гідропрепаровка тканин внутрішнього пахвинного кільця з використанням 0,9 % розчину NaCl, істотно знижує ризик травмування судин сім'яного канатика у хлопчиків та судин яєчника у дівчат, а від того попереджує онтогенез гідроцеле у хлопчиків або атрофії яєчника у дівчат.

Проведення нитки під очеревиною, по латеральній стінці пахвинного каналу, формування петлі, виймання голки, залишення петлі у черевній порожнині, всовування іншого кінця нитки у голку, її проведення через попередній прокол, під очеревиною, по протилежній стінці пахвинного каналу, а кінця нитки через петлю, виймання голки, виведення обох кінців нитки на передню черевну стінку, формування вузла, затягування кінців нитки у вузол і розміщення їх під шкірою характеризують техніку ушивання внутрішнього пахвинного кільця за методом PIRS. В заданій траєкторії нитка огинає внутрішнє пахвинне кільце, за допомогою петлі досягається герметичне затягування грижових воріт, що викликає сполучення грижового мішка з черевною порожниною, а також необхідність виконання зайвих проколів. На відміну від прототипу, гідропрепаровка тканин в ділянці внутрішнього пахвинного кільця з боку черевної порожнини та введення тканинного клею в просвіт грижового мішка зменшують травматизацію сім'яного канатика та поліпшують ефективність лікування, виключаючи ризики онтогенезу гідроцеле або атрофії яєчка.

N-бутилціаноакрилат (енбукрилат) є медичним клеєм рідкої форми, що полегшує нанесення його через просвіт грижового мішка, біосумісним, гемостатичним, антибактеріальним, негігтоксичним препаратом, що запобігає утворення вторинних запальних реакцій, а синій колір добре індукує в полі зору оперативного простору. Його введення у просвіт грижового мішка посилює надійність кісетного шва, виключає ризики анагенезів рецидиву грижі, гідроцеле або ат-

рофії яєчка, зменшує час хірургічного лікування. Властивості клею є достатніми для перевернення ефективності, зменшення травматичності та забезпечення прийняттого косметичного ефекту.

Сукупність запропонованих ознак забезпечує зменшення травматизації сім'яного канатика та поліпшення ефективності втручання при усуненні грижі, завдяки досягненню позитивних результатів внаслідок гідропрепаровки тканин 0,9% розчином NaCl з додатковим підведенням тканинного клею в просвіт грижового мішка та виключенню прийомів травматичного проведення голки навколо внутрішнього пахвинного кільця з високим ризиком травмування судин, притаманних прототипу. Тобто усунення грижі запропонованим методом досягається накладанням кісетного шва з боку черевної порожнини після проведеної гідропрепаровки тканин 0,9% розчином NaCl з додатковим підведенням тканинного клею в просвіт грижового мішка, а не простим накладанням кісетного шва в ділянці високого ризику травмування судин сім'яного канатика.

Для здійснення способу лапароскопічної корекції неускладнених пахвинних гриж у дітей використовувались: лапароскоп D-5 Karl Storz (Германія), тупокінцева голка G-19 (Германія), нитка пролен 3-0 (Україна), 0,9% розчин NaCl (Україна), тканинний клей N-бутилціаноакрилат (Україна), а для контролювання тиску CO₂ у черевній порожнині – електронний ендофлятор Karl Storz (Германія).

Запропонований спосіб лапароскопічної корекції неускладнених пахвинних гриж у дітей.

Під ендотрахеальним наркозом трансумбілікально встановлюється порт D-5 мм, через який у черевну порожнину вводять лапароскоп D-5 мм. Тиск CO₂ у черевній порожнині підтримують на рівні 9-10 мм рт.ст. Оглядають внутрішні пахвинні кільця і встановлюють наявність пахвинної грижі. Під відеоконтролем, у точці проекції внутрішнього пахвинного кільця, визначеній шляхом натискання на передню черевну стінку, у пахвинний канал вводять тупокінцеву голку G-19 з ниткою пролен 3-0, яку шляхом гідропрепаровки, з використанням 0,9% розчину NaCl, проводять з можливістю проходження під очеревиною, по латеральній стінці пахвинного каналу. При введенні нитки формують петлю. Виймають голку, залишаючи петлю у черевній порожнині, інший кінець нитки всовують у голку, проводять через попередній прокол, під очеревиною, по протилежній стінці пахвинного каналу, пропускаючи кінець нитки через петлю, виймають голку, виводять обидва кінці нитки на передню черевну стінку, формують вузол. У просвіт грижового мішка вводять однокомпонентний тканинний клей, виготовлений на основі N-бутилціаноакрилату. Клей наносять тонким шаром, він швидко змочує поверхню, на яку наноситься, і протягом 10 секунд відбувається його полімеризація. Кінці нитки затягують у вузол і розміщують під шкірою, а пупкову рану ушивають розсмоктуваними нитками.

Завдяки опрацюванню техніки ушивання внутрішнього пахвинного кільця, гідропрепаровці внутрішнього пахвинного кільця, підклеюванню кісетного шва N-бутилціаноакрилатом через просвіт грижового мішка, у запропонованому рішенні задачі знижуються ймовірність розвитку порушень кровообігу яєчка у хлопчиків та яєчника у дівчат, рівень ушкоджень тестикулярних судин яєчка, сім'яного канатика, як причини анагенезу гормональної функції, фертильності у репродуктивному часі, атрофії яєчка та виникнення гідроцеле, що інформує про перевернення ефективності та зниження травматичності.

Приклад. Хворий О.Н., 4 роки, надійшов до КЗ «Дніпровський медичний спеціалізований клінічний центр матері і дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР зі скаргами батьків на грижове випинання у пахвинній ділянці праворуч. При огляді виявили наявність грижового випинання розміром 20x40 мм, яке вільно вправлялося у черевну порожнину. Діагноз: пахвинна грижа праворуч. Рекомендоване оперативне втручання.

Після загальноклінічного обстеження та підготовки під ендотрахеальним наркозом трансумбілікально встановлювали порт D-5 мм, через котрий у черевну порожнину вводили лапароскоп D-5 мм. Тиск CO₂ у черевній порожнині доводили до 9-10 мм рт.ст. При огляді внутрішніх пахвинних кілець, спостерігали наявність пахвинної грижі праворуч. Під відеоконтролем, у точці проекції внутрішнього пахвинного кільця, визначеної шляхом натискання на передню черевну стінку, у пахвинний канал вводили тупокінцеву голку G-19 з ниткою пролен 3-0, яку шляхом гідропрепаровки, з використанням 0,9% розчину NaCl, проводили з можливістю ходу під очеревиною, по латеральній стінці пахвинного каналу. При введенні, з нитки формували петлю. Потім голку вилучали, а петлю залишали у черевній порожнині. В голку вводили інший кінець нитки, через попередній прокол голки нитку пропускали під очеревину, по протилежній стінці пахвинного каналу, так, щоб кінець нитки проходив через сформовану петлю. Потім голку вилучали, обидва кінці нитки виводили на передню черевну стінку. Перед затягуванням сформованого вузла, у просвіт пахвинного каналу вводили однокомпонентний тканинний клей, виготовлений на основі N-бутилціаноакрилату. Вузол затягували. За даними УЗД доплерографії тестикулярних судин правого яєчка, розташованого в калитці 12,0x8,5x5,5 мм, здійснюваної через 3 місяці після операції, індекс резистентності тестикулярної артерії (R_i) відповідав значенню 0,85, пікова систолічна швидкість кровотоку (V_{max}) – 3,96 см/с, порушення кровообігу та атрофія яєчка не спостерігалися.

Приклад клінічного використання запропонованої корисної моделі інформує про її високу корисність, що зв'язується з реалізацією високої патогенетичної дії, підтвердженою стабільністю

R_i та V_{max} у тестикулярній артерії за даними УЗД і доплерографії судин яєчка.

Наведені твердження підтверджують відтворення процесу з можливістю перевернення вищезазначеного технічного результату: зменшення травматизації сім'яного канатика, поліпшення ефективності за рахунок виключення ризиків онтогенезу гідроцеле, атрофії яєчка, збереження судинних колатералей, дислокованих між тестикулярними судинами, судинами піхвового відростка очеревини. Запровадження об'єкта сприятиме подальшому розвитку засобів лікування пахвинних гриж у дітей, нормалізації фізіологічного розвитку дітей. Натомість, характеристика способу, яка наведена у статті, визначає відмінність його від об'єктів аналогічного призначення і допускає можливість набуття ним правового статусу як корисної моделі процесу.

Висновки

1. На фоні пахвинної грижі розлади тестикулярного кровообігу у хлопчиків та порушення васкуляризації яєчника у дівчат є факторами ризику розвитку безпліддя в репродуктивному періоді.

2. Серед заходів, що направлені на відновлення порушень дренажних систем яєчка при вадах облітерації піхвового відростка очеревини у хлопчиків та збереження васкуляризації яєчника у дівчат при оперативному втручанні головне місце займає використання патогенетично обґрунтованого способу хірургічної корекції патології на рівні глибокого пахвинного кільця з використанням сучасної лапароскопічної техніки.

3. Ультразвуковий метод дослідження з використанням доплерівських технологій є високоефективним способом оцінки як анатомічних показників, що стосуються розмірів яєчка у хлопчиків та яєчника у дівчат, судин, стану паренхіми репродуктивних органів, так і функціональних показників.

Перспективи подальших досліджень

Поглиблена діагностика та вибір оптимального методу хірургічного лікування неускладнених пахвинних гриж у дітей залишаються актуальними питаннями. Наукові напрацювання останніх років засвідчують доцільність проведення анатомічно та патогенетичне обґрунтованих хірургічних втручань.

Основними напрямками для подальших досліджень є розробка сучасних та малоінвазивних методів хірургічної корекції даної патології. В основі цих способів повинні бути такі принципи: рання діагностика патології та ранній початок і атрауматичність хірургічного лікування, яка повинна досягатись удосконаленою оперативною технікою з використанням лапароскопічних способів в ділянці глибокого пахвинного кільця, відмовою від широкої мобілізації і видалення грижового мішка, використання новітніх технологій електрокоагуляції при маніпуляціях під час оперативного втручання.

Література

1. Акбашев Р.Н. Лапароскопическое лечение ущемлённых паховых грыж у детей : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.35 «Детская хирургия» / Р.Н. Акбашев. – Уфа, 2006. – 23 с.
2. Ахтемійчук Ю.Т. Топографо-анатомічне обґрунтування хірургічних операцій / Ю.Т. Ахтемійчук, П.М. Скорейко // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 3-8.
3. Горбатюк О. М. Діагностика судинних розладів яєчка у дітей при його хірургічній патології / О. М. Горбатюк : матеріали конф. присвяченої 30-річчю клініки судинної хірургії у Львові [«Актуальні питання ангіології», (м. Львів, 5-7 жовтня 2000 р.). – Львів, 2000. – С. 74.
4. Горбатюк О. М. Загальні закономірності патогенезу чоловічої неплідності, обумовленої патологією вагінального відростка очеревини / О. М. Горбатюк // Урологія. – 2000. – № 2. – С. 47-49.
5. Грицуляк Б. В. Стан макро- та мікроциркуляторного русла і паренхіми яєчка в умовах прямої пахвинної грижі у чоловіків репродуктивного віку / Б. В. Грицуляк, В. Б. Грицуляк, О. Є. Халло // Галицький лікарський вісник. – 2010. – № 1. – С. 26-27.
6. Грицуляк Б. В. Структурно-функціональні особливості кровоносного русла і паренхіми яєчка та над'яєчка у чоловіків віком 75-90 років / Б. В. Грицуляк, В. Б. Грицуляк, О. І. Готюр // Науковий вісник Ужгородського нац. ун-ту. Серія «Медицина». – 2013. – Вип.1(46). – С. 12-15.
7. Дронов А. Ф. Эндоскопическая хирургия у детей / А. Ф. Дронов, И. В. Поддубный, В. И. Котловский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 437 с.
8. Божедомов В. А. Патогенез снижения фертильности при аутоиммунных реакциях против сперматозоидов / В. А. Божедомов, М. А. Николаева, И. В. Ушакова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 64-69.
9. Стальмахович В. Н. Эндоскопическое или открытое паховое грыжесечение / В. Н. Стальмахович : материалы Российского симпозиума детских хирургов [«Хирургия патологии полового развития у детей», г. Саратов 24-26 апреля, 2007 г. – Саратов, 2007. – С. 48.
10. Яцків О. Г. Причини і форми чоловічого непліддя та методи діагностики еякуляту як основного показника чоловічого здоров'я / О. Г. Яцків, А. Т. Тарновська // Вісник Львівського університету. Серія «Біологічна». – 2012. – Вип. 60. – С. 4-20.
11. Carneiro P. M. Occurrence of contralateral inguinal hernia in children following unilateral inguinal herniotomy / P. M. Carneiro, L. Rwanyuma // East. Afr. Med. J. – 2004. – Vol. 81, № 11. – P. 574-576.
12. Owings E. P. A new technique for laparoscopic exploration to find contralateral patent processus vaginalis / E. P. Owings, K. E. Georgeson // Surg. Endosc. – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 114-116.
13. Schier F. Direct inguinal hernias in children: laparoscopic aspects / F. Schier // Pediatr. Surg. Int. – 2010. – Vol. 16, № 8. – P. 562-564.
14. Tan H. L. Laparoscopic repair of inguinal hernias in children / H. L. Tan // J. Pediatr. Surg. – 2001. – Vol. 36, № 5. – P. 880-833.

Реферат

СПОСОБ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕОСЛОЖНЁННЫХ ПАХОВЫХ ГРЫЖ У ДЕТЕЙ

Байбаков В.М.

Ключевые слова: паховые грыжи, лапароскопия, дети.

Цель исследования – повысить эффективность хирургического лечения детей с неосложнёнными паховыми грыжами путём усовершенствования оперативной тактики. За период с 2013 по 2016 годы в хирургическом отделении КУ «ДСКМЦМР им. проф. М.Ф. Руднева» ДОС г. Днепра было выполнено 187 лапароскопических вмешательств предложенным способом по поводу неосложнённых паховых грыж у детей (мальчиков – 102, девочек – 85). Все дети были в возрасте до 5 лет. В основу предложенной модели оперативного лечения была поставлена задача усовершенствовать известный способ лапароскопической коррекции неосложнённых паховых грыж у детей (гернирафия PIRS). На основании проведенных исследований установлено, что на фоне паховой грыжи нарушения тестикулярного кровотока у мальчиков и нарушения васкуляризации яичника у девочек являются факторами риска развития бесплодия в репродуктивном периоде. Среди мероприятий, направленных на восстановление нарушений дренажных систем яичка при паховых грыжах у мальчиков и сохранение васкуляризации яичника у девочек при оперативном вмешательстве, главное место занимает использование патогенетически обоснованного способа хирургической коррекции патологии на уровне глубокого пахового кольца с использованием современной лапароскопической техники. Ультразвуковой метод исследования с использованием доплеровских технологий является высокоэффективным способом оценки как анатомических показателей, что касается размеров яичка у мальчиков и яичника у девочек, сосудов, состояния паренхимы репродуктивных органов, так и функциональных показателей.

Summary

LAPOSCOPIC CORRECTION OF UNCOMPLICATED INGUINAL HERNIA IN CHILDREN

Baybakov V. M.

Key words: inguinal hernia, laparoscopy, children.

Objectives: to increase the effectiveness of surgical treatment of children with uncomplicated inguinal hernias by improving operational tactics. During the period from 2013 to 2016 at the surgical department of Municipal Medical Centre named after prof. M.F. Rudnev, Dnipro, 187 laparoscopic procedures were performed by the proposed method over the uncomplicated inguinal hernias in children (boys – 102, girls – 85). All the children were under the age of 5 years. The basis of the model proposed for surgical treatment of the task to improve the known method of laparoscopic correction uncomplicated inguinal hernias in children (herniography PIRS) was set. On the background of an inguinal hernia of testicular blood flow disorders in boys and disorders of vascularisation of the ovary in girls are risk factors for infertility in the reproductive period. Among the measures aimed at restoring drainage systems disorders of testicular inguinal hernias in males, and the preservation of ovarian vascularisation in girls with surgical intervention, it is dominated by the use of pathogenetically grounded method of surgical correction of pathology at the level of the deep inguinal ring with the use of modern laparoscopic technique. Ultrasonic method of study using Doppler technology is a highly effective way to assess both anatomical parameters with regard to the size of the testis in boys and ovaries in girls, vessels, parenchyma state of reproductive organs, and functional parameters.

УДК: [617.735+617.764.1-008.8]

Безкоровайна І.М., Наконечний Д.О.

ВПЛИВ КОМП'ЮТЕРНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ЗМІНИ ЯКІСНОГО СКЛАДУ СЛЬОЗИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

В статті представлені результати обстеження 60 студентів у віці від 19 до 26 років. Студентам надавалося дозоване комп'ютерне навантаження протягом 60, 90, 120 та 240 хвилин. Так, протягом 60 хвилин спостерігалася незначна зміна кристалографічних ознак на кристалограмах при зберіганні сльозопродукції, що свідчило про безпечність його використання протягом даного часу. Протягом 90 хвилин збільшується кількість патологічних кристалографічних ознак на 19% при зберіганні сльозопродукції, які свідчать про початкові порушення рівноваги між компонентами сльози. Застосування протягом 120 та 240 хвилин – супроводжувалося появою у центральній зоні кристалів солей, що формували хрестоподібні фігури з порушенням сльозопродукції, що свідчило про значне порушення рівноваги між компонентами сльози.

Ключові слова: комп'ютерне навантаження, нативна кристалографія сльози, кристалографічні ознаки.

Вступ

У наш час комп'ютерна техніка постійно застосовується в навчанні та побутовому спілкуванні студентів. Поширені персональні комп'ютери, основним елементом з яких є монітор, постійно використовуються невеликі гаджети, що створює складні умови зорового сприйняття через спосіб формування зображення (дискретне, а не безперервне, як на паперовому носії) і його характер [5,7].

Патологія органу зору є однією з найпоширеніших причин погіршення здоров'я студентів. Традиційно, дану ситуацію пов'язують з формуванням або прогресуванням аметропії [1]. Також, нерідко на медогляді студенти пред'являють «набір скарг» характерних для синдрому «сухого ока» (ССО) [4,6]. Однак, в доступній літературі ми не знайшли даних про зміни якісного складу сльози під впливом комп'ютерного навантаження у студентів [2,3]. Тому подальші дослідження в даній галузі є своєчасними і актуальними.

Мета дослідження

Дослідити зміни якісного складу сльози при комп'ютерному навантаженні у студентів ВДНЗУ «УМСА».

Матеріали і методи дослідження

В умовах кафедри оториноларингології з офтальмологією ВДНЗУ «УМСА» було обстежено 60 студентів-добровольців (120 очей) віком від 19 до 26 років, у середньому $23 \pm 1,4$ роки.

Дослідження проходило в два етапи: I - досліджували якісний склад сльози без впливу комп'ютерного навантаження, II - аналізували вплив комп'ютерної дії після дозованого навантаження у вигляді роботи за комп'ютером протягом 60, 90, 120 та 180 хвилин на зміни якісного складу сльози.

Методи дослідження включали кількісний та якісний аналіз сльози: для визначення кількісного аналізу сльози використовували тест Ширмера, для визначення якісного аналізу сльози використовували нативну кристалографію сльози.

Забір сльози для кристалографії здійснювали з нижнього склепіння кон'юнктивального мішка за допомогою стерильних градуйованих піпеток, біосубстрат поміщали в пробірки Еппендорфа не більше ніж на 2 години. Потім інсуліновим шприцом наносили краплю біосубстрату на знежирене предметне скло, що розташовувалося горизонтально. При температурі 20-25°C і відносній вологості повітря 65-70% зразок висушувався протягом 24 годин. Вивчення кристалограм проводили під світловим мікроскопом при збільшенні у 40, 100, 200 та 800 раз і фотографували через мікрофотонасадку.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 6,0 (StatSoft. Inc., США), описової статистики пакету програм EXEL.

Результати та їх обговорення

За відсутності комп'ютерного навантаження у 73% (44 особи) випадків виявлена рівновага між аморфною, проміжною та центральною зонами фації сльози. Кристали солей центральної зони фації сльози мали папоротеподібну структуру у 95% (57 осіб) випадків (рис. 1). У 16 осіб (27%) спостерігалися ознаки порушення рівноваги між компонентами сльози: дрібні точкові вкраплення аморфної та проміжної зони у вигляді кристалів та хаотичні тріщини периферичного поясу (рис.2). При перевірці кількісного складу сльози – тест Ширмера в середньому складав $14,0 \pm 0,5$ мм.

Після 60-хвилинного комп'ютерного навантаження у 67% (40 осіб) відмічалася рівновага між аморфною, проміжною та центральною зонами фації сльози. Кристали солей центральної зони фації сльози мали папоротеподібну структуру у 95% випадків. Незначно збільшилася кількість випадків, які свідчили про порушення рівноваги між компонентами сльози, а саме: дрібні точкові вкраплення аморфної та проміжної зони у вигляді кристалів – 30% (18 чоловіків) та хаотичні тріщини периферичного поясу – 33% (20 чоловіків). Тест Ширмера в середньому складав $14 \pm 1,0$ мм.

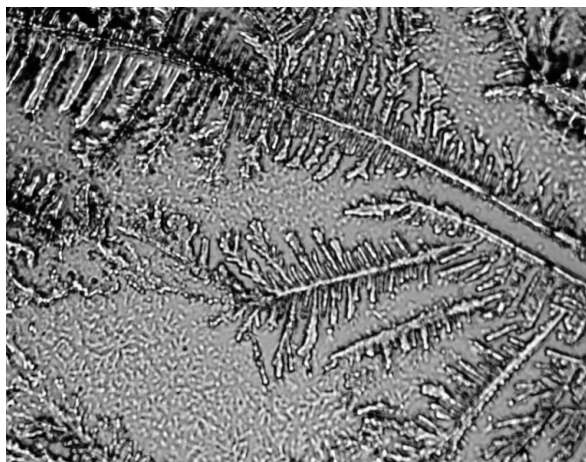


Рис. 1. Папоротеподібна структура кристалів солей центральної зони фації сльози. Збільшення (1:100).

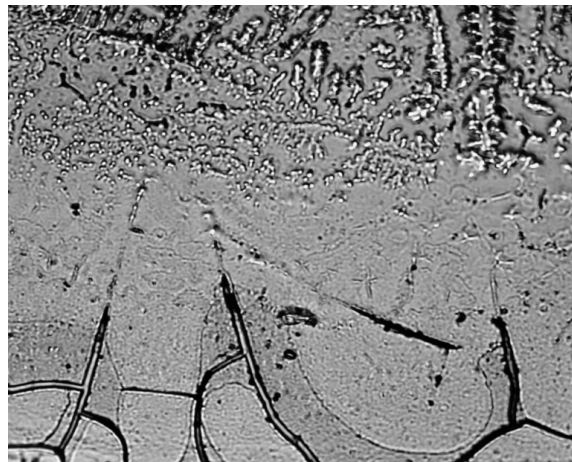


Рис. 2. Дрібні точкові вкраплення аморфної та проміжної зони у вигляді кристалів та хаотичні тріщини периферичного поясу. Збільшення (1:100).

Після 90 хвилин комп'ютерного навантаження лише у 48% (29 осіб) відмічалася рівновага між аморфною, проміжною та центральною зонами фації сльози, але кристали солей центральної зони фації сльози мали папоротеподібну структуру у 50 осіб (83%). У 27 осіб (45%) спостерігалися дрібні точкові вкраплення аморфної та проміжної зони у вигляді кристалів та у 31 особи (52%) - хаотичні тріщини периферичного поясу. Тест Ширмера в середньому складав $14 \pm 1,0$ мм.

Після 120 хвилин комп'ютерного навантаження рівновага між аморфною, проміжною та

центральною зонами фації сльози була у 21 особи (35%). Папоротеподібна форма кристалів солей центральної зони фації сльози відмічена у 27 осіб (45%). У 55% (33 осіб) у центральній зоні виявлені кристали солей, що формували хрестоподібні фігури (рис. 3). Також, були дрібні точкові вкраплення аморфної та проміжної зони у вигляді кристалів – 55% (33 осіб) та хаотичні тріщини периферичного поясу – 65 % (39 осіб). Тест Ширмера в середньому складав $13,0 \pm 2,0$ мм.

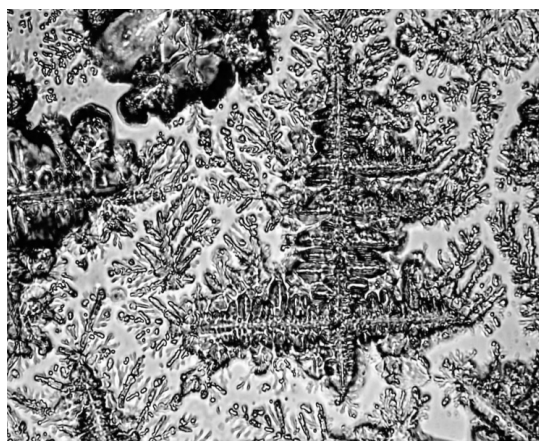


Рис. 3. Кристали солей, що формують хрестоподібні фігури у центральній зоні фації сльози. Збільшення (1:200).

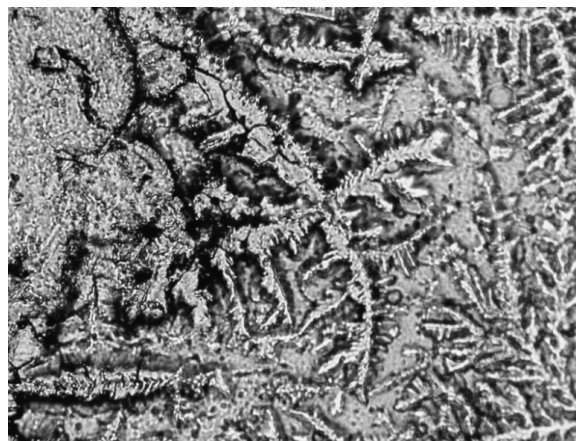


Рис. 4. Підвищення щільності розташування кристалів та формування фігур неправильної форми. Збільшення (1:200).

Після 240 хвилинного комп'ютерного навантаження у 28% (17 осіб) відмічалася рівновага між аморфною, проміжною та центральною зонами фації сльози. Кристали солей центральної зони фації сльози мали папоротеподібну структуру у 32% (19 осіб). У 60% (36 осіб) у центральній зоні відмічалися кристали солей, що формували хрестоподібні фігури, а у 8% (5 осіб) під-

вищення щільності розташування кристалів та формування фігур неправильної форми (рис. 4). Дрібні точкові вкраплення аморфної та проміжної зони у вигляді кристалів та хаотичні тріщини периферичного поясу відмічали у 72 % (43 осіб) (табл.1.). Тест Ширмера в середньому складав $11 \pm 2,0$ мм.

Таблиця 1.
Кореляція між ознаками кристалографії і комп'ютерним навантаженням.

Кристалографічні ознаки	Коефіцієнт кореляції			
	60 хв	90 хв	120 хв	240 хв
Хаотичні тріщини периферичного поясу	(p>0,05)	(p<0,01)	(p<0,01)	(p<0,01)
Дрібні точкові вкраплення в аморфній та проміжній зоні	(p>0,05)	(p<0,05)	(p<0,01)	(p<0,01)
Кристали солей, що формують хрестоподібні фігури в центральній зоні	(p>0,05)	(p>0,05)	(p<0,01)	(p<0,01)
Підвищення щільності розташування кристалів центральної зони	(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)	(p<0,05)
Формування фігур неправильної форми в центральній зоні	(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)	(p<0,05)

Статистично значимі значення - (p<0,01)

Таким чином, при отриманні дозованого комп'ютерного навантаження протягом 60 хвилин виявлена незначна зміна кристалографічних ознак на кристалограмах при зберіганні слюзопродукції, що свідчило про безпечність його використання для рівня та якості слюзопродукції протягом даного часу. При використанні 90 хвилинного комп'ютерного навантаження збільшується кількість патологічних кристалографічних ознак на 19% при зберіганні кількісних показників слюзопродукції, що свідчить про початкові порушення рівноваги між компонентами слюзи. А навантаження на протязі 120 та 240 хвилин вже супроводжувалося появою у центральній зоні кристалів солей, що формували хрестоподібні фігури, а також підвищувало щільність розташування кристалів та формування фігур неправильної форми з порушенням кількісних показників слюзопродукції, що свідчило про наявність порушення рівноваги між компонентами слюзи.

Висновки

1. Початкове порушення рівноваги між компонентами слюзи спостерігається вже при 90 хвилинному комп'ютерному навантаженні у 52% випадків і характеризується появою хаотичних тріщин периферичного поясу.

2. При комп'ютерному навантаженні понад 120 хвилин у 60% випадків значні порушення рівноваги між компонентами слюзи полягають у появі хрестоподібних фігур.

Література

1. Артюхов И.П. Оценка состояния здоровья студентов высших учебных заведений города Красноярск / И.П. Артюхов, Д.С. Каскаева // Сибирское медицинское обозрение. - 2014. - № 6. - С. 61-64.
2. Бржеский В. В. Слезная жидкость - биологический материал для диагностических исследований / В.В. Бржеский, Е.Е. Сомов // Актуальные проблемы детской офтальмологии: Науч. материалы. - СПб., 1995. - С. 28-31.
3. Завгородняя Н.Г. Цитологический статус конъюнктивы и изменения качественного состава слезы у пациентов с синдромом «сухого глаза» после инстилляций современных топических фторхинолонов / Н. Г. Завгородняя, А. А. Брижань // Запорожский медицинский журнал. - 2014. - 3 (84). - С. 52-58.
4. Козина Е.В. Донозологическая диагностика синдрома «сухого глаза» у студентов медицинского вуза / Е.В. Козина, С.Ф. Синяпко, В.Т. Гололобов, П.М. Балашова, И.А. Кох, Т.Ф. Кочетова // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2015. - №3. - С. 42-45.
5. Кочина М.П. Результаты оценки функционального состояния пользователей информационных технологий с использованием факторных моделей / М.П. Кочина, Н.П. Полетова // Світ медицини та біології. - № 4. - 2009. - С. 123.
6. Мошетова Л.К. Современное представление о слезной жидкости, значение ее в диагностике / Л.К. Мошетова, О.А. Волков // Клиническая офтальмология. - 2004. - Т. 5. - № 4. - С. 138-139.
7. Сомов Е.Е. Зрительные и иные нарушения у пользователей персональных компьютеров: Клиническая офтальмология / Е.Е. Сомов - М.: Мед. пресс-информ, 2012. - С.389-396.

Реферат

ВЛИЯНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ НАГРУЗКИ НА ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА СЛЕЗЫ

Безкоровая И.Н., Ряднова В.В., Воскресенская Л.К., Наконечный Д.О.

Ключевые слова: компьютерное наложение, нативная кристаллография слезы, кристаллографические признаки.

В статье представлены результаты обследования 60 студентов в возрасте от 19 до 26 лет. Студентам предоставлялась дозированная компьютерная нагрузка в течение 60, 90, 120 и 240 минут. Так, в течение 60 минут наблюдалась незначительная смена кристаллографических признаков на кристалограммах при сохранении слезопродукции, что свидетельствовало о безопасности его использования в течение данного времени. В течение 90 минут увеличивается количество патологических кристаллографических признаков на 19% при хранении слезопродукции, которые свидетельствуют о начальных нарушениях равновесия между компонентами слезы. Применение в течение 120 и 240 минут сопровождалось появлением в центральной зоне кристаллов солей с формированием крестообразных фигур с нарушением слезопродукции, что свидетельствовало о значительном нарушении равновесия между компонентами слезы.

Summary

INFLUENCE OF COMPUTER LOAD ON TEAR QUALITATIVE COMPOSITION

Bezkorovayna I.N., Ryadnova V.V., Voskresenska L.K., Nakonechnyi D.O.

Key words: computer load, tear native crystallography, crystallographic characteristics.

The article presents the results of examination of 60 students aged 19 to 26 years. Students received the dosed computer load lasting 60, 90, 120 and 240 minutes. The load for 60 minutes resulted in little significant changes in crystallographic characteristics in crystallogram, and the ability to tear production was preserved that pointed out the safety of computer operating for this time interval. 90 minute load is accompanied with the increase in the number of pathological crystallographic features by 19%, and the ability to tear production stays unchangeable that indicated the initial imbalance between the tear components. 120 and 240 minute period is accompanied by the presence of cruciform salt crystals in the central area and impaired tear production that is the evidence of considerable imbalance between tear components.

УДК 618.398:616-008.9

Богуславська Н.Ю.

ОСОБЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ПРОЛОНГОВАНОЮ ВАГІТНІСТЮ

Запорізький державний медичний університет

КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОР, м. Запоріжжя

Мета: оцінити клініко-прогностичну роль гомоцистеїну у вагітних жінок при пролонгованій вагітності. Для досягнення обраної мети 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 склали 41 пацієнтка із пологами в терміні гестації 37-40 тижнів, 2 групу - 96 пацієнток, у яких пологи відбулися в 41-42 тижні вагітності. Для адекватного прогнозування при складанні диференціального алгоритму ми використовували множинний лінійний дискримінантний аналіз Фішера, при проведенні якого для відбору найбільш інформативних ознак нами була використана процедура покрокового включення змінних. Згідно результатів дискримінантного аналізу найбільшою дискримінаційною здатністю володіють наступні ознаки: належність до групи ризику по переносеній вагітності (термін більше 41 тижня), підвищений рівень гомоцистеїну крові, порушення гормонального профілю ФПК, високий пульсаційний індекс артерій пуповини при доплерографічному обстеженні, дані STV менше 5, негативний результат попередніх вагітностей (Wilks' Lambda = 0,071, F = 32,41 p < 0,01). У той же час, за даними нашої роботи, гінекологічний анамнез і наявність екстрагенітальної патології виявилися близькі до статистичної значущості (p > 0,05). Запропонована оригінальна дискримінантна модель з високою чутливістю (понад 90%), що дозволяє досить точно і адекватно діагностувати і визначати ймовірність розвитку ускладнень. Використання наведеного методу дозволяє не тільки на ранніх етапах комплексно виявити потенційну групу ризику, а й своєчасно рекомендувати спеціалізовану допомогу. Перспективним є подальші дослідження потенційних детермінант прогнозу ризику розвитку ускладнень при пролонгованій вагітності.

Ключові слова: переносена вагітність, дискримінантний аналіз, Wilks' Lambda, прогноз.

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

Вступ

Частота переносеної вагітності коливається в межах від 3,5 до 16% [1]. Причини переносування вагітності численні. Головними етіологічними факторами, що ведуть до дисбалансу, є функціональні зрушення в центральній нервовій системі, вегетативні і ендокринні порушення в організмі вагітної жінки [2]. Багато питань, що стосуються проблеми переносування вагітності та запізнених пологів, до теперішнього часу в достатній мірі не вирішені. До них відносяться: прогнозування результату пологів при переносуванні вагітності, визначення оптимальних строків індукції пологової діяльності при переносуванні, методи підготовки шийки матки до пологів і ведення запізнених пологів [3].

Значна кількість авторів відзначає корелятивний зв'язок між показником перинатальної смертності і збільшенням терміну переносування. Найбільш характерними перинатальними ускладненнями переносеної 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 [4]. У порівнянні з доношеними новонародженими перинатальна захворюваність в даній групі вище в 1,7 разів, а смертність – в 5,5 разів. Хронічна

внутрішньоутробна гіпоксія плода при переносеній вагітності часто призводить до функціональних і анатомічних пошкоджень ЦНС. Це пов'язано з низькою стійкістю плода до гіпоксії внаслідок підвищеної зрілості структур головного мозку плода та зменшення надходження до нього кисню через морфо-функціональні інволютивні зміни в плаценті [5].

При переносеній вагітності велику роль відіграють антенатальні особливості: виражені інволютивно-дистрофічні зміни в плацентарній тканині, прогресуюча централізація артеріального кровообігу плоду; пониження стійкості мозкової тканини і міокарда плоду до гіпоксії та гостра гіпоксія плода. Також на перше місце у переносених дітей виходять інтранатальні фактори: патологічний прелімінальний період, індуковані пологи, прогресуюча гіпоксія плода і наявність клінічно вузького тазу, які є основними травмуючими факторами у таких новонароджених. Існує досить високий ризик і пологової травми, включаючи дистіцію плечей і переломи кісток [6].

Таким чином, своєчасна діагностика і прогнозування переносеної вагітності має важливе значення для вибору термінів і методів розродження з метою поліпшення перинатальних наслідків.

Мета дослідження

Оцінити клініко-прогностичну роль гомоцистеїну у вагітних жінок при пролонгованій вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення обраної мети, 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, яка за клініко-демографічними ознаками не відрізнялася 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 склали 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 ¼ вагітних 1 групи (24,39%) страждали на екстрагенітальну патологію.

Найбільш поширеними захворюваннями у пацієнток з перенесенням 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 абортів 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 ($p < 0,05$).

Серед патологій 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, що народжували вперше, превалювала над жінками, що народжували повторно 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 перенесенням був досить нечастим ускладненням. Преєклампсія у 2 групі була виявлена у 22% вагітних, з них у 17% діагностована преєклампсія легкого ступеня, а у 5% – преєклампсія 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.

Дослідження рівня загального гомоцистеїну плазми крові проводилися в лабораторії Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ з використанням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ - high-performance liquid chromatography-HPLC) з подальшою електрохімічною детекцією (HPLC) за методикою L. A. Smolin., J. A. Shneider (1988).

Дослідження рівня загального гомоцистеїну плазми крові проводилися в лабораторії Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ з використанням методу ферментативної циклічної реакції (набір Axis Homocysteine EIA, FHCY 100, RPBL 902/R3, United Kingdom).

Принцип визначення ґрунтується на тому, що окиснений загальний гомоцистеїн відновлюється до вільного гомоцистеїну (Нсу). Вільний гомоцистеїн вступає в реакцію з косубстратом S-аденозилметіонін (SAM), каталізується гомоцистеїнметилтрансферазою, з утворенням метіоніну і S-аденозилгомоцистеїну (SAH), який, в свою чергу, гідролізується SAH-гідролазою до аденозину і гомоцистеїну. Утворений гомоцистеїн знову включається в реакцію, каталізується гомоцистеїнметилтрансферазою. Така циклічна реакція призводить до значного посилення визначеного сигналу. Утворений аденозин негайно гідролізується аденозиндезаміназою до інозину і аміаку, який вступає в глутаматдегідрогеназну реакцію з супутнім перетворенням НАДН в НАД⁺. Зниження концентрації НАДН, що вимірюється при 340 нм, пропорціонально концентрації гомоцистеїну в пробі.

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

Для оцінки, наскільки точно вибрані нами чинники дозволяють прогнозувати розвиток потенційних ускладнень, а також для складання диференціального алгоритму ми використовували множинний лінійний дискримінантний аналіз Фішера, при проведенні якого для відбору найбільш інформативних ознак нами була використана процедура покрокового включення змінних, в ході проведення якого розраховували значення Wilks' Lambda, оцінювали отриману систему класифікаційних рівнянь, аналіз каноні-

чних кореляцій і адекватність отриманої моделі. 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

Від коректної оцінки ризику розвитку ускладнень залежить як своєчасність подальшого дообстеження, так і індивідуальний підбір патогенетично обґрунтованої тактики ведення вагітності та пологів у жінок з пролонгованою вагітністю. Відсутність загальноприйнятих шкал прогнозування не дозволяє з великою точністю адекватно оцінювати ризик розвитку ускладнень. Це вказує на важливість розробки нового способу адекватної оцінки ймовірності формування ускладнень в рамках математичної моделі алгоритму виявлення жінок з потенційної групи ризику перинатальної смертності та неонатальної захворюваності, що є актуальним і перспективним напрямком сучасної медицини для оптимізації тактики ведення вагітних цієї категорії.

Для адекватного прогнозування при складанні диференціального алгоритму ми використовували множинний лінійний дискримінантний аналіз Фішера, при проведенні якого для відбору найбільш інформативних ознак нами була використана процедура покрокового включення змінних.

Розглянемо дані дискримінантного аналізу моделі оцінки ймовірності розвитку ускладнень (табл. 1).

Таблиця 1
Дані дискримінантного аналізу моделі оцінки ймовірності розвитку ускладнень при пролонгованій вагітності

Показники	Wilks' Lambda	Часткове значення Wilks' Lambda	F	p	Толерантність	Цінність коефіцієнта детермінації
Строк взяття на облік	0,075028	0,999638	0,01809	0,893548	0,554714	0,445286
Загальнолабораторні аналізи	0,077569	0,966897	1,71184	0,196730	0,509305	0,490695
Строк більше 41 тижня	0,083126	0,902256	5,41665	0,024035*	0,540169	0,459832
Проблеми у 2 половині вагітності	0,076338	0,982484	0,89141	0,349635	0,474133	0,525867
Обтяжений гінекологічний анамнез	0,076658	0,978381	1,10484	0,298259	0,615469	0,384531
Високий пульсаційний індекс артерії пуповини	0,087152	0,972114	3,43431	0,023671*	0,706929	0,293071
Негативний результат попередніх вагітностей	0,083708	0,940940	4,13837	0,042565*	0,471137	0,528863
Екстрагенітальна патологія	0,079643	0,941709	3,09494	0,084654	0,587460	0,412540
Рівень гомоцистеїна більше 9,5 ммоль/л	0,077765	0,964459	8,42564	0,018075*	0,549795	0,450205
Проблеми в 1 половині вагітності	0,077158	0,972038	1,43830	0,236068	0,592662	0,407338
STV менше 5	0,096495	0,777253	14,32908	0,000412*	0,503697	0,496303
Порушення гормонального профілю ФПК	0,089712	0,836014	9,80759	0,002903*	0,416164	0,583836
Допологова підготовка	0,075828	0,989092	0,55140	0,461220	0,529716	0,470284

Примітка: * - рівень статистичної значущості менше 0,05.

Як видно з результатів дискримінантного аналізу таблиці, найбільшою дискримінаційною здатністю володіють наступні ознаки: належність до групи ризику по переносеній вагітності (термін більше 41 тижня), підвищений рівень гомоцистеїну крові, порушення гормонального профілю ФПК, високий пульсаційний індекс артерій пуповини при доплерографічному обстеженні, дані STV менше 5, негативний результат попередніх вагітностей (Wilks' Lambda = 0,071, F =

32,41 $p < 0,01$). У той же час, за даними нашої роботи, гінекологічний анамнез і наявність екстрагенітальної патології виявилися близькі до статистичної значущості ($p > 0,05$).

Далі ми провели повторно аналіз тільки із зазначеними вище показниками. Ймовірність помилкової оцінки ймовірності наявності ускладнень у обстежених становить 7,4% (збільшилася всього на 2,3%) у порівнянні з аналізом, проведеним із використанням всіх раніше наведених факторів

(значення Wilks' Lambda склало 0,081, $F = 39,15$ при $p < 0,001$). Таким чином, зменшення кількості використовуваних параметрів не привело до зниження якості і значущості прогнозу, що свідчить про хорошу дискримінацію і коректність запропонованого алгоритму.

Отримані дані дискримінантного аналізу у хворих представлені в наступній таблиці (ризик

1 – ймовірність більше 90%, ризик 2 – ймовірність менше 10%, відповідно).

Отримані дані дискримінантного аналізу дозволили отримати наступну систему класифікаційних рівнянь (у нас усі величини – якісні дихотомічні змінні (1- ознака присутня, 0 - ознака відсутня, табл. 2):

Таблиця 2
Дані лінійного дискримінантного аналізу прогностичних факторів, що детермінують високу ймовірність розвитку ускладнень

Ознака	Ризик 1	Ризик 2
Строк більше 41 тижня	5,74	5,423
Високий пульсаційний індекс артерій пуповини	0,947	0,612
Негативний результат попередніх вагітностей	0,478	0,483
Рівень гомоцистеїна більше 9,5 ммоль/л	1,384	1,123
STV менше 5 умовних одиниць	2,88	2,54
Порушення гормонального профілю ФПК	3,21	1,434733
Константа	1,15	1,92

Примітки: Ризик 1 = $1,15 + 5,74 \times \text{Термін більше 41 тижня} + 0,947 \times \text{Високий пульсаційний індекс артерій пуповини} + 0,478 \times \text{Негативний результат попередніх вагітностей} + 1,384 \times \text{Високий рівень гомоцистеїну крові} + 2,88 \times \text{STV менше 5} + 3,21 \times \text{Порушення гормонального профілю ФПК (1.1)}$;
Ризик 2 = $1,92 + 5,42 \times \text{Термін більше 41 тижня} + 0,612 \times \text{Високий пульсаційний індекс артерій пуповини} + 0,483 \times \text{Негативний результат попередніх вагітностей} + 1,123 \times \text{Високий рівень гомоцистеїну крові} + 2,54 \times \text{STV менше 5} + 1,434 \times \text{Порушення гормонального профілю ФПК (1.2)}$;
де ризик 1 – ймовірність розвитку ускладнень, більш 90%, ризик 2 – ймовірність розвитку ускладнень, менше 10%, відповідно (при різниці більше 1,5 бала, при менше 1,5 бала – співвідношення 70/30%).

Інтерпретація результатів: прогноз пацієнта буде відноситися до того ризику, для якого класифіковане значення рівняння в порівнянні з іншим буде вище, що дозволяє адекватно констатувати ризик розвитку ускладнень, у обстежених осіб в сучасній системі надання акушерсько-гінекологічної допомоги не тільки в умовах стаціонарного спостереження.

Запропонована модель має високу чутливість в плані прогнозування розвитку ускладнень

(88,0%).

Приклад 1. Пацієнтка Ш., 29 років, вагітність 3, пологи 2, термін 41 тиждень, РІ пуповини 1,21, в анамнезі – б/о, відзначений рівень гомоцистеїну крові 14,58 ммоль / л і низький рівень прогестерону, STV 6,4 у.о.

Таким чином, пацієнтка має наступні розрахункові характеристики в рамках запропонованої моделі прогнозу високого ризику розвитку ускладнень (табл. 3).

Таблиця 3
Розрахункові характеристики в рамках запропонованої моделі прогнозу ризику розвитку ускладнень у пацієнтки Ш

Параметри	Відмітка про наявність	Високий ризик	Низький ризик
Строк більше 41 тижня	1	5,74	5,423
Високий пульсаційний індекс артерій пуповини	1	0,947	0,612
Негативний результат попередніх вагітностей	0	0	0
Рівень гомоцистеїна більше 9,5 ммоль/л	1	1,384	1,123
STV менше 5 умовних одиниць	0	0	0
Порушення гормонального профілю ФПК	1	3,21	1,435
Сума балів		13,552	12,431

Таким чином, з урахуванням константи, $13,55 > 10,29$ при різниці в балах 3,26, що вказує на досить реальну необхідність запідозрити високий потенційний ризик розвитку ускладнень. На даному етапі це вимагає дообстеження і превентивної терапії, що призведе до своєчасної діагностики і профілактики ускладнень.

Приклад 2. Пацієнтка А., 1982 року наро-

дження, вагітність 3, пологи 2, термін 41 тиждень, РІ пуповини 1,3, в анамнезі – термінові пологи, відзначений рівень гомоцистеїну крові 5,6 ммоль / л без порушень з боку гормональної панелі ФПК, STV 9,7 у.о. Таким чином, пацієнт має наступні розрахункові характеристики в рамках запропонованої моделі прогнозу високого ризику розвитку ускладнень (табл. 4).

Таблиця 4
Розрахункові характеристики в рамках запропонованої моделі прогнозу ризику розвитку ускладнень у пацієнтки А

Параметри	Відмітка про наявність	Високий ризик	Низький ризик
Строк більше 41 тижня	1	5,74	5,423
Високий пульсаційний індекс артерій пуповини	1	0,947	0,612
Негативний результат попередніх вагітностей	0	0	0
Рівень гомоцистеїна більше 9,5 ммоль/л	0	0	0
STV менше 5 умовних одиниць	0	0	0
Порушення гормонального профілю ФПК	0	0	0
Сума балів		7,837	7,955

Таким чином, з урахуванням константи, $7,96 > 7,8$ і мала різниця, що вказує, незважаючи навіть на наявність високої васкулярної резистивності артерій пуповини, на досить низьку ймовірність розвитку ускладнень.

Ризики плодової та неонатальної захворюваності та смертності досі були недооцінені через декілька причин. По-перше, діагностуючи переношену вагітність шляхом ультразвукового сканування, допускаються помилок і включають в дослідження жінок, що насправді не мають переношеної вагітності. По-друге, були помилки і в визначенні самого поняття мертвородження. Перинатальна смертність, яка визначається як мертвородження, плюс рання неонатальна смертність, на 42-му тижні вагітності в два рази вище, ніж на пізніх термінах. Ця цифра збільшується в 4 рази в 43 тижні і 5-7 разів в 44 тижні. Ці дані також показують, що при розрахунку на 1000 поточних вагітностей, внутрішньоутробна та неонатальна смертності різко зростають після 40 тижнів. Вважається, що матково-плацентарна недостатність, аспірації меконію і внутрішньоутробна інфекція є основними причинами підвищення перинатальної смертності в цих випадках.

Фетальна захворюваність також збільшується при переношеній вагітності і вагітності, що прогресує понад 41 тиждень гестації. Це включає в себе пасаж меконію, синдром аспірації меконію, макросомію. Переношена вагітність також є незалежним чинником ризику для низького рівня рН пуповинної крові (неонатальна ацидемія), низьких балів на 5-й хвилині за шкалою Апгар, неонатальної енцефалопатії та смерті дитини в перший рік життя.

Переношена вагітність пов'язана зі значними ризиками і для матері. Існує підвищений ризик маткової дистогії, важких рваних ран промежини, пов'язаних із макросомією, оперативного вагінального розродження, подвоєння частоти кесаревого розтину. Кесарів розтин пов'язаний з більш високою частотою ендометриту, крововиливів і тромбоемболічних захворювань.

Регулярне ультразвукове дослідження для датування вагітності демонструє зниження частоти помилково позитивного діагнозу і тим самим загальної частоти переношеної вагітності і, таким чином, звело до мінімуму непотрібне оперативне та консервативне втручання. При використанні ультразвуку для визначення строку необхідно зрозуміти межу похибки в різний час під час вагітності.

Для переношеної вагітності характерний досить високий рівень перинатальної захворюваності та смертності. Виникає питання – в якому терміні вагітності необхідно проводити пологостимулювання для попередження ускладнень з боку плода. Більшість дослідників вважають, що оптимальним періодом для пологів буде 41-42 тиждень вагітності, адже найбільше перинатальних ускладнень виникало саме у жінок із поло-

гами після 42 тижня вагітності. В нашому дослідженні ми отримали аналогічну динаміку – збільшення строка гестації прямолінійно збільшувало частоту вражень ЦНС дитини, частоту виникнення асфіксії, аспіраційного синдрому, внутрішньоутробної пневмонії. Все це зумовлює тривалу реабілітацію новонароджених для регресу неврологічної та соматичної симптоматики.

Одним із факторів розвитку хронічної гіпоксії плода є плацентарна недостатність, яка досить часто супроводжує переношення вагітності. Зокрема, один із показників доплерометрії – компенсаторне зниження резистентності в середній мозковій артерії та підвищення судинного спротиву в аорті є показником централізації плодової гемодинаміки. Декомпенсація кровообігу плода значно підвищує відсоток негативних перинатальних наслідків при переношуванні вагітності.

Правильна підготовка організму жінки до пологів, на нашу думку, являється обов'язковою, оскільки допомагає попереджувати ускладнення пологів, такі як слабкість пологової діяльності та необхідність тривалого застосування стимуляторів скорочення матки, що погіршує стан дитини, провокуючи гостру гіпоксію плода та аспіраційний синдром. Якщо ж у жінки діагностовано переношування вагітності за даними ультразвукового дослідження та є ознаки хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, то підготовка організму жінки до пологів та стимуляція пологів являється обов'язковою.

Недопустимим являється пролонгація вагітності більше 42 тижнів у зв'язку із подовженням часу ушкодження мозку дитини внаслідок хронічної гіпоксії плода. Провідними факторами, що створюють найбільш негативний вплив на ЦНС дитини при переношеній вагітності є саме антенатальні фактори. Якщо ж в процесі пологів не виникало ускладнень та меконіальної аспірації, то тяжкість ураження ЦНС визначала саме хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода.

Висновки

Таким чином, запропонована оригінальна дискримінантна модель з високою чутливістю (понад 90%), що дозволяє досить точно і адекватно діагностувати і визначати ймовірність розвитку ускладнень. Використання наведеного методу дозволяє не тільки на ранніх етапах комплексно виявити потенційну групу ризику, а й своєчасно рекомендувати спеціалізовану допомогу.

Перспективними є подальші дослідження потенційних детермінант прогнозу ризику розвитку ускладнень при пролонгованій вагітності.

Література

1. Rosati P. A comparison between amniotic fluid index and the single deepest vertical pocket technique in predicting adverse outcome in prolonged pregnancy / P. Rosati, L. Guariglia, A.F. Cavaliere [et al.] // J. Prenat. Med. – 2015. – Vol. 9 (1-2). – P. 12-15.
2. Akay N.Ö. Comparison of low-dose oxytocin and dinoprostone for labor induction in postterm pregnancies: a randomized controlled prospective study / N.Ö. Akay, D. Hizli, S.S. Yilmaz [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2012. – Vol.73 (3). – P. 242-247.

3. Wang M. Common questions about late-term and postterm pregnancy / M. Wang, P. Fontaine // *Am. Fam. Physician.* – 2014. – Vol. 90 (3), № 1. – P. 160-165.
4. Vitale S.G. Diagnosis, antenatal surveillance and management of prolonged pregnancy: current perspectives / S.G. Vitale, I. Marilli, A.M. Rapisarda [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2015. – Vol. 67 (4). – P. 365-373.
5. Chabra S. Postterm, postdates, and prolonged pregnancy: need for simplification of terminology / S. Chabra // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125 (4). – P. 980-981.
6. Ayyavoo A. Postterm births: are prolonged pregnancies too long? / A. Ayyavoo, J.G. Derraik, P.L. Hofman [et al.] // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 164 (3). – P. 647-651.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ПРОЛОНГИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Богуславская Н.Ю.

Ключевые слова: переносная беременность, дискриминантный анализ, Wilks' Lambda, прогноз.

Цель: оценить клинико-прогностическую роль гомоцистеина у беременных женщин при пролонгированной беременности. Для достижения выбранной цели 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 клинико-демографическим признакам не отличалась от группы сравнения, но с родами в срок 37-40 недель. Таким образом, в зависимости от срока гестации пациентки были разделены на 2 группы: 1 группу составила 41 пациентка с родами в сроке гестации 37-40 недель, 2 группу – 96 пациенток, у которых роды произошли в 41-42 недели беременности. Для адекватного прогнозирования при составлении дифференциального алгоритма мы использовали множественный линейный дискриминантный анализ Фишера, при проведении которого для отбора наиболее информативных признаков нами была использована процедура пошагового включения переменных. Согласно результатам дискриминантного анализа самой дискриминационной способностью обладают следующие признаки: принадлежность к группе риска по переносной беременности (срок более 41 недели), повышенный уровень гомоцистеина крови, нарушения гормонального профиля ФПК, высокий пульсационный индекс артерий пуповины при доплерографическом обследовании, данные STV менее 5, отрицательный результат предыдущих беременностей (Wilks' Lambda = 0,071, F = 32,41 p < 0,01). В то же время, по данным нашей работы, гинекологический анамнез и наличие экстрагенитальной патологии оказались близки к статистической значимости (p > 0,05). Предложена оригинальная дискриминантная модель с высокой чувствительностью (более 90%), что позволяет достаточно точно и адекватно диагностировать и определять вероятность развития осложнений. Использование приведенного метода позволяет не только на ранних этапах комплексно выявить потенциальную группу риска, но и своевременно рекомендовать специализированную помощь. Перспективными являются дальнейшие исследования потенциальных детерминант прогноза риска развития осложнений при пролонгированной беременности.

Summary

PECULIARITIES OF PREDICTING POSSIBLE COMPLICATIONS OF POST-TERM PREGNANCY AND POST-DATED DELIVERY

Bohuslavska N. Yu.

Key words: prolonged pregnancy, discriminant analysis, Wilks' Lambda, prognosis.

The aim of the study is to evaluate clinical and prognostic role of homocysteine in women during prolonged pregnancy. In order to achieve the aim of the study the analysis of case histories of 96 pregnant women who delivered their babies between 41-42 weeks of gestation for the period of 2013 – 2015. The control group involved 41 pregnant women who did not differ from the group of the comparison but had deliveries in the period of 37-40 weeks. The patients were divided into 2 groups depending on gestation period: the first group contained 41 patients with deliveries in the period of 37-40 weeks; the second one included 96 patients who had deliveries between 41-42 weeks of gestation. The average age of pregnant women in the group of post-term pregnancy was 27,54 years, ranging from 15 to 45, and the age of control group of patients was 27,9, ranging from 15 to 45 as well. The age of pregnant women in all groups ranged from 15 to 45 years, and the mean age was 27,29 ± 0,40. All women of the second group demonstrated the high morbidity in comparison with the control group. The evaluation of anamnestic data determined that the major part of the patients of the second group (53,13%) and a quarter of pregnant women of the first group (24,39%) suffered from extragenital diseases. Multiple linear discriminant analysis was used to develop differential algorithm for prognosis of possible complications of post-dated pregnancies. The procedure of this analysis included the selection of the most informative signs performed by step-by-step variable inclusion. According to the results of linear discriminant analysis the most pronounced discriminant ability was characteristic for the following signs: post-termed pregnancy (beyond 41 weeks of gestation), high level of blood homocysteine, abnormality in hormonal profile of fetal-placental complex, high pulsatility level of arteries of navel cord at Doppler imaging, negative outcomes of previous pregnancies (Wilks' Lambda = 0,071, F = 32,41 p < 0,01). Gynaecological anamnesis and the presence of extragenital conditions were similar to statistical significant values (p > 0,05). This discriminant model demonstrated high sensitivity (more than 90%) that enables to diagnose and determine the possibility of complications occurrence with high accuracy. This method also contributes not only in detecting the patients of risk group but can recommend to chose proper specialized care. Further investigations of potential determinants of the development of complications during prolonged pregnancy are required.

УДК 616.33-005.6-085.28

Бондарь В.Г., Гасми Мохамед Мехди

ОБЗОР ВОЗМОЖНОСТЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Донецкий национальный медицинский университет, г. Красный Лиман

Донецкий областной противоопухолевый центр, г. Красный Лиман

Последние рекомендации ESMO и NCCN по лечению диссеминированного рака желудка предусматривают применение трехкомпонентной химиотерапии. Проведено исследование двух режимов с включением иринотекана в дозе 120 мг/м² каждые 2 нед, оксалиплатина 85 мг/м² каждые 2 нед, Иринотекан 150 мг/м² в/в кап. 1, 8, 22, 29 дни, Митомицин С 8 мг/м² в/в стр, 1 день курс повторяют каждые 6 недель. Оба режима показали удовлетворительную переносимость без существенной желудочно-кишечной и гематологической токсичности. Планируется дальнейшее изучение трехкомпонентных схем с разработкой алгоритма применения для внедрения в широкую онкологическую практику.

Ключевые слова: рак желудка, митомицин С, иринотекан.

На базе Донецкого областного противоопухолевого центра ведется научно-исследовательская работа по изучению эффективности применения полихимиотерапии в лечении больных раком желудка.

Важными задачами в лечении диссеминированного рака желудка являются «конверсия» нерезектабельных метастазов в резектабельные, и «беспроектное» уменьшение опухоли при массивном распространении. Стандартным подходом для решения данных вопросов является применение интенсивной противоопухолевой лекарственной терапии, а именно двухкомпонентных режимов химиотерапии с анти-EGFR/анти-VEGF-антителами или трехкомпонентных режимов цитостатиков [1, 2]. На практике двухкомпонентные режимы химиотерапии с анти-EGFR/анти-VEGF-антителами требуют как минимум адекватного лекарственного обеспечения, а трехкомпонентные режимы ассоциированы с повышенным числом побочных эффектов. Кроме того, для режимов FOLFOX, FOLFIRI одним из вариантов практического решения указанных проблем является применение трехкомпонентных режимов химиотерапии с заменой длительных инфузий 5-фторурацила на капецитабин.

Обзор литературы показал, что разработкой комбинаций капецитабина, оксалиплатина и иринотекана занимается несколько исследовательских групп. Первые результаты лечения данной комбинацией опубликовала группа ученых Национального института рака (Милан), которая во II фазе исследования проводила химиотерапии в режим COI: иринотекан 180 мг/м² 1-й день; оксалиплатин 85 мг/м² во 2-й день; и капецитабин 2000 мг/м² в день в 2-6-й день каждые 2 нед. [3]. Эффективность и токсичность составили 63% частоты объективного эффекта и 24% диареи, что позволило авторам рекомендовать разработанный режим для «конверсии» нерезектабельных метастазов.

Другая итальянская группа (GONO) опубликовала результаты I и II фаз исследования тройной комбинации. В I фазе применяли фиксированные дозы оксалиплатина и иринотекана (85 мг/м² в 1-й день и 165 мг/м² в 1-й день соответственно) с повышением дозы капецитабина, применяемого с 1-го по 7-й день каждые 2 нед [4]. Максимально переносимая доза капецита-

бина составила 2000 мг/м² в день при дозолимирующей диарее. Во II фазе исследования разработанный режим IrMMC показал высокую частоту объективных эффектов, составившую 67% [5]. В то же время диарея III-IV степени, отмеченная у 30% больных, привела к выводу, что данный режим не является альтернативой FOLFOXIRI. Авторы также отметили фебрильную нейтропению у 11% больных, которая по сравнению с диареей не являлась столь значимой.

Еще одно исследование проведено швейцарской группой SAKK в рамках I/II фазы исследования. Режим OCX включали: оксалиплатин 70 мг/м² в 1-й и 15-й дни, иринотекан 100 мг/м² в 8-й и 22-й дни, и капецитабин 1400 мг/м² в 1-29-й день [6]. Наиболее значимым побочным эффектом была диарея, отмеченная у 13% больных (III степень). Эффективность комбинации была необычно низкой, и составила всего 34%. Авторы предположили, что низкая эффективность исследованной комбинации связана с одновременным применением оксалиплатина и иринотекана.

Самое крупное опубликованное исследование принадлежит испанской группе, включившей 87 больных в I/II фазе исследования [7]. Разработанный режим лечения был близок к схеме лечения, использованной исследовательской группой GONO, и включал: оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, иринотекан 150 мг/м² в 1-й день и капецитабин 2000 мг/м² в 1-7-й день каждые 2 нед. Объективный эффект составил 66%, подтвердив данные предыдущих исследований. Частота диареи III-IV степени была несколько ниже - 11%, нейтропении III-IV степени - 27% (дозолимирующая токсичность в данном исследовании), что позволило рекомендовать разработанный режим для дальнейшего применения.

Еще одним режимом, который показал похожие результаты, стала комбинация иринотекана с митомицином С. Его эффективность продемонстрировала итальянская группа исследователей во главе с Giuliani на 38 больных. Ирино-

текан вводили в дозе 150 мг/м² на первый и восьмой дни. Митомицин С вводили в первый день в дозе 8 мг/м² с интервалом между курсами в 4 недели. Токсичность терапии была умеренной, исследователи отмечали нейтропению 3-4 степени у 8 (21%) и анемию 3-4 степени у 2 (5%) больных. Объективный ответ был зарегистриро-

ван в 32% случаев. Время до прогрессирования составило 4 месяца. Медиана выживаемости была 8,0 месяцев. Использование митомицина С в монорежиме неэффективно, что доказывает проведенное исследование. Суммированные данные по эффективности и токсичности лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1
Эффективность и токсичность режимов химиотерапии с включением Митомицина С, оксалиплатина, иринотекана

Источник	Количество больных	Эффективность Лечения (частота полной и частичной регрессии), %	Анемия II— III степени, %
N. Bakuicoавт. [5]	36	67	30
P. C. Thus-Patience, A. Kretschmar et al. [7]	38	63	24
Zhang, H. et al. [16]	23	34	13
W. Koizumi et al. [6]	87	66	11

Учитывая опыт проведенных исследований и необходимость амбулаторного применения интенсивного режима химиотерапии, было решено изучить тройную комбинацию цитостатиков с включением иринотекана.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных раком желудка.

Материал и методы исследования

Исследованы 2 режима химиотерапии. Оба режима включали иринотекан 120 мг/м² внутривенно в течение 90 мин в 1-й день, и оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно в течение 120 мин в 1-й день, каждые 2 нед. Режим 1 предусматривал

прием иринотекана 150 мг/м² в дозе 150 мг/м² в день в/в кап. в 1, 8, 22, 29 дни. Митомицин С 8 мг/м² в/в стр.1 день (режим редукция доз иринотекана и Митомицина С на 20%).

Режим 2 - применение капецитабина в дозе 1600 мг / м² в день внутрь в 1-14-й день с 2-недельным перерывом. Режим 1 получили 6 больных, которым было проведено 27 циклов химиотерапии; режим 2 - 4 больных, которым было проведено 15 курсов. Всем больным проводилась I линия химиотерапии по поводу метастатических колоректального рака. Характеристика больных представлена в табл. 2.

Таблица 2
Характеристика больных

Возраст	Годы 57 (36—71)	
Мужчины/женщины	7/3	
ECOG 0-1	10	
Локализация	Проксимальный отдел	4
	Тело желудка	5
	Антральный отдел	1
Локализация	Первичная опухоль	5
	Метастазы в печени	9
	Метастазы в легких	1
	Рецидив	2
РЭА ≥ 5	6	

Результаты исследований и их обсуждение

Оценка токсичности двух режимов химиотерапии показала удовлетворительную переносимость. Клинически значимой диареи не отмечено ни у одного больного. Глубокая нейтропения зарегистрирована в трех циклах у 3 больных без развития фебрильной нейтропении. Побочные эффекты исследованных режимов представлены в табл. 3.

Необходимо отметить, что у всех больных с исходным повышением щелочной фосфатазы в процессе лечения отмечалось ее снижение или нормализация. У больных, выписанных из онкологического стационара, возникают существенные сложности при развитии поздних побочных эффектов, связанных с химиотерапией. Главными из них являются отсутствие организации срочной онкологической консультации на дому / в поликлинике и срочной госпитализации в он-

кологических стационар. Кроме того, часто лечением серьезных побочных эффектов занимаются врачи общей практики, не имеющие специализированных знаний и опыта. Таким образом, в 11-30% случаев гастрит III-IV степени, полученный различными исследовательскими группами, может быть жизнеугрожающим.

Разработан амбулаторный режим химиотерапии за счет снижения доз в схеме IrMMC (режим 1) и изменении режима применения капецитабина с 1- недельного на 2-недельный (режим 2). Интенсивность применения всех трех цитостатиков (в мг/м² в неделю) была одинаковой в обоих режимах). Всего было проведено 42 цикла лечения. Эпизодов тяжелой диареи, фебрильной нейтропении, других видов потенциально опасной токсичности не отмечено. Таким образом, за счет предпринятой редукции доз токсичность исследованных нами режимов оказалась существенно ниже.

Таблиця 3

Побочные эффекты двух режимов капецитабина, оксалиплатина, иринотекана

Побочный эффект	Режим 1, % (n=27 циклов)	Режим 2, % (n=15 циклов)
Анемия, I—II степень	3	20
Нейтропения, III—IV степень	11	0
Диарея, I—II степень	18	0
Тромбоцитопения, любая степень	3	6
Повышение АЛТ/АСТ, I	15	0
Повышение креатинина	0	0
Повышение ЩФ	0	0

Анализ времени возникновения побочных эффектов показал, что они чаще развивались в начале лечения у отдельных пациентов. Мы считаем, что оценка токсичности на 1-м цикле позволяет достаточно безопасно планировать дальнейшую интенсификацию режима.

Заключение

Учитывая отсутствие значимой токсичности IriMMC в исследованных дозах и данные литературы о высокой эффективности этого режима, была выбрана данная схема лечения для дальнейшего изучения. После проведения 1-го цикла химиотерапии в исследованных дозах планируется применение следующего алгоритма индивидуальной интенсификации режима: при отсутствии токсичности дозы препаратов будут повышаться до рекомендованных в оригинальном режиме IriMMC, при возникновении диареи и гастрите или нейтропении (III-IV степени) лечение будет продолжено без повышения доз цитостатиков. Такой подход к интенсификации лечения должен обеспечить максимальную безопасность и эффективность режима в амбулаторной работе.

Перспективы дальнейших исследований

На основании полученных результатов планируется улучшить результаты лечения и качество жизни больных 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. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка / [Н.С. Бесова, М.Ю. Бяхов, В.А. Горбунова и др.]. – М., 2014. – С. 21-35.
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. Randomized comparison of fluorouracil, epirubicin 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 randomized 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. Thus-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. Thus-Patience, A. Kretzschmar, T. Deist // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27. – P. 2306–2314.
8. Bionc A. Gastric cancer treatment: a different path in the elderly? / A. Bionc, F.C. Canonize, R. Persiani // J. Am. Coll. Surg. – 2012. – Vol. 215 (6). – P. 858–867.
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. Shiras, 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/infusion fluorouracil in advanced gastric or gastro esophageal adenocarcinoma study: the FLAOS trial / J. A. Ajani, W. Rodriguez, G. Bodoky [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, № 9. – P. 1547–1553.
12. Bamias Phase II study of irinotecan and mitomycin C in 5-fluorouracil-pretreated patients with advanced colorectal and gastric cancer / A. Bamias, D. Papa Michael, 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 (port 2106) / F. Giuliani, S. Mulica, 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. Zhang H. Does D3 surgery offer a better survival outcome compared to D1 surgery for gastric cancer? A result based on a hospital population of two decades as taking D2 surgery for reference / H. Zhang, C. Liu, D. Wu [et al.] // BMC Cancer. – 2010. – Vol. 20 (10). – P. 308.

Реферат

ОГЛЯД ВАРІАНТІВ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ ШЛУНКА

Бондар В.Г., Гасмі Мохамед Мехді

Ключові слова: рак шлунка, мітоміцин С, іринотекан.

Останні рекомендації ESMO і NCCN по лікуванню дисемінованого раку шлунка передбачають застосування трикомпонентної хіміотерапії. Проведено дослідження двох режимів з включенням іринотекану в дозі 120 мг/м² кожні 2 тижні, оксалиплатину 85 мг/м² кожні 2 тижні, іринотекан 150 мг/м² в/в кап. 1, 8, 22, 29 дні, Мітоміцин С 8 мг/м² в/в стр. 1 день; курс повторюють кожні 6 тижнів. Обидва режими показали задовільну переносимість без суттєвої шлунково-кишкової та гематологічної токсичності. Планується подальше вивчення трикомпонентних схем з розробкою алгоритму застосування для впровадження в широку онкологічну практику.

Summary

REVIEW OF CHEMOTHERAPY MODES IN TREATING GASTRIC CANCER

Bondar V.G., Gasmi Mohamed Mehdi

Key words: stomach cancer, Mitomycin C, Irinotecan.

The latest ESMO and NCCN recommendations for the treatment of metastatic stomach cancer suggest the use of triple component chemotherapy. The comparative study of two modes with the inclusion of irinotecan in a dose of 120 mg/m² every 2 weeks, oxaliplatin 85 mg/m² every 2 weeks, and irinotecan in a dose of 150 mg/m² / in 1, 8, 22, 29 days with Mitomycin C in a dose of 8 mg/m² in 1 day; the course repeated with a 6-week break. Both modes showed satisfactory tolerance without significant gastrointestinal and haematological toxicity. It is necessary to plan further studying the development of ternary schemes with the development of the algorithm and its broad implementation into oncological practice.

УДК 616.122 -007.63-037:616.127-005.8-056.257

Борзова-Коссе С.І., Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г.

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ ДИЛАТАЦІЇ ЛІВИХ ПОРОЖНИН СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

У роботі проведена оцінка прогностичних властивостей тромбоспондину-2 і остеопонтина щодо розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) на тлі супутнього ожиріння протягом 6 місячного періоду спостереження з використанням метода логістичної регресії. Сумарно помилковий прогноз розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ на тлі ожиріння склав 10 %, а рівень концентрації тромбоспондину-2 і остеопонтину виявили найбільшу чутливість, що дає можливість стверджувати, що ці показники є маркерами ризику розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ через 6 місяців спостереження за наявністю ожиріння.

Ключові слова: тромбоспондин-2, 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

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні, в структурі захворюваності вона становить 28 %, а в структурі поширеності - 34 % [4,7]. За даними ВООЗ, стандартизований за віком рівень поширення надмірної маси тіла у дорослих в Україні становить 52 %, ожиріння — 20 % [5]. Ожиріння тісно пов'язане з основними факторами серцево-судинного ризику. При поєднанні цих двох захворювань можливість несприятливого перебігу ІХС і, зокрема, розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН), збільшується в декілька разів. Згідно з даними Фремінгемського дослідження ризик розвитку ХСН у осіб старше 40 років, які перенесли інфаркт міокарда, становить близько 20%. В Україні кількість пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН може наблизитись до 2 млн [3]. Однією з провідних причин розвитку ХСН після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) пов'язані зі змінами архітекτονіки серця, що зумовлює необхідність досліджень спрямованих на пошук нових біомаркерів і вивчення їх впливу на процеси розвитку постінфарктного ремоделювання.

При інфаркті міокарда відбувається значна структурна перебудова міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Зміни, до котрих залучені розміри, геометрія та функція ЛШ, об'єднуються поняттям постінфарктного ремоделювання. Ці процеси запускаються в результаті загибелі значної частини кардіоміоцитів і тривають після припинення пошкоджуючої дії на міокард. У ряді випадків результатом ремоделювання є тривала стабілізація розмірів і функції ЛШ, що супроводжується досить сприятливим серцевим прогнозом. У той же час у значної частини хворих з ГІМ ремоделювання набуває дезадаптивний характер з прогресуючою дилатацією ЛШ, порушенням його геометрії, що в кінцевому підсумку призводить до падіння скорочувальної здатності і розвитку ХСН [12]. Раннє прогнозування розвитку ХСН у хворих з ГІМ дозволяє якщо не запобігти, то значно сповільнити її прогресування шляхом активного втручання в перебіг хвороби.

Існуючі шкали прогнозування розвитку ХСН у хворих з ГІМ базуються на вивченні параметрів, що характеризують геометрію серця за даними ехокардіографії, аналізі ЕКГ, наявності тих чи інших ускладнень в гострому періоді ІМ. Як біомаркери прогнозу використовуються натрійуре-

тичний пептид, копептін С, адреномедулін (зокрема більш стабільна його фракція MR-проАМ), ендотелін-1, мелатонін [2,6].

Останнім часом увагу дослідників привертають тромбоспондин-2 (ТС-2) і остеопонтин (ОП), які є матрично-клітинними протеїнами, що беруть участь у моделюванні кардіоміоцитів. У хворих, які перенесли ГІМ, концентрації ТС-2 і ОП значно зростають і вони втягуються в процеси патологічного ремоделювання [8,9,13].

Підмічено, що збільшення концентрації ОП відзначається і у пацієнтів, які страждають на ожиріння [11]. Krishnamurthy Р. був виявлений тісний взаємозв'язок між експресією ОП і виразністю постінфарктної дилатації і систолічної дисфункції ЛШ [10]. На думку авторів, ОП є сполучною ланкою між прозапальною активацією і порушенням релаксаційної здатності міокарда, що відіграє важливу роль у формуванні та прогресуванні серцевої недостатності.

У доступній нам літературі ми не знайшли робіт, присвячених вивченню ролі ТС-2 і ОП в прогнозуванні розвитку процесів ремоделювання міокарда ЛШ у хворих з ГІМ і супутнім ожирінням.

Беручи до уваги все вищевикладене, буде актуальним алгоритмічний підхід до прогнозу стану порожнин лівого серця після перенесеного ГІМ з використанням нових біомаркерів, а саме ТС-2 і ОП.

Мета роботи

Побудова моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток дилатації лівих порожнин серця після перенесеного інфаркту міокарда протягом 6 місячного періоду спостереження за наявності у хворих супутнього ожиріння, на підставі аналізу прогностичної цінності тромбоспондину-2 та остеопонтину.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 74 хворих з ожирінням, які 6 місяців тому перенесли ІМ.

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

Критеріями виключення були наявність у хворого цукрового діабету, онкологічних захворювань, захворювань сполучної тканини та гострого порушення мозкового кровообігу.

Тромбоспондин-2 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «HumanThrombospondin-2»

(KonoBiotechCo., Ltd). Визначення остеопонтину проводилось з використанням набору реагентів «HumanOsteopontin» (KonoBiotechCo., Ltd).

Всім пацієнтам було проведено визначення показників ліпідного спектру. Вміст 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) – розраху-

новим методом за формулою Фрідвальд.

Ехокардіографія виконувалася в М-, В- і доплерівському режимах на апараті Ultima PRO 30 (фірма RADMIR, Україна). Оцінювалися такі показники структурно-функціонального стану серцево-судинної системи: кінцево-систолический об'єм (КСО) ЛШ, кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ та фракція викиду (ФВ), кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-систолический розмір (КСР) ЛШ, товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), об'єм порожнини лівого передсердя (ЛП).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». З метою оцінки прогностичної цінності досліджуваних параметрів використовували ROC-аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення

Найбільш придатним для вирішення поставленої задачі є метод логістичної регресії [1]. Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу потрапляє 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 Р – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується;

е – основа натуральних логарифмів 2,71;

у – стандартне рівняння лінійної регресії:

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

де у – величина залежної змінної,

x_i – значення незалежних змінних,

k_i – коефіцієнти при незалежних змінних, с – константа.

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

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square).

У модель включали рівень ТС-2, ОП, параметри кардіогемодинаміки 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 ожирінням, які перенесли ГІМ 6 місяців тому.

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 2 змінних - остеопонтин і тромбоспондин-2 для пацієнтів з ожирінням, які перенесли ГІМ 6 місяців тому.

Розвиток дилатації лівих порожнин серця ко-

дували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники, дозволила прогнозувати розвиток дилатації лівих порожнин серця з чутливістю 83 % і специфічністю 95 % (рис.).

ROC-криві для моделі представлено на рис.

Розрахунок імовірності розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння визначався за наступною формулою:

$$P = 1 / (1 + \exp(15,627 - 0,059 \times \text{остеоподин} - 0,259 \times \text{Тромбоспондин}2)),$$

де тромбоспондин-2 – концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГІМ з елевацією сегменту ST, нг/мл, остеоподин – концентрація остеоподину у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГІМ з елевацією сегменту ST, нг/мл.

При значенні $>0,5$ у пацієнта прогноують розвиток дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння.

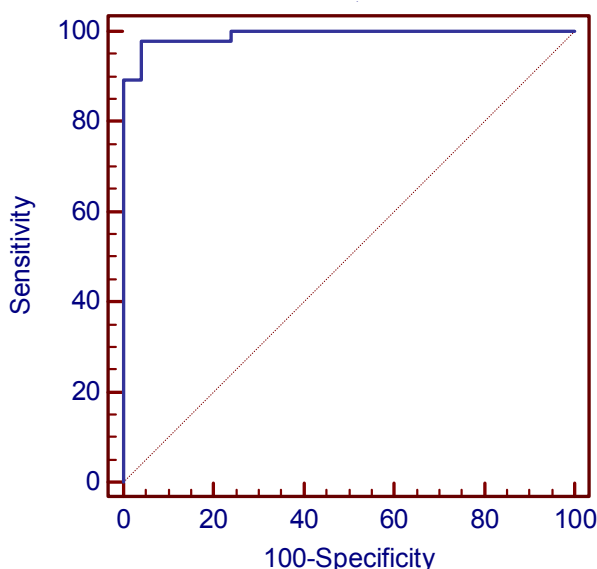


Рис. ROC-криві для моделі прогнозу дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння.

Сумарно помилковий прогноз розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ на тлі ожиріння склав 10 %. Отже, серед усіх показників, що вивчалися, найбільшу чутливість у прогнозуванні розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ мали концентрація ТС-2 і ОП у сироватці крові у 1-й день ГІМ з елевацією сегмента ST, що дає можливість стверджувати, що ці показники є маркерами розвитку дилатації лівих порожнин серця після

перенесеного ІМ через 6 місяців спостереження за наявності ожиріння.

Висновки та перспективи подальшого дослідження

Найбільш інформативними у відношенні прогнозу розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ на тлі ожиріння є тромбоспондин-2 та остеоподин.

Модель прогнозу розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння має високу чутливість (83 %) і специфічність (95 %), сумарно помилковий прогноз складає 10 %, що дозволяє рекомендувати його для клінічного використання.

Література

1. Богомолов А.В. Технология ROC-анализа качества диагностических медико-биологических исследований / А. В. Богомолов, Ю.А. Кукушкин // Системный анализ в медицине: материалы VII Международ. науч. конф. под общ. ред. В.П. Колосова. – Благовещенск, 2013. – С. 7–10.
2. Волкова С.Ю. Прогностическая ценность определения уровня в плазме нейроморальных медиаторов в подостром периоде инфаркта миокарда с зубцом Q / С.Ю. Волкова // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 10. – С. 24–28.
3. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVER / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8–14;
4. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2013 році [Електронний ресурс] / Державна служба статистики України // Статистичний бюлетень. – 2014. – Режим доступу: www.ukrstat.gov.ua;
5. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения, Выпуск 94, Номер 6 [Електронний ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.who.int/bulletin/volumes/94/6/ru/>.
6. Лискова Ю. В. Нейроэндокринные маркеры хронической сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования [Електронний ресурс] / Ю. В. Лискова, М. В. Столбова, А. А. Стадников // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22604>.
7. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. // Информационный бюллетень. – 2015. – № 317. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.
8. Klusonova P. Chronic intermittent hypoxia induces 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in rat heart / P. Klusonova, L. Rehakova, G. Borchert [et al.] // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 4270–4277.
9. Shinsuke H. Circulating thrombospondin-2 reflects disease severity and predicts outcome of heart failure with reduced ejection fraction / H. Shinsuke, I. Yasuhiro, T. Seiji [et al.] // Circulation Journal. – 2014. – Vol. 78. – P. 903–910.
10. Krishnamurthy P. Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction / P. Krishnamurthy, J.T. Peterson, V. Subramanian [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2009. – Vol. 322 (1–2). – P. 53–62.
11. Gomez-Ambrosi J. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity / J. Gomez-Ambrosi, V. Catalan, B. Ramirez [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92 (9). – P. 3719–3727.
12. 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.
13. Yang Z. Extracellular matrix metalloproteinase 2 levels are regulated by the low-density lipoprotein-related scavenger receptor and thrombospondin 2 / Z. Yang, D.K. Strickland, P. Bornstein // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 276 (11). – P. 8403–8440.

Реферат

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ДИЛАТАЦИИ ЛЕВЫХ ПОЛОСТЕЙ СЕРДЦА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ 6-МЕСЯЧНОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО ОЖИРЕНИЯ

Борзова-Коссе С.И., Кравчун П.Г., Рындина Н.Г.

Ключевые слова: тромбоспондин-2, инфаркт миокарда, ожирение, прогнозирование риска, остеоподин.

В работе проведена оценка методом логистической регрессии прогностических свойств тромбоспондина-2 и остеоподин в отношении развития дилатации левых полостей сердца после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) на фоне сопутствующего ожирения в течение 6-месячного периода

наблюдения. Суммарно ошибочный прогноз развития дилатации левых полостей сердца после перенесенного ИМ на фоне ожирения составил 10%, а уровень концентрации тромбоспондина-2 и остеопоптин обнаружили наибольшую чувствительность, что дает основание утверждать, что эти показатели являются маркерами риска развития дилатации левых полостей сердца после перенесенного ИМ через 6 месяцев наблюдения при наличии ожирения.

Summary

MODEL OF PREDICTING DILATATION OF LEFT HEART CHAMBERS FOLLOWING OLD MYOCARDIAL INFARCTION WITHIN 6 MONTH OBSERVATION UNDER CONCOMITANT OBESITY

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

Key words: thrombospondin-2, myocardial infarction, obesity, risk prediction, osteopontin.

The article presents the results of evaluation of prognostic properties of thrombospondin-2 and osteopontin towards the development of dilatation of the left heart chambers in patients with old myocardial infarction and concomitant obesity during a 6-month follow-up period by using logistic regression procedure. The overall erroneous prognosis for the development of left chamber dilatation after myocardial infarction in the patients with obesity made up 10%. The concentration of thrombospondin-2 and osteopontin showed high sensitivity that suggests that these indicators are markers of the risk of left chamber dilatation after myocardial infarction during 6-month follow-up period in the patients with obesity.

УДК 616.53-002-036.1-02-085.357

Губина-Вакулик Г.И., Бронова И.М.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АКНЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ В ПРОЦЕССЕ САНОГЕНЕЗА

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

В статье приведены современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, методах лечения. Описан опыт лечения 20 пациентов с тяжелой степенью акне: особенности анамнеза (о проведенной ранее терапии и ее эффективности), особенности применения системных ретиноидов на современном этапе. Цель исследования: изучить динамику клинических проявлений заболевания и морфологических изменений в коже в процессе лечения системными ретиноидами («Акнетин»). Материалы и методы. Была взята биопсия у пациентов с тяжелой степенью акне троекратно: до лечения, в процессе и по окончании терапии. Выводы. Наряду с выраженной положительной динамикой разрешения сыпи отмечается положительная динамика морфологических изменений в коже. Если перед лечением - эпителиоциты всех эпителиальных элементов кожи гиперплазированы, а в волосяном фолликуле вследствие фолликулярного гиперкератоза - с «закупоркой» просвета волосяного влагалища эпителиоцитами и кератином, наличием как макрофагально-лимфоцитарного перифолликулита, так и гнойного фолликулита, то в процессе лечения - уменьшается количество эпителиоцитов во всех кожных элементах, имеются признаки созревания молодых клеток, воспалительные процессы в дерме исчезают, а склероз, рубцевание – нарастают.

Ключевые слова: акне, системные ретиноиды, патоморфология кожи

Акне (угревая болезнь) — широко распространенное хроническое заболевание кожи со сложным мультифакторным патогенезом, требующее длительной комбинированной терапии. Большинство отечественных и зарубежных авторов рассматривают акне как нарушение функционирования всего организма [1,2]. Акне занимает первое место в структуре косметологической патологии и третье — по частоте обращения больных в дерматологические лечебные учреждения [3].

Акне встречается в основном у детей и подростков, но также и в других возрастных группах. Многочисленными исследованиями выявлен разный уровень заболеваемости акне у новорожденных (от 10 до 50 %); младенческие акне наблюдаются редко (менее 10 %). Угревая болезнь чаще проявляется в период полового созревания и поражает до 80 % людей в возрас-

те от 12 до 24 лет, а в возрастных группах 25-34 и 35-44 лет заболеваемость составляет соответственно 8% и 3 %. Тяжелые формы заболевания встречаются в 5-14 % случаев [4, 5, 6, 7, 8]. Пик частоты акне у девочек наблюдается в 14-16 лет, у мальчиков в 16-17 лет. Среди девушек заболеваемость составляет до 23 %, среди юношей — до 35 %. У большинства подростков к 18-20-летнему возрасту происходит регресс элементов, однако у 20 % инволюция акне замедлена. В 10 % наблюдений высыпания сохраняются до 25-45 лет. Даже при адекватном лечении частота рецидивов в течение 5 лет после окончания терапии, по данным разных авторов [9,10,11,12], составляет от 20 до 48 %.

Клинические проявления акне представляют проблему для пациентов и врачей из-за большой распространенности, упорного течения и возможных постугревых изменений кожи [13].

В связи с тем, что акне относится к хроническим, рецидивирующим дерматозам, локализующимся, как правило, на открытых участках кожи, наиболее значимых для коммуникативного общения, оно является постоянным стрессовым фактором, приводящим к психоэмоциональным реакциям, ограничениям во всех сферах жизнедеятельности [14,15,16]. Акне имеет выраженное воздействие на качество жизни пациентов, включая физическую, эмоциональную и социальную составляющие [17,18,19]. По данным ряда авторов [20,21,22,23], угревая болезнь причиняет душевные страдания больным, вызывает беспокойство, депрессию, межличностные проблемы. Ряд зарубежных дерматологов настоятельно рекомендуют обследовать всех пациентов с акне молодого и юного возраста на наличие депрессии и предлагают относить больных с акне к группе суицидального риска [24,25].

Акне имеет широкий диапазон клинических проявлений. Существует множество вариантов классификаций, каждая из которых создает определенные преимущества для практической работы. Для определения тяжести течения акне одной из самых удобных является классификация Американской академии дерматологии. На основании объективной оценки элементов сыпи предлагают выделять 4 степени угревой болезни в зависимости от выраженности клинических проявлений и распространенности высыпаний: I — открытые и закрытые комедоны, единичные папулы; II — от 2 до 15 папул, незначительное количество пустул; III — выраженное воспаление, многочисленные папулопустулезные высыпания, единичные узлы; IV — выраженное воспаление в глубоких слоях дермы, крупные узлы, кисты [26]. Недостатком этой классификации является отсутствие определения степени тяжести в зависимости от распространенности процесса.

Согласно Парижской классификации 2002 г., выделяют 3 степени акне: I (легкая) — комедональная и папулопустулезная (при наличии не более 10 элементов); II (средней тяжести) — папулопустулезная (более 10 элементов) и/или узловая (от 5 до 40 элементов); III (тяжелая) — конглобатная (более 5 узлов, более 40 папулопустул) [27].

Известен метод оценки тяжести течения заболевания С. Н. Cook и соав. и в модификации В. S. Allen и J. G. Smith. Шкала позволяет проводить оценку тяжести заболевания на основании площади поражения, количества и особенностей высыпных элементов по 8-балльной системе.

Для дифференциальной диагностики акне и акнеподобных дерматозов существенное значение имеют возрастные критерии, возникновение и длительность заболевания.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что методы классифицирования акне

разнообразны по своему характеру. В процессе последних научных исследований добавляются новые данные. Они вносят свои коррективы, поэтому можно сказать, что методика классификации пока еще находится на стадии совершенствования.

Патогенез акне является мультифакторным. Установлено, что в развитии акне большое значение имеют четыре основных фактора: патологический фолликулярный кератоз, нарушение состава и продукции кожного сала, размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), воспаление на фоне генетической предрасположенности [28].

Инициальным звеном патогенеза акне является повышение интенсивности салообразования, а ключевым — фолликулярный гиперкератоз как результат преобладания процессов кератинизации над процессами десквамации в устье сально-волосного фолликула (СВФ).

Предпосылкой для возникновения акне является избыточная продукция кожного сала. Продукция кожного сала может быть не связана с повышенным уровнем тестостерона. Причиной могут быть гиперчувствительность рецепторов к андрогенам, чрезмерная реактивность ферментных систем, которые вовлечены во внутриклеточную продукцию андрогенов в пределах сальных желез и/или кератиноцитов, или прямого или косвенного воздействия *P. acnes* [29].

Ключевым звеном в патогенезе заболевания является фолликулярный гиперкератоз. В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой α -линоленовой кислоты (полностью *цис*-9, 12, 15-октадекатриеновая кислота, линолевая кислота). Ее недостаток может быть обусловлен как нехваткой в пище, так и недостаточностью ферментных систем, обеспечивающих ее поступление и распределение в организме. Подавляя экспрессию фермента трансгутаминазы, линолевая кислота является основным регулятором дифференцировки кератиноцитов. Повышенная активность трансглутаминазы вызывает ретенционный гиперкератоз в протоке СВФ. Преобладание процессов пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия в конечном счете приводит к закрытию протока СВФ и создает благоприятные анаэробные условия для размножения факультативных анаэробов *Propionibacterium acnes* и *P. granulosum* [30].

Выбор терапевтической стратегии при акне должен основываться на анализе двух основных критериев: степени тяжести кожного процесса и характера его течения.

Назначение соответствующей терапии должно осуществляться с учетом типа кожи, пола, возраста, сопутствующих заболеваний и эффективности предшествующих методов лечения. Наружная терапия назначается больным независимо от степени и тяжести заболевания. Показаниями для назначения системной тера-

пии являются акне средней и тяжелой степени тяжести, психосоциальная дезадаптация, а также образование рубцов и неэффективность наружного лечения. Также очень важно проводить дифференциацию показаний к системной и местной терапии.

Системная терапия угревой болезни предусматривает применение антибиотиков и ретиноидов, а также препаратов антиандрогенного действия.

Несмотря на то, что на современном этапе акне не рассматривают как инфекционное заболевание, антимикробная эффективность антибиотиков требует рассмотрения их действия с точки зрения направленности на подавление роста *P. acnes*, уменьшение уровня свободных жирных кислот в общем объеме поверхностных липидов, а также ингибирование синтеза хемотоксических факторов *P. acnes*, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты. Пероральное назначение антибиотиков целесообразно при среднетяжелом и тяжелом течении акне, когда воспалительные элементы сыпи не поддаются наружной терапии. Антибиотикотерапию при акне проводят преимущественно тетрациклинами и макролидами. При этом антибиотики тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, эритромицин) традиционно считают основными антибиотиками в пероральной терапии акне [31]. Исследователи указывают на достаточно высокую эффективность коротких курсов антибиотиков макролидов [32].

Современные схемы лечения акне предусматривают длительные курсы перорального приема антибиотиков. При этом возникают побочные эффекты, которые снижают иммунные реакции, что, в свою очередь, приводит к ослаблению защитных функций кожи, развития фототоксических реакций, гепатита, интракраниальной гипертензии, пигментации слизистых оболочек, вследствие чего ухудшаются прогноз и перспективы выздоровления. Побочные эффекты рекомендуется уменьшать путем индивидуального подбора оптимальной дозы антибиотика и параллельного назначения антимикотических препаратов.

С.Н. Ахтямов и соавт. на основании результатов проведенных клинических наблюдений рекомендуют для достижения регресса воспалительных проявлений акне ограничить прием антибиотиков в течение 1-2 мес. с последующим проведением противорецидивного лечения наружными ретиноидами.

Согласно Европейскому руководству по лечению акне 2012 г., при акне II-III степеней в качестве первой линии терапии рекомендуется использование системных ретиноидов [17,2]. Активным действующим компонентом этих препаратов является изотретиноин — стереоизомер полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина).

В 2001 г. создана новая форма изотретинои-

на — Акнекутан (акнетин) — запатентованная технология LIDOSE. Благодаря инновационной технологии изотретиноин в препарате находится в виде суспензии, состоящей из двух фракций — растворенной в жировых наполнителях и нерастворенной. Инновационная форма выпуска позволяет уменьшить дозу препарата с сохранением высокой эффективности и минимальным риском развития побочных явлений. Акнетин успешно применяется в лечении акне разных степеней тяжести, в том числе у подростков. Установлена высокая эффективность лечения с достижением полной клинической ремиссии у всех больных среднетяжелыми и тяжелыми акне, отмечено отсутствие серьезных нежелательных эффектов и осложнений во время проведения лечения [29].

На современном этапе в Украине чаще всего используют «Акнетин». В литературных источниках приведены сведения относительно преимуществ этого препарата, назначения доз для детей и взрослых, противопоказаний применения [31]. Прием «Акнетина» сопровождается определенными побочными эффектами, даже при условии применения медико-косметических мероприятий. Однако побочные эффекты являются прогнозируемыми, а ожидаемый терапевтический эффект в значительной степени превышает возможные риски [32].

Цель исследования: изучить динамику клинических проявлений заболевания и морфологических изменений в коже в процессе лечения системными ретиноидами (акнетин).

Материалы и методы

Под наблюдением находилась группа из 20 пациентов, которая включала в себя пациентов мужского пола в возрасте 21 - 30 лет с диагнозом акне средней (8 пациентов) и тяжелой степени тяжести (12 пациентов). Большинство пациентов (17 человек) имели неудачный опыт лечения дерматоза, который, со слов больных, имел кратковременный эффект и склонность к быстрому рецидивированию и усугублению (поражался все больший масштаб кожных покровов). Все пациенты были обследованы перед началом терапии (клинический анализ крови, биохимия крови, липидный профиль), были взяты посевы и у нескольких (5 человек) биопсия с очагов сыпи.

Биопсию мы брали преимущественно у пациентов с акне тяжелой степени тяжести (более 5 узлов и более 40 папуло-пустул) — со спины. Согласно дизайну исследования, обследование проводилось также в процессе терапии: печеночные пробы и липидный профиль — ежемесячно, биопсия до лечения, в процессе (приблизительно через 1,5 мес. после начала терапии) и по окончании лечения (через 4 мес. после повторной биопсии, т.е. через 5-6 мес. после начала лечения), что дало возможность проследить динамику патогистологических изменений в

поврежденной коже. Метод биопсии был инцизионный с предварительной анестезией и последующей обработкой и перевязками согласно хирургическим требованиям.

Биоптаты были зафиксированы в 10% растворе нейтрального формалина, после проводки в спиртах возрастающей крепости залиты в парафин. Изготовлены микропрепараты, окрашенные гематоксилином-эозином. Световое микроскопирование осуществляли на микроскопе AxioStar-plus (Zeiss, ФРГ).

Больные получали терапию в виде системных ретиноидов 0,4 мг на кг массы тела, суточная доза была поделена на два приема вечером и на ночь с едой с последующим снижением дозы и коррекцией ее ввиду возможных осложнений, наружно - фотозащитный крем и рассасывающие противовоспалительные наружные средства локально на крупные элементы сыпи.

До начала терапии мы получили информированное согласие на проведение комплексного лечения с использованием системных ретиноидов.

Пациентам были даны рекомендации по уходу за кожей, которые включали в себя обязательное применение фотозащитной косметики с уровнем защиты не менее 30, щадящие средства гигиены, которые содержат безщелочные основы, эмолиенты, препараты искусственной слезы.

Кроме того, был рекомендован режим, который исключает пребывание на солнце, посещение саун, бань, соляриев, бассейнов, спортзалов и отмены всех видов пищевых добавок.

Ожидаемыми эффектами терапии были остановка прогрессирования сыпи (появление новых элементов, диссеминирование), регресс имеющихся элементов дерматоза, противорецидивный эффект терапии в результате накопления системных ретиноидов.

Результаты и их обсуждение

До начала лечения практически все пациенты имели те или иные признаки воспалительного процесса в клиническом анализе крови (повышение СОЭ 15-32мм в час и др.) – 16 человек. При повторном анализе в процессе терапии все показатели вошли в пределы нормы. Исследование биохимических показателей в процессе терапии практически не имели динамики и были стабильными в пределах нормы за исключением двух пациентов, у одного из которых на втором месяце приема системных ретиноидов отмечалось повышение холестерина в сыворотке крови (до 5,6 ммоль/л), у второго повышение показателя билирубина до 31 мкмоль/л. С ними была проведена повторная беседа по поводу важности соблюдения диетических рекомендаций, ограничении жирных продуктов животного происхождения в своем рационе, а также им были назначены гепатопротекторы в течение месяца без изменения дозы системных ретиноидов.

Первый биоптат у разных пациентов взяли в области фолликулярной папулы, формирующейся фолликулярной пустулы (папуло-пустулы) и «цветущей» пустулы.

При изучении биопсийного материала оказалось, что если биоптат взят в области фолликулярной папулы, то микроскопически определяется утолщение эпителиального слоя во влагалище волосяного фолликула, базальная мембрана местами отсутствует, а вокруг сформирован макрофагально-лимфоцитарный инфильтрат с проникновением отдельных лейкоцитов в эпителиальный слой. Просвет влагалища волосяного фолликула в этом участке очень узкий, точно соответствует диаметру волоса (Рис. 1). Сальная железа, сообщаясь с полостью влагалища волосяного фолликула в этом же среднем участке, крупная, с многочисленными себоцитами, имеющими крупное эугетерохромное ядро и многочисленные прозрачные округлые вакуоли в цитоплазме. Встречались сальные железы с подобным лейкоцитарным инфильтратом, наличием участков отсутствия базальной мембраны и проникновением лимфоцитов между себоцитами.

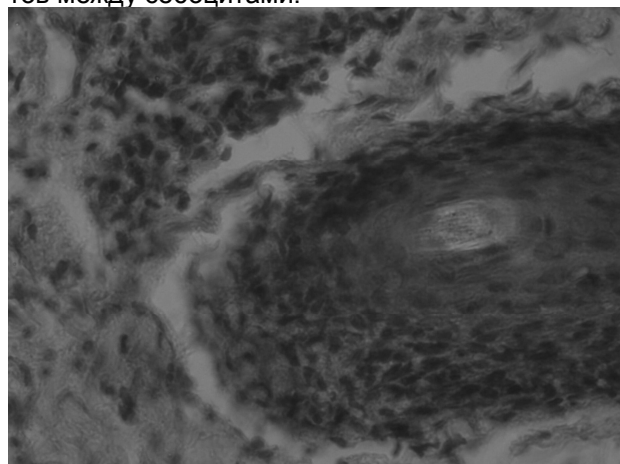


Рис. 1. Микроскопический срез в средней части влагалища волосяного фолликула – первичный биоптат из области наличия папул. Слой пролиферирующих эпителиоцитов плотно примыкает к стержню волоса. Вокруг влагалища волосяного фолликула – густой лейкоцитарный инфильтрат (при отсутствии нейтрофилов). Окр. гематоксилином-эозином. Ув. 400.

Первичная биопсия кожи, взятая в области папуло-пустулы, демонстрирует начало гнойного воспаления: эпителий влагалища волосяного фолликула инфильтрирован нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами, базальная мембрана отсутствует вообще. Расположенная близко сальная железа крупная, с многочисленными себоцитами.

Первичная биопсия из области пустулы на фоне ранее упомянутой гиперплазии эпидермоцитов позволила обнаружить наличие в дерме крупного округлой формы очага гнойного воспаления с почти полным гистололизом элементов волосяного фолликула и сальной железы (Рис. 2).

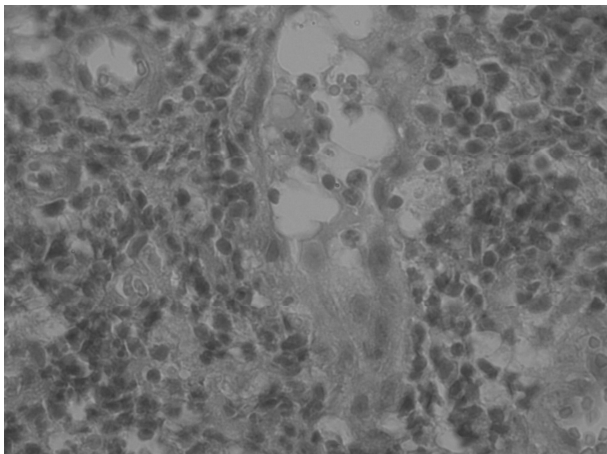


Рис.2. Объемной гнойное воспаление на месте почти полностью лизированного волосяного фолликула – первичный биоптат из области наличия пустулы. Сохранившиеся эпителиальные клетки, погибшие себоциты с присутствием нейтрофилов. Окр. гематоксилином-эозином. Ув.400.

Интересно, что потовые железы также имеют признаки гиперпролиферации железистых эпителиоцитов и макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации их стромы.

Таким образом, при изучении гистологической картины фолликулярной папулы, папуло-пустулы и пустулы обращает внимание, что при этом изменения являлись проявлением ведущих признаков заболевания – фолликулярного гиперкератоза и воспаления: первичное воспаление вокруг средней части волосяного фолликула является не гнойным, а, возможно, иммунным, инфильтрат представлен макрофагами и лимфоцитами с признаками агрессии относительно пролиферирующих, незрелых эпителиоцитов, неспособных в связи с этим осуществлять в достаточной мере физиологическую регенерацию своей базальной мембраны. А когда элемент сыпи представлен папуло-пустулой, это уже более далеко зашедшая дезорганизация компонентов в средней части влагиалища волосяного фолликула: пролиферация эпителиоцитов и их незрелость нарастают, базальная мембрана отсутствует, а появление признаков гнойного воспаления, очевидно, обусловлено активацией специфической микрофлоры в связи с задержкой выведения кожного сала. Прогрессирование гнойного воспаления приводит к лизису средней части влагиалища волосяного фолликула, сальной железы и окружающей дермы.

Интересно, что и железистый эпителий потовых желез, и эпидермис в этих биоптатах также имеет признаки гиперпролиферации. Эпидермис утолщен, его поверхность неровная, эпидермально-дермальная граница имеет волнистые контуры, т.е. можно говорить о неглубоких и широких акантотических выростах эпидермиса. Поверхностная сосудистая сеть демонстрирует наличие васкулита и периваскулита небольшой выраженности. Дерма отекает.

Уже на 2-3 неделе приема системных рети-

ноидов клинически мы наблюдали регресс элементов сыпи у всех представителей группы исследования. Они проявлялись в снижении сало-выделения в том числе в себозависимых зонах, нарастающей сухости кожных покровов и слизистых. В конце первого месяца отмечалось снижение количества пустулезных элементов. Интересным был тот факт, что количество мелких пустул к концу первого месяца значительно уменьшалось, но отмечалось появление подкожных, достаточно болезненных инфильтратов.

В материале повторных биопсий кожи можно было отметить существенное уменьшение количества эпителиоцитов в эпидермисе, эпидермис становится более тонким, более выражен паракератоз, что свидетельствует об ускорении созревания молодых клеток. Сальные железы меньшего объема и с меньшим количеством себоцитов, чем в первичных биопсиях; встречаются сохранившиеся макрофагально-лимфоцитарные инфильтраты вокруг сальных желез, а если в сальной железе сформировалась плотная склерозированная оболочка вместо базальной мембраны, то к снаружи к ней прилежит грануляционная ткань, инфильтрированная макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами. Аналогичная грануляционная ткань формируется вокруг средней части влагиалища волосяного фолликула одновременно со склерозированием границы между эпителием и дермой и с уменьшением количества эпителиоцитов, выстилающих стенку влагиалища волосяного фолликула. Возможно, округлые участки грануляционной ткани, инфильтрированной лейкоцитами, и представляют собой клинически определяемые подкожные, достаточно болезненные элементы. Васкулит в дерме сохранился.

Таким образом, через 1,5 мес. системного лечения больных тяжелой формой акне в биоптатах кожи наблюдаются такие изменения, которые можно трактовать как результат более быстро проходящей дифференцировки эпителиоцитов, что «снимает» такое патогенетическое звено тяжелого акне как утолщение эпителиального слоя влагиалища волосяного фолликула, что восстанавливает проходимость влагиалища для кожного сала.

Из клинических наблюдений необходимо отметить, что у всех пациентов регресс воспалительной акне-гиперемии в очагах сыпи сменялся фотозависимой гиперемией на открытых участках после посещения улицы в дневное время. На втором месяце терапии у 11 пациентов был констатирован ретиноидный дерматит на кистях рук, так как пациенты забывали повторно наносить фотозащитный крем на кисти после их мытья.

При этом у этих пациентов отмечался умеренный зуд на кистях, мелкопапулезная сыпь, умеренная гиперемия, в единичных случаях – эксфолиации. С целью купирования этого состояния коротким курсом до 10 дней мы назна-

чали антигистаминные препараты последнего поколения и настоятельно рекомендовали соблюдать рекомендации по уходу за кожей (солнцезащита и эмољенты). Этот побочный эффект купировался достаточно быстро и не требовал, на наш взгляд, снижения суточной дозы системных ретиноидов. Также отмечались у трех пациентов мужского пола мелкие капиллярные носовые кровотечения, которые мы корректировали назначением изотонического раствора морской воды.



Рис.3. Ретиноидный дерматит на кистях рук

Конец 2го – начало 3го месяца характеризовался инволюцией всех элементов, нарастающей сухостью слизистых и потребностью пациента в обязательном неоднократном нанесении эмољентов в течение суток, гигиенических помад и по показаниям искусственной слезы.

На четвертом месяце терапии у 3 пациентов продолжалось формирование подкожных болезненных элементов. Их клиническая характеристика была отличной от таковых при акне без терапии. Эти элементы имели тенденцию замирать и самопроизвольно регрессировать, без формирования гнойного стержня, воспалительного венчика и изменения цвета кожного покрова над ними.

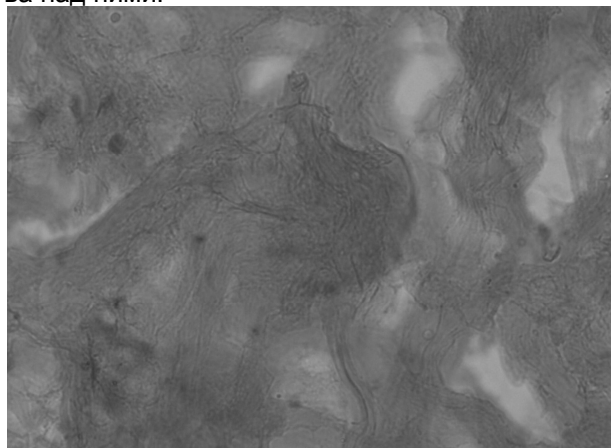


Рис.4. Биоптат кожи взят через 5 мес. после начала лечения. Признаки рубцевания в дерме. Окр. гематоксилином-эозином. Ув.400.

А взятие биоптатов в этот срок (через 4-5 мес. после начала системного лечения) дало возможность продемонстрировать практически полное завершение воспаления в дерме, отсутствие в материале биоптата волосяных фолликулов, развитие рубцовой ткани в дерме (рис.4), исчезновение признаков васкулита в дерме с одновременным значительным утончением слоя эпителия в эпидермисе и атрофией потовых желез.

Последние месяцы терапии мы наблюдали относительную сухость кожных покровов, отсутствие элементов сыпи и формирования новых элементов. Учитывая летний период, у некоторых пациентов периодически появлялись единичные элементы остиофолликулита, которые регрессировали самостоятельно без тенденции к диссеминированию.

Клинический случай одного из пациентов, вошедшего в группу исследования

Пациент А., 30 лет. Диагноз: Угревая болезнь тяжелой степени тяжести, осложненная демодекозом. Сопутствующая патология: хронический тонзиллит, калькулезный холецистит. Поступил в стационар Института дерматологии и венерологии НАМН Украины с жалобами на высыпания на лице и теле.

Обследован: кл.ан.крови : гемоглобин – 124, эритроциты – $4,2 \cdot 10^{12}/л$, ЦП – 0,88, лейкоциты $4,8 \cdot 10^9/л$, п/я – 1 %, с/я – 67 %, эозинофилы – 1 %, лимфоциты – 20 %, моноциты – 10%, СОЭ – 33.мм; биохим. ан. крови.: глюкоза – 4,9 ммоль/л, общий белок – 79,5 г/л, билирубин общий – 19,36 мкмоль/л, билирубин конъюгир. – 2,94 мкмоль/л, АсАТ – 0,320 ммоль/ч*л, АлАТ – 0,420 ммоль/ч*л, триглициды 0,83 ммоль, холестерин 3,2, щелочная фосфатаза – 2840 нмоль) с в л,креатини 77,3,СРБ положительный,сиаловые кислоты 227 у.е.,серомукоиды 6,7,гликопротеиды 0,68, мочевины 6,4;

Микробиоценоз кожи: Streptococcus mitis 4+, S.saprophiticus, чувствительный к доксициклину.

Обследован у ЛОРа, на узи – эхопризнаки хр.тонзиллита, при бак.посеве флора чувствительная к доксициклину.

УЗИ ОБП: УЗ признаки калькулезного холецистита, признаки ДЖВП, спленомегалия.

При поступлении: дерматоз имеет распространенный характер. Области преимущественного поражения кожи: лицо, верхний плечевой пояс, область грудины, боковые поверхности туловища, шея. Высыпания представлены множественными открытыми и закрытыми комедонами, папуло-пустулами, инфильтратами на лице, спине, груди, также обращают на себя внимание рубцы постакне, зоны гиперпигментации в себозависимых зонах, воспалительная гиперемия в очагах сыпи. Из анамнеза известно, что пациент неоднократно проходил лечение в Армении, в нескольких городах Украины с кратковременным улучшением, полного регресса дерматоза ни разу достигнуто не было.

Болеет с 18 лет, социально дезадаптирован: не работает, наличие друзей и личной жизни отрицает, во всем винит свою внешность. Получал системные ретиноиды в дозе 32мг в сутки с дальнейшим снижением дозы в течение 7 меся-

цев, фотозащитный крем и местные противовоспалительные препараты локально на крупные элементы сыпи. Троекратно была взята биопсия: до лечения, в процессе и по окончании.



Рис.4- до лечения



Рис.5 – до лечения



Рис.6 – до лечения



Рис.7- до лечения



Рис.8 – до лечения

До лечения в биоптате обнаружены классические элементы акне с пролиферацией эпителия во влагалище волосяного фолликула и развитием воспаления (в папуле – негнойного, в пустуле – гнойного). Через 1,5 мес. после начала лечения толщина слоя эпителия во влагалище волосяного фолликула уменьшена, грануляционная ткань с элементами склерозирования

окружает волосяной фолликул. Третья биопсия (через 5 мес. после начала лечения) позволила выявить рубцовую ткань в дерме. Воспаление отсутствует.

В течение первого месяца (рис. 9, 10,11,12) отмечалась нарастающая сухость и регресс пустулезных элементов. В конце 2-го и на третьем месяце появление болезненных под-

кожных элементов сыпи с отсутствием признаков воспаления (воспалительный венчик, наличие гнойной головки, изменение рельефа кожи). С начала четвертого месяца элементы сыпи прекратили свое появление. Терапия была продолжена для получения противорецидивного

эффекта (рис. 13,14,15,16). Относительно показателей крови – СОЭ снизилась на третьем месяце терапии до 15 мм. Биохимические показатели не менялись на протяжении терапии.



Рис.9 – в процессе терапии



Рис.10 – в процессе терапии



Рис.11 – в процессе терапии



Рис.12 – в процессе терапии



Рис.13 – по окончании терапии

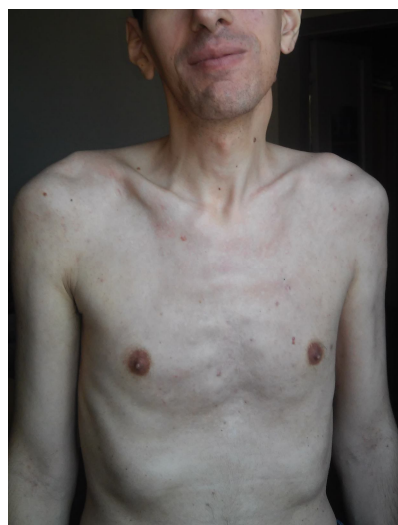


Рис.14 – по окончании терапии



Рис.15 – по окончании терапии



Рис.16 – по окончании терапии.

Выводы

1. Динамика как клинических, так и патоморфологических изменений кожи в процессе саногенеза свидетельствуют о том, что системные ретиноиды («Акнетин») являются препаратом выбора при лечении больных тяжелой и средней степени тяжести акне.

2. Наряду с выраженной положительной динамикой разрешения сыпи отмечается положительная динамика морфологических изменений в коже. Если перед лечением эпителиоциты всех эпителиальных элементов кожи гиперплазированы, а в волосяном фолликуле вследствие фолликулярного гиперкератоза - с «закупоркой» просвета волосяного влагалища эпителиоцитами и кератином, наличием как макрофагально-лимфоцитарного перифолликулита, так и гнойного фолликулита, то в процессе лечения - уменьшается количество эпителиоцитов во всех кожных элементах, имеются признаки созревания молодых клеток, воспалительные процессы в дерме исчезают, а склероз, рубцевание - нарастают.

Литература

1. Кутасевич Я.Ф. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова // Украинський журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 3. – С. 66–72.
2. Clearihan L. Acne. Myths and management issues / L. Clearihan // Aust. Fam. Physician. – 2001. – Vol.30, N 11. – P. 1039–1044.
3. Knutsen-Larson S. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment / S. Knutsen-Larson, A.L. Dawson, C.A. Dunnick, R.P. Dellavalle // Dermatol Clin. – 2012. – Vol. 30. – P. 99–106.
4. Tan J.K. A global perspective on the epidemiology of acne / J.K. Tan, K. Bhate // Br J Dermatol. – 2015. – Vol. 17. – P. 3–12.
5. Адашкевич В.П. Кожные и венерические болезни: учебное пособие / В.П. Адашкевич, В.М. Козин. – М.: Мед. лит., 2006. – 672 с.
6. Захарова А.И. Изучение уровня алекситимии у пациенток с акне / А.И. Захарова // Медична психологія. – 2013. – № 3. – С. 104–107.
7. Захарова Г.І. Вивчення особливостей емоційно-вольової сфери у пацієнтів, які страждають на вугрову хворобу / Г.І. Захарова // Архів психіатрії. – 2013. – № 3. – С. 94.
8. Потекаев Н.Н. Психосоматические аспекты угревой болезни у женщин / Н.Н. Потекаев, М.В. Горячкина, В.В. Савенков, Т.А.

- Белоусова // Дерматология: приложение к журналу Consilium Medicum. – 2009. – № 3. – С. 7–11.
9. Guy R. Modelling the infundibulum in acne / R. Guy, T. Kealey // Dermatology. – 1998. – Vol. 196. – P. 32–37.
10. Ernando-Harder A.C. Helicobacter pylori Infection and Skin Disease / A.C. Ernando-Harder, N. Booken, S. Goerd, M.V. Singer, H. Harder // Esp. J. Dermatol. – 2009. – Vol. 19, N 5. – P. 431–444.
11. Kuwahara K. Nadifloxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes / K. Kuwahara, T. Kitazawa, H. Kitagaki, T. Tsukamoto, M. Kikuchi // J. Dermatol. Sci. – 2005. – Vol. 38. – P. 47–55.
12. Plewig G. Acne & rosacea / G. Plewig, A. Kligman. – 3rd ed. – Berlin: Springer, 2002. – 744 p.
13. Болотная Л.А. Использование синтетических ретиноидов нового поколения для наружного лечения акне / Л.А. Болотная // Украинський журнал дерматології, венерології, косметології. – 2014. – № 2. – С. 102–108.
14. Голоусенко И.Ю. Качество жизни и психологический статус женщин с акне / И.Ю. Голоусенко, К.Б. Ольховская, А.О. Ляпон // Лечебное дело. – 2012. – № 4. – С. 15–19.
15. Webster G.F. Acne vulgaris / G.F. Webster // BMJ. – 2002. – Vol. 325. – P. 475–479.
16. Strauss J.S. Guidelines of care for acne vulgaris management / J.S. Strauss, D.P. Krowchuk, J.J. Leyden [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2007. – Vol. 56 (4). – P. 651–663.
17. Alexis A.F. Acne vulgaris in skin of color: understanding nuances and optimizing treatment outcomes / A.F. Alexis // J Drugs Dermatol. – 2014. – Vol. 13(6). – S. 61–65.
18. Музыченко А.П. Особенности психосоматического статуса пациентов от розацеа / А.П. Музыченко // Медицинская панорама. – 2011. – № 1. – С. 63–65.
19. Saitta P. An update on the presence of psychiatric comorbidities in acne patients, Part 2: Depression, anxiety, and suicide / P. Saitta, P. Keehan, J. Yousif, B.V. Way, S. Grekin, R. Brancaccio // Cutis. – 2011. – Vol. 88. – P. 92–97.
20. Yin N.C. Acne patients with skin of color: practical management / N.C. Yin, A.J. McMichael // Am J Clin Dermatol. – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 7–16.
21. Purvis D. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students / D. Purvis, E. Robinson, S. Merry, P. Watson // J Paediatr Child Health. – 2006. – Vol. 42 (12). – P. 793–796.
22. Shannon H. Acne vulgaris: More than skin deep / H. Shannon, S. Jasdeep, J. Klotz // Dermatology Online J. – 2003. – Vol. 9 (3). – P. 8.
23. Melnik B. FGFR2 signaling and the pathogenesis of acne / B. Melnik, G. Schmitz // J Dtsch Dermatol Ges. – 2008. – Vol. 6 (9). – P. 721–728.
24. Акне и розацеа / под ред. Н.Н. Потекаева – М.: БИНОМ, 2007. – 216 с.
25. Петренко А.В. Сучасне уявлення про патогенез та терапію акне / А.В. Петренко // Збірник наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шулика. – 2014. – № 23 (3). – С. 655–661.
26. Белоусова Т.А. Антибиотики в дерматовенерологической практике / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина // Фарматека. – 2015. – S1. – С. 8–14.

27. Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы, постакне, акнеформные дерматозы: руководство для врачей / С.Н. Ахтямов. – М.: Медицина, 2010. – 278 с.
28. Nast A. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne / A. Nast, B. Dreno, V. Bettoli [et al.] // J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol. – 2012. – Vol. 26 (suppl 1). – P. 21–29.
29. Кунгуров Н.В. Опыт терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми акне препаратом "Акнекутан" / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, О.В. Шабардина // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3. – С. 171–178.
30. Павлий В.В. Опыт применения "Акнетина" у больных угревой болезнью / В.В. Павлий, Т.С. Осипенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2014. – № 3. – С. 84–88.
31. Проценко Т.В. Системные изотретиноины: терапия выбора при тяжелых формах акне / Т.В. Проценко, О.А. Проценко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2014. – № 3. – С. 70–76.
32. Федорич Л.Я. Терапія хворих на акне з використанням системного ізотретиноїну LIDOSE та її оптимізація / Л.Я. Федорич // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 2. – С. 110–122.

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ АКНЕ І ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗМІН ШКІРИ В ПРОЦЕСІ САНОГЕНЕЗУ

Губіна-Вакулік Г.І., Броннова І.М.

Ключові слова: акне, системні ретиноїди, патоморфологія шкіри

У статті наведені сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клініку, методики лікування. Описано досвід лікування 20 пацієнтів з важким ступенем акне: особливості анамнезу (про проведену раніше терапію та її ефективність), особливості застосування системних ретиноїдів на сучасному етапі. Мета дослідження: вивчити динаміку клінічних проявів захворювання і морфологічних змін в шкірі в процесі лікування системними ретиноїдами («Акнетін»). Матеріали та методи. Була взята біопсія у пацієнтів з важким ступенем акне триразово: до лікування, в процесі і після закінчення терапії. Висновки. Поряд з вираженою позитивною динамікою регресу висипки відзначається позитивна динаміка морфологічних змін в шкірі. Якщо перед лікуванням епітеліоцити всіх епітеліальних елементів шкіри гіперплазовані, а в волосяному фолікулі внаслідок фолікулярного гіперкератозу - з «закупоркою» просвіту волосної піхви епітеліоцитами і кератином, наявністю як макрофагально-лімфоцитарного перифолікулітов, так і гнійного фолікуліту, то в процесі лікування зменшується кількість епітеліоцитів у всіх шкірних елементах, є ознаки дозрівання молодих клітин, запальні процеси в дермі зникають, а склероз, рубцювання - нарастають.

Summary

PATHOGENETIC THERAPY OF ACNE AND PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN SKIN DURING SANOGENESIS

Hubina-Vakulik H.I., Bronnova I.M.,

Key words: acne, systemic retinoids, skin pathomorphology.

The article presents the current conceptions on the aetiology, pathogenesis, clinical picture and approaches in the treatment of acne. The results obtained are based on the experience of treating 20 patients with severe acne and include the analysis of medical history (past therapy and its effectiveness), peculiarities in using systemic retinoids nowadays. Objectives: to study the dynamics of clinical manifestations of the disease and morphological changes in the skin under the treatment of systemic retinoids («Aknetin»). Materials and methods. Biopsy from the patients with severe acne was taken three times: before the treatment, throughout the course and at the end of therapy. Conclusions. Along with pronounced positive dynamics of the rash disappearance we noted the positive dynamics of morphological changes in the skin. Prior the treatment the epithelial cells of all epithelial skin components were hyperplastic, and in the hair follicles due to follicular hyperkeratosis there was a "blockage" of the lumen of the hair vaginal epithelial cells and keratin, the presence of a macrophage-lymphocyte perifolliculitis and suppurative folliculitis. During the therapy the number of epithelial cells decreased in all skin cells, there were signs of maturation of young cells; inflammation in the dermis was disappearing, while sclerosis, scarring was increasing.

УДК 616.12-008.46-036.12-056.52-085.222:575.174.015.3

Гасанов Ю. Ч.

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІЗОФЕРМЕНТУ СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ P450 2D6*4 НА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТУ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ

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

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — часте і тяжке ускладнення серцево-судинних захворювань, одним із найперспективніших фармакотерапевтичних підходів до лікування якого є застосування бета-адреноблокаторів, зокрема, метопролола сукцинату. Проте, питання його ефективності за наявності у пацієнта ожиріння та урахуванням генетичного поліморфізму ізоферменту системи цитохрому P450 CYP2D6*4, який бере участь у метаболізації цього препарату, вивчено недостатньо. З метою аналізу ефективності метопролола сукцинату у пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння з урахуванням генетичного поліморфізму ізоферменту системи цитохрому P450 CYP2D6*4 проведено проспективне дослідження за участю 89 пацієнтів обох статей з ХСН II–III стадій у віці 32–87 (61 [56; 68]) років, розподілених за індексом маси тіла (ІМТ), а також 21 практично здорова особа контрольної групи. Досліджували клінічні ознаки за шкалою оцінки клінічних симптомів, толерантність до фізичного навантаження у тесті 6-хвилинної ходи (Т6-ХХ), якість життя за Мінесотським опитувальником, центральну гемодинаміку доплер- та ехокардіографічним методом, варіабельність серцевого ритму — холтерівським моніторуванням. Дослідження алельного поліморфізму G1846A гену CYP2D6 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі. Встановлено тенденцію ($p < 0,10$) до асоціації несприятливого алелю А олігонуклеотидного поліморфізму гену ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4 у гетерозиготному генотипі GA зі збільшенням ваги тіла та наявності ХСН. Частота його склала 14 з 37 (38 %) серед пацієнтів з ХСН та ожирінням; 15 з 52 (29 %) серед хворих з ХСН та нормальною або надлишковою вагою тіла; 5 з 21 (24 %) — серед здорових осіб контролю. Показано, що застосування метопролола сукцинату в тривалій динаміці лікування пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння під контролем параметрів кардіогемодинаміки й серцевого ритму характеризується відносно швидким та стабільним досягненням цільових клініко-функціональних показників, гарною переносимістю, низькою летальністю унаслідок прогресування ХСН, а також достовірно значущим підвищенням якості життя (ЯЖ) та прихильністю до лікування. Проте, у контингенті з гетерозиготним генотипом GA, порівняно з гомозиготним GG, встановлено менш виразну позитивну динаміку параметрів якості життя, клінічного статусу, показників гемодинаміки та ритму серця, сироваткового рівню NT-proBNP та маркерів інсулінорезистентності в процесі лікування. Перспективою подальших досліджень є клініко-статистичне обґрунтування протоколів застосування метопролола сукцинату у пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння з урахуванням виявленої ролі поліморфізму гену ізоферменту системи цитохрому P450 CYP2D6*4.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ожиріння, лікування, метопролола сукцинат, ізофермент цитохрому P450 2D6*4, генетичний поліморфізм, якість життя, варіабельність ритму, гемодинаміка.

Робота є фрагментом НДР «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН) з урахуванням фармакогенетичного профілю хворих та супутньої патології», № держ. реєстрації 0116U003038.

Вступ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — одна з найактуальніших медико-соціальних проблем у світі, в тому числі і в Україні. Нині частота раптової смерті серед причин летальних наслідків хворих із застійною ХСН коливається від 45 до 90 %, тому в таких умовах задача зниження рівня смертності населення від ХСН стає однією з першочергових [1,2].

У етіології ХСН, окрім первинних захворювань серця, велику роль відіграє надмірна вага тіла [3]. Збільшена вага викликає закономірну відповідь організму, зокрема, серцево-судинної системи, що проявляється у збільшенні потреби у кисні та поживних речовинах, і реалізується, в першу чергу, у підвищенні насосної функції серця, його структурних та функціональних змінах.

В Україні, за даними досліджень, проведених нещодавно в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» та ННЦ «Інститут

кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України», тільки 15 % хворих мають нормальну масу тіла, а 85 % — це особи з надмірною вагою або ожирінням. Також відомо, що зменшення ваги тіла за наявності ХСН зменшує тяжкість її перебігу [4], а розвиток таких провідних факторів ризику ХСН, як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет II типу (ЦД), прямо пов'язані із надлишковою вагою. Наведені дані констатують факт, що в Україні поширення ХСН відбувається на фоні пандемії ожиріння.

Попри титанічні зусилля світової кардіологічної спільноти щодо розробки патогенетичного лікування ХСН та постійне удосконалення стандартів лікування, довготерміновий прогноз для цієї категорії пацієнтів залишається несприятливим, а якість їх життя — незадовільною.

На сьогоднішній день багатоцентрові клінічні дослідження, що завершилися, дозволили чітко

визначити, що призначення бета-адреноблокаторів (БАБ) за ХСН достовірно знижує ризик смерті таких пацієнтів (особливо раптової — на 41–56 %), супроводжується зростанням фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), зниженням функціонального класу (ФК) ХСН і частоти госпіталізацій таких пацієнтів [5,7]. Усі наявні на даний момент рекомендації до числа базисних груп у лікуванні ХСН відносять БАБ, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) та антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів (АМР). Ці засоби мають найвищий клас рекомендацій та рівень доказовості [8,9].

Найбільш неоднорідною за своїми фармакологічними ефектами є група БАБ, але в багатьох великих рандомізованих клінічних дослідженнях (метопролола сукцинату (MERIT-HF), бісопрололу (CIBIS-II), карведилолу (COPERNICUS)) отримані незаперечні докази того, що ці препарати збільшують тривалість життя пацієнтів з ХСН, що є первинною кінцевою точкою, яка окреслює стратегію лікування на майбутнє. І хоча їх ефективність підтверджена в мультицентрових контрольованих дослідженнях, проведених відповідно до методології доказової медицини, проблема безпеки та переносимості при проведенні фармакотерапії даними лікарськими засобами (ЛЗ) далека від досконалості [10].

Фармакологічними особливостями метопролола сукцинату, що вигідно відрізняють його від інших, є ліпофільність, кардіоселективність, відсутність внутрішньої симпатоміметичної активності, а також ретардна форма, що дозволяє одноразовий прийом препарату упродовж доби. Досить важливо, що у відомому дослідженні MERIT-HF (1999) доведена здатність метопролола сукцинату запобігати прогресуванню ХСН до термінальної стадії у широкій когорті пацієнтів від II до IV ФК ХСН, а зниження рівня смертності внаслідок прогресування ХСН дорівнює 49 % — найвищий показник серед усіх існуючих на даний час БАБ [5].

Тим не менш, на теперішній час питання підвищення ефективності комплексної фармакотерапії ХСН із застосуванням метопролола сукцинату залишається відкритим. Зокрема, перспективним вважають урахування поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4, який бере участь у фармакокінетиці препарату [11,12,13,14,15,16,17,18,19].

Мета дослідження

Визначення впливу поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4 на ефективність метопролола сукцинату у лікуванні пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на фоні ожиріння шляхом оцінки психосоціальних аспектів (якості життя), клінічного стану, центральної гемодинаміки, показники інсулінорезистентності та варіабельності серцевого ритму протягом року лікування.

Матеріали і методи дослідження

Протягом одного року на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої» НАМНУ обстежено 89 осіб з ХСН II–III стадій 1-4 ФК за NYHA у віці 32–87 (61 [56; 68]) років, з них 63 чоловіка і 26 жінок.

Критеріями включення осіб у дослідження були: вік старше 18 років; наявність ХСН II–III стадії ішемічного або гіпертензивного генезу із синусовим ритмом та прогресуючою систолічною дисфункцією лівого шлуночка, що потребує застосування БАБ; відсутність протипоказань щодо їх призначення, запальних та неопластичних станів тощо, які б могли істотно вплинути на результати дослідження. Критерії виключення — небажання взяти чи продовжувати участь у дослідженні; наявність чи розвиток станів, які могли б викривити результати дослідження.

За індексом маси тіла нормальну вихідну вагу мали 22 (24,7 %) пацієнтів (група I), надмірну — 30 (33,7 %) хворих (група II), ожиріння 1 ступеня — 22 (24,7 %) учасників (група III), 2 ступеня — 12 (13,5 %) пацієнтів (група IV), 3 ступеня — 3 (3,4 %) особи (група V). Під час первинного включення учасників у дослідження, матеріал частково стратифікований за демографічними та нозологічними показниками. Усі виділені групи були зіставлявані за етіологічною структурою розвитку ХСН (частотою та тяжкістю артеріальної гіпертензії, стабільної стенокардії, дифузного та постінфарктного кардіосклерозу). Частота цукрового діабету 2 типу зростала зі збільшенням ІМТ.

Клінічним ознакам надано бальної оцінки за шкалою оцінки клінічних симптомів (ШОКС). З метою оцінки толерантності до фізичного навантаження проведено тест 6-хвилинної ходьби.

Центральну гемодинаміку досліджували доплер- та ехокардіографічним методом («Vivid 3», General Electric, США). Визначали величини кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), діаметри лівого передсердя (ДЛП), правого шлуночка (ДПШ), правого передсердя (ДПП), максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення, фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ); розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ).

Варіабельність серцевого ритму оцінювали за допомогою холтерівського моніторингу («Кардіосенс», ХАІ-Медика, Україна). Зокрема, вивчали наступні показники: стандартне відхилення середньої тривалості RR (SDNN); відсоток від загальної кількості послідовних пар RR-інтервалів, що різняться більш ніж на 50 мс (pNN 50); загальну потужність спектру (TP); міру потужності низькочастотних (0,04–0,15 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно із симпатичною і частково парасим-

патичною ланкою регуляції (LF); міру потужності високочастотних (0,15–0,40 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно з парасимпатичною ланкою регуляції (HF); індекс вагосимпатичної взаємодії LF/HF [11].

В якості психосоціальних показників використовували результати анкетування за Мінесотським опитувальником.

Вміст інсуліну та NT-proBNP в сироватці крові оцінювали імуноферментним методом з використанням наборів реактивів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина) та «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, РФ). Вимірювання оптичної щільності та розрахунок результатів проводили напівавтоматичним імуноферментним аналізатором «Immunochem-2100» (США) (зав. №501322057FSE, 2012 р.вип.). Вміст глюкози визначали глюкозооксидазним методом за допомогою реактивів «СпайнЛаб», Україна на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі CHEM-7, 2013 р. № 7913 (Erba Diagnostics Mannheim GmbH, Німеччина). Інсулінорезистентність характеризували за моделлю HOMA-IR = глюкоза (ммоль/л) × інсулін (мкОд/мл) / 22,5.

Дослідження алельного поліморфізму G1846A гену CYP2D6 проводили методом ПЛР в реальному часі з використанням наборів реактивів "Набор реагентов для определения полиморфизма G1846A гена CYP2D6_4 rs 3892097" виробництва "СИНТОЛ" (РФ) (кат. NP_468_100_CFX-96). Ампліфікацію та алельну дискримінацію проводили з допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур) (Зав. № СТ 014010, 785 BR11304, 2015 р.вип.).

ДНК для молекулярно-генетичних досліджень виділяли з цільної крові за допомогою набору реактивів для виділення ДНК з клінічного матеріалу "ДНК-сорб-В" у відповідності до інструкції (Амплисенс, РФ).

Метопролола сукцинат призначали за стандартною схемою із титруванням дози кожні 2 тижні з 12,5 мг до 100–200 мг. Дизайн передбачав дві контрольні точки (КТ): КТ1 — перед початком застосування метопролола сукцинату; КТ2 — через рік регулярного вживання препарату у цільовій дозі. Крім цього БАБ, пацієнти у складі комплексного лікування ХСН отримували іАПФ, блокатори рецепторів до ангіотензину II, антагоністи альдостерону, петльові та тіазидні діуретики тощо; за структурою терапії що проводилась, порівнювані групи були співставлюваними.

Статистичний аналіз проведено за критичного рівня значимості 0,05. Попередня оцінка характеру розподілу показників візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk W test) виявила, що він істотно відрізняється від нормального; це спонукало в подальшому використовувати засоби непараметричної статистики. Під час аналізу кількісних по-

казників для характеристики центральної закономірності та варіабельності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) та міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього, 25 % квартиля (LQ) та верхнього, 75 % квартиля (UQ), результат для стислості виражали у вигляді Me [LQ; UQ]. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерія Манна-Уїтні (Mann-Whitney), у залежних групах — Вілкоксона (Wilcoxon). Оцінку параметрів зв'язку показників проводили методом парної рангової кореляції за Спірменом (Spearman). Якісні показники описували у абсолютних та відносних (відсоткових) величинах. Порівняння двох груп за якісною ознакою проводилося шляхом кутового перетворення Фішера (Fisher) з наведенням величини емпіричного кута ϕ , більше двох груп — шляхом побудови таблиць зв'язування із наступним застосуванням метода максимальної правдоподібності критерію «хі-квадрат» (χ^2). Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010, усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0.

Проведення дослідження схвалено комісією з біоетики ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 16 від 16 грудня 2013 р.).

Результати дослідження та їх обговорення

За період спостереження частотний показник виживання пацієнтів склав 88 випадків з 89 (98,9 %).

Встановлено тенденцію ($p < 0,10$) до асоціації несприятливого алелю А олігонуклеотидного поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4 у гетерозиготному генотипі GA зі збільшенням ваги тіла. Частота його складала 14 з 37 (38 %) серед пацієнтів з ХСН та ожирінням; 15 з 52 (29 %) серед хворих з ХСН та нормальною або надлишковою вагою тіла; 5 з 21 (24 %) — серед здорових осіб контролю.

Узагальнена частота клінічно значимих побічних ефектів метопролола сукцинату (брадикардії, запаморочення, слабкості тощо) становила 9 [6; 11] %, причому, якщо статистично вірогідних відмінностей частоти побічних ефектів у різних вагових групах не встановлено ($\phi < 2,0$), то в контингенті з генотипом GA виявлено тенденцію до клінічно гірших результатів (табл. 1).

Так, хоча клінічна характеристика за ШОКС демонструвала загалом суттєве покращення, за генотипу GA темпи покращення нижчі (4 [3; 6] балів за вихідних 6,5 [5; 8]) у порівнянні з генотипом GG (3 [3; 5] балів за вихідних 7 [6; 8], $p = 0,05$).

Загалом зросло значення дистанції Т6-ХХ: за генотипу GG — з 240 [160; 320] м до 290 [238,5; 410] м; за генотипу GA — з 230 [180; 320] м до 430 [360; 450] м ($p < 0,05$).

Таблиця 1
Результати обстеження пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю
в однорічній динаміці лікування метопрололом сукцинатом з урахуванням поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4

Показники	I група, n=22		II група, n=30		III група, n=22		IV група, n=12		V група, n=3	
	Генотип GG, n=15	Генотип GA, n=7	Генотип GG, n=22	Генотип GA, n=8	Генотип GG, n=16	Генотип GA, n=6	Генотип GG, n=6	Генотип GA, n=6	Генотип GG, n=1	Генотип GA, n=2
Побічні ефекти, %	6,7	14,3	12,5	27,3	12,5	16,7	16,7	50,0	–	50,0
ШОКС (КТ1), балів	6 [6; 8]	6 [6; 7]	7 [5; 9,5]	6 [5; 8,5]	6 [6; 8]	7 [4; 8]	7 [6; 9]	9 [7; 12]	8 [8; 8]	5,5 [5; 6]
ШОКС (КТ2), балів	5,5 [5; 6]	–	3 [2; 4]	4 [4; 4]*	4 [3; 4]	–	3 [2; 5]	3 [3; 3]	–	6 [6; 6]
Дистанція Т6-XX (КТ1), м	180 [120; 200]	200 [200; 210]	300 [180; 360]	265 [190; 415]	250 [170; 330]	193 [150; 300]	214 [140; 224]	310 [300; 320]	121 [121; 121]	190 [180; 200]
Дистанція Т6-XX (КТ2), м	167 [165; 170]	–	395 [301; 450]	430 [430; 430]	280 [247; 340]	–	280 [140; 540]	450 [450; 450]	–	360 [360; 360]
ЯЖ (КТ1), балів	52 [43; 78]	58 [54; 66]	38 [29; 50]	50 [33,5; 65,5]	56,5 [34; 74]	50 [44; 60]	65 [35; 78]	58,5 [46; 64]	71 [71; 71]	26,5 [25; 28]
ЯЖ (КТ2), балів	69,5 [56; 83]	–	22 [16; 33]	32 [32; 32]*	60 [47; 65]	–	49 [21; 51]	48 [48; 48]	–	16 [16; 16]

Примітка: * — відмінність відносно показника за генотипу GG тощо ж контингенту вірогідна за $p < 0,05$.

Таблиця 2
Результати ехокардіографічного обстеження пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в одnorічній динаміці лікування метопрололом з урахуванням поліморфізму генів ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4

Показники	I група, n=22		II група, n=30		III група, n=22		IV група, n=12		V група, n=3	
	Генотип GG, n=15	Генотип GA, n=7	Генотип GG, n=22	Генотип GA, n=8	Генотип GG, n=16	Генотип GA, n=6	Генотип GG, n=6	Генотип GA, n=6	Генотип GG, n=1	Генотип GA, n=2
КДР ЛШ (КТ1), см	6,2 [5,0; 6,8]	5,6 [5,0; 6,7]	5,8 [5,2; 6,4]	5,7 [5,3; 6,1]	5,3 [5,2; 6,2]	5,5 [5,2; 6,2]	6,1 [5,6; 6,6]	6,0 [5,0; 6,0]	5,8 [5,8; 5,8]	6,7 [6,0; 7,3]
КДР ЛШ (КТ2), см	4,9 [4,9; 4,9]	–	5,7 [5,7; 6,1]	5,7 [5,7; 5,7]	5,7 [5,6; 6,3]	–	5,7 [4,8; 6,5]	6,5 [6,5; 6,5]	–	5,7 [5,7; 5,7]
КСР ЛШ (КТ1), см	5,0 [3,9; 5,7]	4,4 [3,9; 5,5]	4,4 [4,0; 5,4]	4,3 [4,0; 4,7]	4,1 [4,0; 5,0]	4,6 [4,1; 5,3]	4,8 [4,4; 5,5]	4,8 [3,9; 5,0]	4,6 [4,6; 4,6]	5,5 [4,8; 6,2]
КСР ЛШ (КТ2), см	3,6 [3,6; 3,6]	–	4,5 [4,4; 5,0]	4,4 [4,4; 4,4]	4,4 [4,1; 5,1]	–	4,6 [3,4; 5,0]	4,9 [4,9; 4,9]	–	4,1 [4,1; 4,1]
ТМШП (КТ1), см	1,2 [1,2; 1,4]	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,2; 1,3]	1,2 [1,2; 1,3]	1,2 [1,2; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	1,4 [1,2; 1,5]	1,3 [1,3; 1,3]	1,2 [1,1; 1,2]
ТМШП (КТ2), см	1,2 [1,2; 1,2]	–	1,2 [0,9; 1,2]	1,2 [1,2; 1,2]	1,3 [0,9; 1,5]	–	1,1 [1,1; 1,2]	1,6 [1,6; 1,6]	–	1,2 [1,2; 1,2]
ТЗСПШ (КТ1), см	1,2 [1,1; 1,2]	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,0; 1,2]	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,2; 1,3]	1,2 [1,2; 1,3]	1,2 [1,2; 1,2]	1,3 [1,2; 1,5]	1,3 [1,3; 1,3]	1,2 [1,2; 1,2]
ТЗСПШ (КТ2), см	1,2 [1,2; 1,2]	–	1,2 [0,9; 1,2]	1,2 [1,2; 1,2]	1,2 [1,2; 1,3]	–	1,2 [1,2; 1,2]	1,6 [1,6; 1,6]	–	1,2 [1,2; 1,2]
ДЛП (КТ1), см	4,6 [4,1; 4,9]	4,0 [3,7; 4,3]	4,3 [3,9; 4,8]	4,5 [4,3; 4,6]	4,3 [3,9; 4,4]	4,6 [4,0; 4,8]	4,5 [3,8; 5,0]	4,4 [3,7; 4,6]	4,2 [4,2; 4,2]	4,9 [4,6; 5,3]
ДЛП (КТ2), см	3,8 [3,8; 3,8]	–	4,3 [4,2; 4,4]	4,0 [4,0; 4,0]	4,3 [4,2; 4,4]	–	4,2 [3,8; 4,4]	4,4 [4,4; 4,4]	–	4,4 [4,4; 4,4]
ДПШ (КТ1), см	2,6 [2,6; 3,4]	2,8 [2,6; 3,0]	2,7 [2,6; 3,0]	2,8 [2,5; 3,0]	2,7 [2,6; 3,0]	3,0 [2,8; 3,3]	3,1 [2,6; 3,5]	2,8 [2,8; 3,0]	2,6 [2,6; 2,6]	3,5 [3,5; 3,5]
ДПШ (КТ2), см	2,6 [2,6; 2,6]	–	2,7 [2,6; 2,8]	3,0 [3,0; 3,0]	2,7 [2,6; 3,0]	–	2,6 [2,6; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	–	3,5 [3,5; 3,5]
ДПП (КТ1), см	3,8 [3,5; 4,8]	3,9 [3,6; 4,4]	3,8 [3,4; 4,4]	3,8 [3,5; 4,3]	3,8 [3,5; 4,1]	3,6 [3,3; 4,4]	4,3 [3,5; 4,8]	3,7 [3,4; 4,6]	3,8 [3,8; 3,8]	4,4 [4,4; 4,4]
ДПП (КТ2), см	3,4 [3,4; 3,4]	–	3,8 [3,3; 3,8]	4,2 [4,2; 4,2]	3,8 [3,6; 4,0]	–	3,8 [3,3; 4,6]	4,6 [4,6; 4,6]	–	4,4 [4,4; 4,4]
ФВ ЛШ (КТ1), %	39 [36; 42]	41 [40; 43]	42 [36; 44]	42 [38; 45]	44 [40; 45]	43 [36; 44]	37 [35; 43]	43 [40; 44]	41 [41; 41]	35 [30; 40]
ФВ ЛШ (КТ2), %	51 [51; 51]	–	45 [45; 45]	45 [45; 45]	45 [38; 50]	–	44 [39; 55]	48 [48; 48]	–	53 [53; 53]
ММЛШ (КТ1), г	183 [124; 217]	155 [113; 215]	157 [137; 227]	160 [138; 172]	142 [133; 182]	169 [144; 191]	186 [136; 228]	255 [193; 287]	170 [170; 170]	176 [176; 176]
ММЛШ (КТ2), г	120 [120; 120]	–	161 [120; 172]	157 [157; 157]	152 [152; 205]	–	157 [115; 199]	282 [282; 282]	–	160 [160; 160]

Примітка: * — відмінність відносно показника за генотипу GG того ж контингенту вірогідна за $p < 0,05$

Таблиця 3
Результати оцінки варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в одnorічній динаміці лікування метопрололом
сукцинатом з урахуванням поліморфізму гена ізоферменту цитохрому P450 2D6*4

Показники	I група, n=22		II група, n=30		III група, n=22		IV група, n=12		V група, n=3	
	Генотип GG, n=15	Генотип GA, n=7	Генотип GG, n=22	Генотип GA, n=8	Генотип GG, n=16	Генотип GA, n=6	Генотип GG, n=6	Генотип GA, n=6	Генотип GG, n=1	Генотип GA, n=2
SDNN (КТ1), мс	55,0 [37,0; 74,0]	28,0 [12,5; 51,0]	38,0 [27,0; 89,0]	36,0 [29,0; 65,5]	43,0 [33,0; 71,0]	60 [36; 83]	62,0 [38,0; 93,0]	23,5 [17,0; 50,0]	97 [97; 97]	29 [29; 29]
SDNN (КТ2), мс	94,0 [26,0; 162,0]	—	46,0 [45,0; 58,0]	30,0 [30,0; 30,0]*	37,0 [31,0; 40,0]	—	24,0 [6,0; 34,0]	23,0 [23,0; 23,0]	—	—
pNN 50 (КТ1), %	5,0 [3,0; 20,0]	0,5 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 13,0]	1,5 [0,5; 14,0]	7,0 [2,0; 24,0]	3,0 [2,0; 7,0]	1,0 [1,0; 3,0]	0,0 [0,0; 10,0]	28 [28; 28]	8 [8; 8]
pNN 50 (КТ2), %	42,5 [1,0; 84,0]	—	2,0 [1,0; 2,0]	—	3,0 [1,0; 3,0]	—	0,0 [0,0; 1,0]	—	—	—
TP (КТ1), мс ²	2481 [1477; 4436]	808 [118; 2729]	1080 [638; 2284]	1134 [789; 2096]	1029 [760; 2474]	3365 [1278; 6218]	3539 [1395; 8441]	536 [290; 2406]	2497 [2497; 2497]	2481 [2481; 2481]
TP (КТ2), мс ²	11277 [284; 22269]	—	1987 [1944; 3239]	913 [913; 913]*	733 [713; 940]	—	558 [31; 974]	510 [510; 510]	—	—
LF (КТ1), мс ²	378 [158; 493]	101 [9; 189]	199 [125; 411]	218 [129,5; 723]	193 [130; 883]	416 [316; 802]	419 [141; 702]	103 [79; 424]	860 [860; 860]	153 [153; 153]
LF (КТ2), мс ²	1021 [34; 2008]	—	299 [182; 438]	68 [67; 68]*	88 [79; 124]	—	140 [3; 291]	142 [142; 142]	—	—
HF (КТ1), мс ²	460 [154; 2285]	63 [37; 106]	92 [52; 448]	140 [35; 407]	239 [64; 500]	359 [81; 1154]	270 [145; 481]	42 [11; 283]	218 [218; 218]	378 [378; 378]
HF (КТ2), мс ²	8700 [104; 17295]	—	151 [121; 417]	16 [15; 16]*	334 [214; 398]	—	61 [16; 125]	39 [39; 39]*	—	—
LF/HF (КТ1)	0,724 [0,525; 2,360]	0,81 [0,249; 2,014]	1,557 [0,675; 2,212]	1,729 [1,3; 2,9]	0,808 [0,510; 2,646]	1,7 [0,75; 1,7]	0,724 [0,289; 1,362]	2,10 [512; 7,421]	3,9 [3,945; 3,945]	0,40 [0,405; 0,405]
LF/HF (КТ2)	0,221 [0,116; 0,326]	—	1,203 [1,050; 2,2]	4,3 [4,3; 4,3]*	0,289 [0,207; 0,414]	—	2,302 [0,197; 2,3]	3,7 [3,669; 3,669]	—	—

Примітка: — відмінність відносно показника за генотипу GG того ж контингенту вірогідна за $p < 0,05$.

Таблиця 4
Результати оцінки сироваткового рівню NT-проBNP та маркерів інсулінорезистентності у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в одnorічній динаміці лікування метопрололом з урахуванням поліморфізму гена ізозферменту цитохрому P450 2D6*4

Показники	I група, n=22		II група, n=30		III група, n=22		IV група, n=12		V група, n=3	
	Генотип GG, n=15	Генотип GA, n=7	Генотип GG, n=22	Генотип GA, n=8	Генотип GG, n=16	Генотип GA, n=6	Генотип GG, n=6	Генотип GA, n=6	Генотип GG, n=1	Генотип GA, n=2
NT-проBNP (КТ1), пг/мл	85,1 [71,0; 111,9]	126,6 [88,7; 411,4]	67,8 [50,4; 112,8]	81,7 [74,7; 463,9]	85,5 [60,1; 106,9]	78,6 [58,1; 83,8]	86,0 [68,4; 256,2]	100,8 [66,5; 191,3]	41,4 [41,4; 41,4]	48,8 [38,3; 59,4]
NT-проBNP (КТ2), пг/мл	165,0 [79,7; 260,2]	–	72,1 [62,4; 103,0]	39,4 [39,4; 39,4]	129,1 [80,6; 497,4]	–	57,1 [35,2; 79,1]	140,2 [140,2; 140,2]	–	41,2 [41,2; 41,2]
Глюкоза (КТ1), ммоль/л	4,3 [3,9; 5,2]	4,3 [4,2; 5,9]	4,4 [3,9; 5,2]	6,0 [4,0; 7,9]	4,7 [4,4; 6,0]	8,1 [5,3; 8,2]	5,6 [5,0; 6,6]	4,1 [3,6; 5,0]	7,5 [7,5; 7,5]	7,4 [3,6; 11,2]
Глюкоза (КТ2), ммоль/л	4,4 [4,4; 4,4]	–	4,6 [4,3; 5,2]	7,5 [7,5; 7,5]	6,7 [5,1; 7,9]	–	6,1 [6,1; 6,1]	5,0 [5,0; 5,0]	–	4,0 [4,0; 4,0]
Інсулін (КТ1), мкОд/мл	13,0 [12,2; 19,8]	15,3 [7,1; 15,7]	24,1 [15,7; 28,8]	31,4 [24,6; 61,4]	31,8 [22,2; 52,5]	27,0 [14,3; 46,4]	39,0 [13,7; 65,7]	18,3 [13,4; 23,9]	161,7 [161,7; 161,7]	29,4 [15,3; 43,5]
Інсулін (КТ2), мкОд/мл	14,7 [7,1; 22,4]	–	20,8 [14,5; 31,1]	88,2 [88,2; 88,2]	25,6 [25,6; 28,4]	–	17,9 [17,2; 28,8]	24,8 [24,8; 24,8]	–	9,6 [9,6; 9,6]
НОМА-IR (КТ1)	2,9 [1,6; 4,6]	2,4 [1,4; 3,0]	5,2 [3,1; 7,8]	6,4 [4,4; 12,8]	6,9 [4,2; 11,4]	6,5 [1,8; 10,1]	9,6 [3,1; 18,2]	3,7 [3,1; 6,7]	53,6 [53,6; 53,6]	12,1 [2,4; 21,7]
НОМА-IR (КТ2)	6,6 [4,0; 9,2]	–	29,7 [17,3; 33,5]	71,4 [71,4; 71,4]	36,8 [23,0; 45,3]	–	21,0 [7,5; 66,2]	53,3 [53,3; 53,3]	–	6,5 [6,5; 6,5]

Примітка. * — відмінність відносно показника за генотипу GG того ж контингенту вірогідна за $p < 0,05$

Загальна оцінка ЯЖ за Мінесотським опитувальником мала протилежну динаміку залежно від досліджуваного генотипу. Якщо за генотипу GG спостерігалася тенденція до збільшення до 48 [21,5; 61,5] балів проти вихідних 45 [31; 64] балів, то у контингенті з генотипом GA — навпаки, зменшення: до 32 [16; 48] проти вихідних 54 [44; 64].

У процесі лікування загалом поліпшувалися кардіогемодинамічні показники (табл. 2). Звертає на себе увагу переважно менш сприятливий, а подекуди і діаметрально протилежний (негативний) характер динаміки за генотипу GA.

Динаміка показників серцевого ритму демонструвала оптимізацію параметрів вегетативного балансу у вигляді зниження частот високого й середнього ризику за величиною стандартного відхилення середньої тривалості RR (SDNN), впливу симпатичною ланки регуляції (LF), зниженню індексу ваго-симпатичного балансу (LF/HF) тощо (табл. 3).

Аналогічно, менш виразні позитивні, а подекуди й негативні ефекти терапії встановлено щодо сироваткового рівня NT-proBNP та маркерів інсулінорезистентності в процесі лікування метопролола сукцинатом у пацієнтів з ХСН на фоні ожиріння (табл. 4).

Загалом отримані дані носять попередній характер і потребують подальшого доповнення й уточнення, перш за все зі збільшенням контингенту обстежених, що дозволить підвищити статистичну потужність дослідження і виявити достовірні закономірності, які наразі мають характер тенденції.

Висновки

1. На ефективність застосування метопролола сукцинату в тривалій динаміці лікування пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння впливає олігонуклеотидний поліморфізм гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4.

2. Неприятливий алель А олігонуклеотидного поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4 у гетерозиготному генотипі GA асоційований зі збільшенням ваги тіла.

3. У контингенті з гетерозиготним генотипом GA, порівняно з гомозиготним GG, менш виразна позитивна динаміка параметрів якості життя, клінічного статусу, показників гемодинаміки та ритму серця та маркерів інсулінорезистентності в процесі лікування метопролола сукцинатом у пацієнтів з ХСН на фоні ожиріння.

Перспектива подальших досліджень

Продовження вивчення ролі поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 CYP2D6 в аспекті ефективності застосування цього препарату у пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння зі спостереженням якнайбільшої кількості випадків для досягнення належної статистичної потужності дослідження і обґрунтування прото-

колів застосування метопролола сукцинату у пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння з урахуванням виявленої ролі поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 CYP2D6*4.

Література

- Горбась І. М. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку / І. М. Горбась // Львівський клінічний вісник. — 2013. — № 3. — С. 45–48.
- Rogers C. Heart Failure: pathophysiology, diagnosis, medical treatment guidelines, and nursing management / C. Rogers, N. Bush // Nurs Clin North Am. — 2015. — Vol. 50, Issue 4. — P. 787–799.
- Meyer K. Central hemodynamics in obesity / K. Meyer // Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique. — 2013. — Vol. 70, № 2. — P. 77–80.
- Sjöberg N. Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes / N. Sjöberg, G. D. Brinkworth, T. P. Wycherley [et al.] // Journal of Applied Physiology. — 2011. — Vol. 110, № 4. — P. 1060–1064.
- Фадєєнко Г. Д. Роль ожиріння та цукрового діабету 2 типу у виникненні атеротромботичного ризику при ішемічній хворобі серця / Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Запровальна. // Український терапевтичний журнал. - 2014. - № 3-4. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2014_3-4_5.
- Воронков Л. Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрий [та ін.] // Серцева недостатність. — 2012. — № 3. — С. 60–96.
- Ташук В. К. Нові підходи до діагностики та лікування серцевої недостатності / В. К. Ташук, О. С. Полянська, О. І. Гулара // Буківинський медичний вісник. — 2014. — Т. 18, № 2. — С. 159–161.
- Yancy C. W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013. — Vol. 62, Issue 16. — P. 147–239.
- Çavuşoğlu Y. Practical approaches for the treatment of chronic heart failure: Frequently asked questions, overlooked points and controversial issues in current clinical practice / Y. Çavuşoğlu, H. Altay, A. Ekmekçi [et al.] // Anatol. J. Cardiol. — 2015. — Issue 15, Suppl. 2. — P. 1–60.
- Вдовиченко В. І. Міжмедикаментозна конкуренція як одна з причин неефективності та побічної дії ліків / В. І. Вдовиченко, В. В. Кульчицький // Гепатологія. — 2015. — № 2. — С. 6–15.
- Batty J. A. An investigation of CYP2D6 genotype and response to metoprolol CR/XL during dose titration in patients with heart failure: a MERIT-HF substudy / J. A. Batty, A. S. Hall, H. L. White [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 95, № 3. — P. 321–330.
- Sharp C. F. CYP2D6 genotype and its relationship with metoprolol dose, concentrations and effect in patients with systolic heart failure / C. F. Sharp, S. J. Gardiner, B. P. Jensen [et al.] // Pharmacogenomics J. — 2009. — Vol. 9, № 3. — P. 175–184.
- Baudhuin L. M. Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 polymorphisms with dose of, and response to, carvedilol or metoprolol therapy in patients with chronic heart failure / L. M. Baudhuin, W. L. Miller, L. Train [et al.] // American Journal of Cardiology. — 2010. — Vol. 106, № 3. — P. 402–408.
- Lympieropoulos A. Impact of CYP2D6 Genetic Variation on the Response of the Cardiovascular Patient to Carvedilol and Metoprolol / A. Lympieropoulos, K. A. McCrink, A. Brill // Current Drug metabolism. — 2015. — Vol. 17, № 1. — P. 30–36.
- Fukumoto K. Effect of amiodarone on the serum concentration/dose ratio of metoprolol in patients with cardiac arrhythmia / K. Fukumoto, T. Kobayashi, K. Tachibana [et al.] // Drug Metabolism and Pharmacokinetics. — 2006. — Vol. 21, № 6. — P. 501–505.
- Frank D. Evaluation of probe drugs and pharmacokinetic metrics for CYP2D6 phenotyping / D. Frank, U. Jaehde, U. Fuhr [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. — 2007. — Vol. 63, № 4. — P. 321–333.
- Seeringer A. Enantiospecific pharmacokinetics of metoprolol in CYP2D6 ultra-rapid metabolizers and correlation with exercise-induced heart rate / A. Seeringer, J. Brockmüller, S. Bauer [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. — 2008. — Vol. 64, № 9. — P. 883–888.
- Jin S. K. Influence of CYP2D6*10 on the pharmacokinetics of metoprolol in healthy Korean volunteers / S. K. Jin, H. J. Chung, M. W. Chung [et al.] // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. — 2008. — Vol. 33, № 5. — P. 567–573.
- Aspromonte N. Modulation of cardiac cytochrome P450 in patients with heart failure / N. Aspromonte, F. Montillo, A. Puzovivo [et al.] // Expert opinion on drug metabolism & toxicology. — 2014. — Vol. 10, № 11. — P. 327–339.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИЗОФЕРМЕНТА СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМА P450 2D6*4 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Гасанов Ю. Ч.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ожирение, лечение, метопролола сукцинат, изофермент цитохрома P450 2D6*4, генетический полиморфизм, качество жизни, вариабельность ритма, гемодинамика.

Хроническая сердечная недостаточность — частое и тяжелое осложнение сердечно-сосудистых заболеваний, одним из наиболее перспективных фармакотерапевтических подходов к которому является применение бета-адреноблокаторов, в частности, метопролола сукцината, однако, вопросы эффективности его использования при наличии у пациента ожирения и с учетом генетического полиморфизма изофермента системы цитохрома P450 CYP2D6*4, который принимает участие в метаболизации этого препарата, изучены недостаточно. С целью анализа эффективности метопролола сукцината у пациентов с ХСН на фоне ожирения с учетом генетического полиморфизма изофермента системы цитохрома P450 CYP2D6*4 проведено проспективное исследование с участием 89 пациентов обоих полов с ХСН II-III стадий в возрасте 32–87 (61 [56; 68]) лет, 63 мужчины и 26 женщин, из которых по индексу массы тела нормальный исходный вес имели 22 (25 %) пациентов, избыточный — 30 (33 %) больных, ожирение 1 степени — 22 (25 %) участников, 2 степени — 12 (14 %) пациентов, 3 степени — 3 (3 %) человека, а также 21 практически здоровое лицо контрольной группы. Исследовали клинические признаки по шкале оценки клинических симптомов (ШОКС), толерантность к физической нагрузке в тесте 6-минутной ходьбы, качество жизни по Миннесотскому опроснику, центральную гемодинамику — доплер- и эхокардиографическим методом, вариабельность сердечного ритма — холтеровским мониторингом. Исследование аллельного полиморфизма G1846A гена CYP2D6 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЛР) в реальном времени. Установлена тенденция ($p < 0,10$) к ассоциации неблагоприятного аллеля A олигонуклеотидного полиморфизма гена изофермента системы цитохрома P450 2D6*4 в гетерозиготном генотипе GA с нарастанием веса тела. Частота его составила 14 из 37 (38 %) среди пациентов с ХСН и ожирением; 15 из 52 (29 %) среди больных с ХСН и нормальным или чрезмерным весом тела; 5 из 21 (24 %) — среди здоровых лиц контроля. Показано, что применение метопролола сукцината в одногодичной динамике лечения пациентов с ХСН на фоне ожирения под контролем параметров кардиогемодинамики и сердечного ритма характеризуется относительно быстрым и стабильным достижением целевых клинико-функциональных показателей, хорошей переносимостью и низкой частотой летальных исходов вследствие прогрессирования ХСН, а также значимым повышением качества жизни и приверженности пациентов к лечению. Однако, в контингенте с гетерозиготным генотипом GA, в сравнении с гомозиготным GG, установлена менее выраженная положительная динамика параметров качества жизни, клинического статуса, показателей гемодинамики и ритма сердца, сыровороточного уровня NT-proBNP и маркеров инсулинорезистентности в процессе лечения метопролола сукцинатом у пациентов с ХСН на фоне ожирения. Перспективой дальнейших исследований является логико-статистическое обоснование протоколов применения метопролола сукцината у пациентов с ХСН на фоне ожирения с учетом выявленной роли полиморфизма гена изофермента системы цитохрома P450 CYP2D6*4.

Summary

INFLUENCE OF ISOENZYME OF P450 2D6*4 CYTOCHROME SYSTEM GENE POLYMORPHISM ON METOPROLOL SUCCINATE EFFICACY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE CONCOMITANT OBESITY

Gasanov Yu. Ch.

Key words: chronic heart failure, obesity, treatment, metoprolol succinate, isoenzyme of cytochrome P450 CYP2D6*4, gene polymorphism, quality of life, cardiac rhythm variability, hemodynamics.

Chronic heart failure is a common and severe complication of cardiovascular diseases, and the use of beta-blockers, particularly, metoprolol succinate is one of promising pharmacotherapeutic approaches to correct this condition. Nevertheless, using it in case of comorbid obesity and taking into account of isoenzyme of P450 2D6*4 cytochrome system gene polymorphism that is involved in metabolism of this medicament has not been studied enough well. In order to study the efficacy of metoprolol succinate in the therapy for patients with chronic heart failure and concomitant obesity taking into account of isoenzyme of P450 2D6*4 cytochrome system gene polymorphism this prospective research was carried out. It included 89 patients of both sex (63 males and 26 females) with chronic heart failure of II-III stages, aged 32–87 (61 [56; 68]) years. Normal body mass index and normal weight was detected in 22 (25 %) patients, 30 (33 %) patients were overweight, obesity of the 1st degree was diagnosed in 22 (25 %) participants, of the 2nd degree – in 12 (14 %) patients, and on the 3rd degree – in 3 (3 %) persons. Control group was made up of 21 healthy individuals. Clinical signs were evaluated with clinical symptoms estimation scale, exertion tolerance by the 6-minute walk test; health-related quality of life was assessed by using Minnesota questionnaire, central hemodynamics by doppler- and echocardiography method, cardiac rhythm variability with electrocardiographic monitoring. The research of allelic polymorphism G1846A of CYP2D6 gene was conducted by the

method of polymerase chain reaction (PCR) in real time. There was a tendency ($p < 0,10$) towards the association between unfavourable allele A oligonucleotide polymorphism of cytochrome system P450 2D6*4 isoenzyme gene in heterozygous genotype GA and body weight. Its frequency made up 14 cases out of 37 (38 %) among the patients with chronic heart failure and obesity; 15 cases out of 52 (29 %) among patients with chronic heart failure and normal or excess weight; 5 cases of 21 (24 %) among healthy individuals of control group. It has been shown that one year dynamics of the treatment of obese patients with chronic heart failure by using metoprolol succinate under cardiac hemodynamics and rhythm control is characterized by relatively fast and stable reaching targeted clinical and functional parameters, good tolerance and low level of lethal outcomes caused by heart failure progression, and also by significant improvement of quality of life and patient's compliance to the treatment. While, in the cohort with heterozygous GA genotype, comparing with homozygous GG genotype, the positive dynamics was comparatively not so pronounced in the quality of life, clinical picture, parameters of hemodynamics and heart rhythm, serum level of NT-proBNP and insulin resistance markers during the treatment with metoprolol succinate in the patients with chronic heart failure and concomitant obesity. The further studies will deal with logic-statistical grounding of protocols for metoprolol succinate use in patients with chronic heart failure and concomitant obesity with taking into account the role of oligonucleotide polymorphism of cytochrome system P450 2D6*4 isoenzyme gene described in this article.

УДК159.923:616.89+616.12-008+615.851

Герасименко Л.О., Ісаков Р.І., Гринь К.В.

ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ ПСИХОСОЦІАЛЬНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ У ЖІНОК З СОМАТО-ВЕГЕТАТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою даного дослідження було встановити предиктори формування психосоціальної дезадаптації на підставі клініко-психопатологічних та патопсихологічних особливостей жінок з сомато-вегетативною дисфункцією серцево-судинної системи. Для реалізації мети і завдань дослідження було обстежено 87 осіб жіночої статі за допомогою клініко-психопатологічного, психометричного, психодіагностичного та статистичного методів. Встановлено, що клініко-психопатологічними предикторами розвитку психосоціальної дезадаптації у жінок із сомато-вегетативною дисфункцією серцево-судинної системи є астено-депресивний синдром ($93,3 \pm 3,9\%$), психічна втомлюваність ($93,3 \pm 1,5\%$) та емоційна лабільність ($82,2 \pm 2,4\%$).

Ключові слова: психосоціальна дезадаптація, сомато-вегетативна дисфункція.

Робота є фрагментом НДР «Психосоціальна дезадаптація при невротичних розладах у жінок (клініко-психопатологічна характеристика, принципи реабілітації та профілактики)», державний реєстраційний номер 0115U004877.

Вступ

За поширеністю чільне місце серед психічних розладів посідає невротична патологія. Однією із головних причин формування таких тенденцій є постійне ускладнення функціонування в усіх аспектах людського життя – від екологічного до соціального і, звичайно, психологічного [1,2]. В умовах сучасного патоморфозу, серед невротичних розладів найчастіше зустрічаються форми, обтяжені соматичним і неврологічним фоном, стійкі до лікування стани, що призводять до інвалідизації хворих. Це надає даній проблемі не тільки медичного, але й надзвичайно важливого соціального значення. Зокрема, медико-соціальні наслідки невротичних розладів включають хронічний перебіг, вираженість соціального дистресу, зниження працездатності та порушення соціальної адаптації [3].

Незважаючи на визнаний взаємозв'язок формування станів дезадаптації із невротичними розладами, зокрема у жінок, системні дослідження даного напрямку є новими та вивченими недостатньо [4,5]. Невирішеність перелічених проблем суттєво утруднює своєчасну діагности-

ку та профілактику формування психосоціальної дезадаптації у жінок із невротичними розладами [6,7].

Пріоритетним у даному напрямку є визначення типології неврозу у поєднанні з визначенням стану соціальної адаптації, стресдолаючої поведінки, впливу коморбідної патології на рівень постстресорного реагування, ризику розвитку постстресорної депресії, предикторів формування дезадаптивної поведінки (біологічних, психологічних та соціальних) [8,9].

Мета роботи

Встановити предиктори формування психосоціальної дезадаптації на підставі клініко-психопатологічних та патопсихологічних особливостей жінок з сомато-вегетативною дисфункцією (СВД) серцево-судинної системи.

Матеріал та методи дослідження

За умов інформованої згоди до дослідження залучено 87 осіб жіночої статі, які звертались за консультативною та лікувальною допомогою до співробітників кафедри психіатрії, наркології та

медичної психології ВДНЗУ «УМСА». До основної групи належали 45 жінок із соматоформною вегетативною дисфункцією серцево-судинної системи (F45.30), які мали ознаки психосоціальної дезадаптації. Групу порівняння склали 42 жінки із аналогічною патологією (F45.30), але без ознак психосоціальної дезадаптації. Основна група та група порівняння були гомогенними за основними характеристиками. Для реалізації мети і завдань дослідження у роботі використано комплекс методів, що включав клініко-психопатологічне, психометричне, психодіагностичне дослідження та статистичні методи обробки отриманих результатів. Психометричні методи доповнювали клініко-психопатологічне дослідження та застосовувалися з метою отримання кількісної оцінки клінічних показників. У дослідженні застосовувалися: шкала психосоціальної дезадаптації, шкала Гамільтона для оцінки тривоги (HARS), шкала Гамільтона для оцінки депресії (HDRS), шкала адаптації/дезадаптації (опитувальник вираженості психопатологічної симптоматики (SCL-90-R).

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених основної групи із сомато-вегетативною дисфункцією (СВД) серцево-судинної системи переважали жінки середнього віку – $(44,8 \pm 6,1$ роки, $p < 0,01$), які були виховані у неповних родин (55,55 %, $p < 0,05$).

Структурні показники психосоціальної дезадаптації у жінок цієї групи визначались за методикою Артюхова І.П. зі співавторами. Згідно отриманих даних, у жінок із сомато-вегетативною дисфункцією серцево-судинної системи у 40,00% було визначено її виробничий (службовий) тип, що характеризувався порушенням адаптації індивіда до навколишнього соціального середовища під впливом факторів професійної діяльності. Дана форма дезадаптації розвивалась у результаті невідповідності між очікуваннями та реальною ситуацією у сфері професійної діяльності.

У 31,11% обстежених жінок основної групи було визначено змішаний тип психосоціальної дезадаптації. Інші види дезадаптації мали значно меншу поширеність серед представниць даної групи: економічна дезадаптація – 13,33%, сімейна дезадаптація – 8,89%, інформаційна дезадаптація – 6,67%.

Аналіз структури виробничої (службової) дезадаптації показав, що найбільш типовими її проявами для пацієнтів цієї групи були наступні: незадоволеність психологічним кліматом на роботі (68,89 %), стосунками із колегами по роботі (64,44 %) і начальством (75,56 %), незадоволеність фінансовим станом сім'ї (44,44 %) та пов'язування відчуття комфорту із самотністю (80,00 %) і висока кратність роздратування (80,00 %).

Структурні показники психосоціальної деза-

даптації жінок із сомато-вегетативною дисфункцією серцево-судинної системи за методикою Артюхова І.П. зі співавторами наведено у таблиці 1.

Аналіз структури ризику розвитку психосоціальної дезадаптації у жінок групи порівняння показав, що найбільш типовими її проявами були наступні: психологічні стосунки із начальством (82,35 %), незадоволеність стосунками із колегами по роботі (70,59 %), кратність роздратування (58,82 %), незадоволення відчуттям комфортності (58,82 %).

Структурно, серед елементів ризику розвитку психосоціальної дезадаптації, у групі порівняння, як і в основній групі пацієнтів із сомато-вегетативною дисфункцією серцево-судинної системи, переважали елементи професійної (службової) дезадаптації.

Клінічна картина СВД серцево-судинної системи у обстежених нами жінок характеризувалась домінуванням астено-депресивної симптоматики з багатоманітними проявами соматизації і депресивним забарвленням. Синдромальна структура характеризувалась переважанням астено-депресивного ($93,3 \pm 3,9\%$), тривожно-депресивного ($44,4 \pm 4,7\%$) і астено-іпохондричного ($44,4 \pm 3,7\%$) синдромів.

У жінок основної групи переважали наступні симптоми астено-депресивного синдромокомплексу: зниження настрою у $93,3 \pm 3,4\%$ жінок; психічна втомлюваність $93,3 \pm 1,5\%$; емоційна лабільність $82,2 \pm 2,4\%$; тривога $75,6 \pm 3,9\%$; занижена самооцінка – у $75,6 \pm 4,3\%$ обстежених; роздратованість – у $68,9 \pm 4,6\%$; зниження працездатності – у $64,4 \pm 4,8\%$ осіб; фізична втомлюваність – у $82,2 \pm 3,8\%$; зниження рівня концентрації уваги у $68,7 \pm 4,3\%$ обстежених; ідеаторна загальмованість – у $64,4 \pm 2,8\%$; інсомнія – у $60,0 \pm 4,9\%$ обстежених.

У групі порівняння клініко-психопатологічна структура була подібною при дещо меншій клінічній тяжкості виявлених симптомів. Статистично достовірна відмінність визначена стосовно переважання частоти тривожно-депресивного і астено-іпохондричного синдромів у групі дезадаптованих жінок ($p < 0,01$).

За даними опитувальника SCL-90-R, у жінок основної групи спостерігались піки за шкалами соматизації ($3,11 \pm 0,56$ бали) і депресії ($3,41 \pm 0,49$ бали). Така конфігурація профілю відображає наявність у пацієнток цієї групи дистресу, що виникає через відчуття тілесної дисфункції і соматичних еквівалентів тривожності. Це призводить до появи депресивних радикалів, втрати інтересу до життя, виснаження життєвої енергії і нестачі мотивації. У групі порівняння спостерігався пік за шкалою соматизації ($3,18 \pm 0,53$ бали).

Таблиця 1
Структурні показники психосоціальної дезадаптації жінок
основної групи із соматоформною вегетативною дисфункцією серцево-судинної системи (основна група)

Категорія соціальних стосунків	Критерій оцінки					
	сприятливий		задовільний		несприятливий	
	абс	%	абс	%	абс	%
Психологічний клімат у сім'ї	8	17,78	27	60,00	10	22,22
Психологічні стосунки сім'ї	18	40,00	20	44,44	7	15,55
Психологічні стосунки з дітьми	9	20,00	18	40,00	18	40,00
Період проживання у шлюбі	27	60,00	7	15,55	10	22,22
Стосунки з родичами	25	55,55	9	20,00	11	24,44
Клімат на роботі	2	4,44	12	26,67	31	68,89
Стосунки із колегами	0	0	16	35,55	29	64,44
Стосунки із начальством	0	0	11	24,44	34	75,56
Стосунки із сусідами	7	15,56	19	42,22	19	42,22
Стосунки із друзями і знайомими	22	48,88	11	24,44	12	26,67
Задоволення роботою	4	8,88	10	22,22	31	68,89
Фінансовий стан сім'ї	11	24,44	14	31,11	20	44,44
Критерій	0 – 1 разів на тиждень		2-3 рази на тиждень		1 раз на день і більше	
Кратність роздратування	0	0	9	20,00	36	80,00
Критерій	Із сім'єю		Із друзями та колегами		На самоті	
Комфортність	0	0	9	20,00	36	80,00

Таблиця 2
Структурні показники ризику розвитку психосоціальної
дезадаптації у жінок групи порівняння, які страждають на сомато-вегетативну дисфункцію серцево-судинної системи

Категорія соціальних стосунків	Критерій оцінки					
	сприятливий		задовільний		несприятливий	
	абс	%	абс	%	абс	%
Психологічний клімат у сім'ї	5	29,41	10	58,82	2	11,76
Психологічні стосунки сім'ї	6	35,29	9	52,94	2	11,76
Психологічні стосунки з дітьми	9	52,94	7	41,18	1	5,88
Період проживання у шлюбі	7	41,18	9	52,94	1	5,88
Стосунки з родичами	12	70,59	2	11,76	3	17,65
Клімат на роботі	4	23,53	8	47,06	5	29,41
Стосунки із колегами	5	29,41	5	29,41	7	41,18
Стосунки із начальством	3	17,65	10	58,82	4	23,53
Стосунки із сусідами	4	23,53	10	58,82	3	17,65
Стосунки із друзями і знайомими	12	70,59	2	11,76	3	17,65
Задоволення роботою	5	29,41	7	41,18	5	29,41
Фінансовий стан сім'ї	6	35,29	6	35,29	5	29,41
Критерій	0 – 1 разів на тиждень		2-3 рази на тиждень		1 раз на день і більше	
Кратність роздратування	7	41,18	4	23,53	6	35,29
Критерій	Із сім'єю		Із друзями та колегами		На самоті	
Комфортність	7	41,18	4	23,53	6	35,29

Жінкам основної групи були притаманні міжособистісна сензитивність (68,3 %; $p < 0,01$), ворожість (60,9 %; $p < 0,05$) та психологічний дистрес (51,2 %; $p < 0,05$), а участь цих факторів у підтримці відповідної клінічної симптоматики для хворих із групи порівняння була помітно меншою: міжособистісна сензитивність (32,3 %; $p < 0,01$), ворожість (30,1 %; $p < 0,05$) і виражений психологічний дистрес (40,2 %; $p < 0,05$).

Відповідно до результатів HARS, в структурі тривожних порушень домінували побоювання повторного серцевого нападу ($3,3 \pm 0,2$ бали) та безсоння ($3,1 \pm 0,3$ бали) тяжкого ступеня вираженості ($p < 0,01$), що супроводжувалися тривожною напругою ($2,7 \pm 0,2$ бали), серцево-судинними тривожними еквівалентами ($2,8 \pm 0,2$ бали), вегетативними порушеннями ($2,6 \pm 0,3$ бали) помірного ступеня вираженості ($p < 0,05$). Для жінок із групи порівняння отримано відповідні результати: побоювання повторного серцевого нападу ($2,9 \pm 0,6$ балів) та безсоння ($1,9 \pm 0,6$ ба-

лів) помірного ступеня вираженості ($p < 0,01$), що супроводжувалися серцево-судинними тривожними еквівалентами ($2,4 \pm 0,7$ бали), вегетативними порушеннями ($2,5 \pm 0,5$ балів) помірного ступеня вираженості ($p < 0,05$).

При вивченні рівня депресії за шкалою HDRS у більшості жінок основної групи були діагностовані легкі ($46,7 \pm 3,8\%$) або ж помірні за тяжкістю ($22,2 \pm 4,5\%$) її рівні, а для жінок групи порівняння цей показник склав відповідно: легкі - $29,4 \pm 3,5\%$ та помірні $6,7 \pm 4,7\%$ рівні депресії.

Найбільшу інформативність ($J(x_i) \geq 0,05$) стосовно розвитку виробничого типу психосоціальної дезадаптації у жінок цієї групи мали наступні патопсихологічні фактори: висока особистісна і ситуативна тривожність, наявність тривожних і депресивних розладів, неврастенічний тип ставлення до захворювання, уникання і пристосування як домінуючі стратегії при урегулюванні конфліктів, а також перевага прагматичним життєвим цінностям «цікава робота», «матеріальна забезпеченість» на тлі високого індексу розбіж-

ності між їх суб'єктивною важливістю і доступністю і акцентуовані педантичні та циклотимні характерологічні риси.

Найбільшу інформативність ($J(x_i) \geq 0,05$) серед клініко-психопатологічних факторів мали зниження настрою, роздратованість, зниження працездатності, страхи повторного серцевого нападу.

У основі формування моделі поведінки жінок із СВД серцево-судинної системи на тлі помірної та легкої депресивної симптоматики є дисоціація між важливістю і неможливістю досягнення основних життєвих цінностей (матеріальна забезпеченість і цікава робота). Внутрішньоособистісний конфлікт, що, як правило, поєднувався з інтернальністю, порушенням комунікативних здібностей і тенденцією звинувачувати себе в усіх негативних подіях навколо, призводив передовсім до дезадаптації у суб'єктивно найбільш значимій сфері виробничих стосунків.

Висновки

Встановлено клініко-психопатологічні предиктори розвитку психосоціальної дезадаптації у жінок із СВД серцево-судинної системи: астено-

депресивний синдром ($93,3 \pm 3,9\%$), психічна втомлюваність ($93,3 \pm 1,5\%$) та емоційна лабільність ($82,2 \pm 2,4\%$) у жінок із СВД серцево-судинної системи.

Література

1. Марута Н. О. Концепція формування невротичних депресій у сучасному соціумі / Н. О. Марута [та ін.] // Архів психіатрії. – 2003. – № 1. – С. 17-20.
2. Чабан О. С. Деякі особливості сучасних невротичних розладів / О. С. Чабан [та ін.] // Архів психіатрії. – 2002. – № 3. – С. 65-69.
3. L. Goldberger Handbook of stress. Theoretical and clinical aspects / L. Goldberger, S. Breznitz. – N.Y.: The Free Press, 2012. – 804 p.
4. Юрьева Л. Н. Динамика распространения психических и поведенческих расстройств в мире и в Украине / Л. Н. Юрьева // Медицинские исследования. – 2001. – № 1. – С. 32-33.
5. Маркова М. В. Постстрессові дезадаптивні стани на тлі соціальних змін: аналіз проблеми / М. В. Маркова, П. В. Козира // Медичинська психологія. – 2015. – № 10. – С. 8-13.
6. Основи медичної психології / [В.М. Ждан та ін.]. – Полтава : АСМІ, 2014. – 255 с.
7. Скрипніков А. М. Діагностичний процес у психіатрії / А. М. Скрипніков, Л. О. Герасименко, Р. І. Ісаков. – Полтава : АСМІ, 2012. – 128 с.
8. Герасименко Л. О. Психосоціальна дезадаптація при невротичних розладах у жінок (клініко-психопатологічна характеристика, принципи реабілітації та профілактики) : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.01.16 «Психіатрія» / Лариса Олександрівна Герасименко. – Харків, 2016. – 32с.
9. Чабан О. С. Психосоматична медицина (аспекти діагностики та лікування) / О. С. Чабан, О. О. Хаустова. – К. : ТОВ «ДСГ Лтд», 2004. – 96 с.

Реферат

ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ У ЖЕНЩИН С СОМАТО-ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Герасименко Л.А., Исаков Р.И., Гринь Е.В.

Ключевые слова: психосоциальная дезадаптация, сомато-вегетативная дисфункция.

Целью данного исследования было установить предикторы формирования психосоциальной дезадаптации на основе клинико-психопатологических и патопсихологических особенностей женщин с сомато-вегетативной дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Для реализации цели и задач исследования было обследовано 87 женщин с помощью клинико-психопатологического, психометрического, психодиагностического и статистического методов. Установлено, что клинико-психопатологическими предикторами развития психосоциальной дезадаптации у женщин с сомато-вегетативной дисфункцией сердечно-сосудистой системы является астено-депрессивный синдром ($93,3 \pm 3,9\%$), психическая утомляемость ($93,3 \pm 1,5\%$) и эмоциональная лабильность ($82,2 \pm 2,4\%$).

Summary

PREDICTORS OF PSYCHOSOCIAL MALADJUSTMENT IN WOMEN WITH SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

Herasymenko L.O., Isakov R.I., Gryn K.V.

Key words: psychosocial maladjustment, somatoform autonomic dysfunction.

The aim of this study was to determine the predictors of the development of psychosocial maladjustment based on clinical, psychopathological and pathopsychological characteristics of women with somatoform autonomic dysfunction of the cardiovascular system. 87 women were examined with clinical, psychopathological, psychometric, psychodiagnostic and statistical methods in accordance with the objectives of the study. It has been found out that clinical and psychopathological predictors of psychosocial maladjustment in women with somatoform autonomic dysfunction of the cardiovascular system is presented with asthenic-depressive syndrome ($93,3 \pm 3,9\%$), mental fatigue ($93,3 \pm 1,5\%$) and emotional lability ($82,2 \pm 2,4\%$).

УДК 616.89-008.454+616.24

Гопко О.Ф., Приходько Н.П., Криворучко І.Г.

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ТРИВОЖНИМИ РОЗЛАДАМИ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з актуальних проблем сучасної пульмонології завдяки зростанню поширеності та смертності пацієнтів. Важливе значення мають системні прояви захворювання, серед яких чільне місце займають психологічні розлади. Ступінь тяжкості тривожно-депресивних розладів та якості життя пацієнтів має тісний прямий кореляційний зв'язок з ступенем тяжкості ХОЗЛ. Призначення фіксованої комбінації флютиказону пропіонату та сальметеролу у високих дозах дозволяє зменшити тяжкість клінічної симптоматики на тлі покращення показників психологічного стану та якості життя пацієнтів.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, тривожні розлади, якість життя, комбінована терапія.

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це одне найбільш прогресуючих та частих захворювань дихальної системи, що призводить до зростання тимчасової та стійкої втрати працездатності, а також значних економічних витрат у світі, зокрема і в Україні [6].

Згідно Глобальної ініціативи по боротьбі із ХОЗЛ (GOLD, 2013) увага науковців акцентується на системних проявах ХОЗЛ та необхідності встановлення наявної супутньої патології. В останні роки частота встановлення діагнозу ХОЗЛ в нашій країні значно зросла, але причиною цього є не зростання захворюваності, а підвищення обізнаності лікарів щодо цієї патології. Незважаючи на покращення діагностики та підвищення обізнаності населення, залишається значною медико-соціальною проблемою. Попри те, що діагностика та принципи лікування ХОЗЛ постійно вдосконалюються, досягти контролю над захворюванням або зупинити його прогресування не вдається [1,6,12].

В зв'язку з цим продовжується пошук причин та механізмів, які обтяжують клінічний перебіг ХОЗЛ та сприяють прискоренню його розвитку [8].

Обмеження соціальної та трудової активності пацієнтів з ХОЗЛ часто супроводжується відчуттям безпорадності, байдужості суспільства та близьких. Такі переживання можуть переростати у тривожні, депресивні стани, які часто мають прихований перебіг і саме тому недостатньо діагностовані. Відсутність знань про депресію, упевненість у тому, що депресія – це особисте переживання, яке не потребує втручання лікаря, небажання повідомляти про симптоми депресії; маскування ознак розладу настрою фізичними симптомами призводять до нехтування цієї проблеми [8].

На сьогодні доведено, що тривожні розлади та депресія є одним із основних супутніх захворювань ХОЗЛ, що суттєво погіршує прогноз, перебіг захворювання, якість життя пацієнтів та комплаєнтність до проведеної терапії [2,8,10,11].

Дослідниками запропоновані два погляди на взаємовідносини ХОЗЛ та коморбідних тривожно-депресивних станів. Одні автори вважають,

що ХОЗЛ та депресія дебютують одночасно [2], оскільки предикторними для обох захворювань є стрес, системне запалення, гіпоксія та ін. Інші ж автори вважають, що тривожно-депресивні розлади є вторинними по відношенню до ХОЗЛ [3,4]. Враховуючи соціальну значимість захворювання та його широку розповсюдженість, вивчення якості життя (ЯЖ) при у даній категорії пацієнтів є досить актуальним. В останні роки найчастіше звертають увагу на такі компоненти ЯЖ: вплив симптомів на самопочуття і активність, ставлення до захворювання, самооцінка загального стану здоров'я, ступінь фізичного, соціального, психічного благополуччя, обмеження соціальних функцій, зниження енергійності, інтелектуальний та емоційний фон, тощо [7].

Мета дослідження

Встановити вплив фармакологічного контролю ХОЗЛ на перебіг коморбідних тривожно-депресивних станів та якість життя пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали 54 хворих на ХОЗЛ, яким не проводилось початкового фармакологічного лікування або терапія була такою, що не відповідала ступеню тяжкості ХОЗЛ. Контрольна група – 13 практично здорових осіб.

Середній вік в групі хворих на ХОЗЛ склав $(63,4 \pm 7,3)$ років. Всі обстежені пацієнти за ступенем тяжкості ХОЗЛ відносились до груп С (41 хворий) і D (13 хворих) згідно Наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.). Усім пацієнтам було призначено фармакологічну терапію у вигляді комбінації інгаляційного глюкокортикостероїда (флютиказону пропіонат) та пролонгованої дії β_2 -агоніста (сальметерол) в дозі 50/500 мкг по 1 інгаляції 2 рази на добу. Контроль результатів призначеного лікування проводився через 3 місяці після початку терапії. Проводилась оцінка клінічних симптомів (частота загострень, добова потреба в бронходилататорах короткої дії, вираженість задишки, фізикальний статус), так і показники функції зовнішнього дихання (ФЗД).

Вивчення ФЗД з характеристикою показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду

(ОФВ1), індекс Тіффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) здійснювалось на апараті «СПІРОКОМ» (Україна). Зворотність бронхообструкції оцінювали за допомогою фармакологічної проби із 400 мкг салбутамолу. Критеріями включення в дослідження були наступними: пацієнти з встановленим діагнозом ХОЗЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ <70%, приріст ОФВ1 < 12% (та ≤ 200 мл) порівняно з вихідним значенням після інгаляції 400 мкг салбутамолу [1,6].

Тривожно-депресивні розлади досліджувались за допомогою шкали депресії Гамільтона та шкали тривожності Спілбергера-Ханіна. Шкала тривожності Спілбергера-Ханіна призначена для оцінки реактивної та особистісної тривожності. Особистісна тривожність при легкій депресії розглядається як відносно стійка індивідуальна властивість особистості, що характеризує ступінь занепокоєння, турботи, емоційного напруження внаслідок дії стресових чинників. Реактивна тривожність – це стан, що розвивається за конкретною стресовою ситуацією. Якщо особистісна тривожність є стійкою індивідуальною характеристикою, то стан реактивної тривожності може бути достатньо динамічним і за часом, і за ступенем вираженості. Оцінку рівнів реактивної (РТ) та особистісної тривожності (ОТ) за результатами показників здійснювали таким чином: до 30 балів – низький рівень тривожності; 31–45 балів – середній; понад 45 балів – високий рівень тривожності. Для виявлення депресії використовували шкалу Гамільтона, яка передбачає підрахунок загальної кількості балів за 21 пунктом. Сума балів від 7 до 16 відповідає легкій депресії, від 17 до 27 – депресії середньої тяжкості, понад 27 балів – тяжка депресія [9].

Анкета Госпіталю святого Георгія SGRQ складається з 76 питань, які згруповані в 3 частини. Перша частина - «симптоми» - вимірює ступінь занепокоєння, обумовленої респіраторними симптомами. Друга частина - «активність» - вимірює обмеження рухливості і фізичної активності.

Третя частина - «вплив» - оцінює наявні психосоціальні наслідки бронхіальної обструкції. Крім того, розраховується підсумкова оцінка - «сумарний бал», оцінку проводять за 100-бальною шкалою (чим вище значення показника, тим сильніше вплив хвороби). Зміна показників на 4 бали і більше вважалися клінічно значущими [1,6].

Статистичну обробку виконували за допомогою програми SPSS for Windows Release 13.00.

Результати та їх обговорення

Частота тривоги і депресії у пацієнтів на ХОЗЛ груп С і D склала 84,6% (46 осіб) в порівнянні з контрольною групою практично здорових осіб – 15,38% (2 пацієнти).

Рівень ОТ за шкалою Спілбергера-Ханіна пацієнтів з ХОЗЛ групи С в середньому склав $34,6 \pm 2,8$ бали, РТ – $36,2 \pm 3,1$ бали, що відповідало середньому ступеню тривожності.

Вищі рівні балів ОТ і РТ – $41,4 \pm 3,4$ та $43,8 \pm 2,9$ відповідно виявлені у хворих групи D, проте, також були у межах середнього ступеня тривожності. Необхідно відмітити, що у 6 пацієнтів цієї групи значення балів ОТ і РТ перевищували рівень середнього ступеня і були віднесені до високого рівня тривожності (понад 45 балів).

Загальний бал за шкалою депресії Гамільтона у пацієнтів з ХОЗЛ групи С вираженість депресії відповідала легкій – $14,3 \pm 1,9$ бали за рахунок таких підтестів як «працездатність і активність», «середнє безсоння», «соматична тривога», «іпохондрія».

Рівень депресії середньої тяжкості середньою вагою $18,6 \pm 2,1$ балів була виявлена у пацієнтів групи D та були встановлені за переважання таких субтестів як «працездатність і активність», «раннє безсоння», «середнє безсоння», «психічна тривога», «соматична тривога», «іпохондрія», «генітальні симптоми».

Таблиця 1
Показники якості життя за опитувальником SGRQ в балах у обстежених хворих ($M \pm SEM$; SD)

Шкала	Хворі на ХОЗЛ до лікування	Хворі на ХОЗЛ через 3 міс лікування
Симптоми	$64,2 \pm 6,1$; 7,3 непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,005; Pmw=0,042;	$56,8 \pm 6,3$; 7,1 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,652; негомогенний за Levene Plev=0,004; Pst=0,042;
Вплив	$44,6 \pm 4,1$; 5,8 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,562; гомогенний за Levene Plev=0,435; Pst=0,039;	$38,1 \pm 4,2$; 4,7 непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,001; Pmw=0,048;
Активність	$57,4 \pm 7,2$; 6,1 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,348; негомогенний за Levene Plev=0,0001; Pst=0,042;	$42,4 \pm 4,2$; 3,1 непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,008; Pmw=0,038;
Сума	$56,7 \pm 6,2$; 4,8 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,275;	$37,3 \pm 4,9$; 3,3 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,594; гомогенний за Levene Plev=0,122; Pst=0,037;

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, Pmw – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney (MW), Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks, Pst – різниця між групами за даними двохвибіркового t тесту Ст'юдента для двох незалежних вибірок, Plev – показник гомогенності за тестом Levene.

Після призначення фіксованої комбінованої інгаляційної терапії через 3 місяці була проведена повторна оцінка показників тривожно-депресивних розладів за шкалами депресії Гамільтона та тривожності Спілбергера-Ханіна, а

також оцінка якості життя за допомогою SGRQ.

За результатами опитувальника SGRQ було встановлено, що на тлі базисної терапії вірогідно знижується негативний вплив захворювання на виразність клінічних ознак, ступінь обмеження

фізичної активності. Всі хворі відзначали поліпшення самопочуття, зменшення кашлю, приступів утрудненого дихання і задишки на фоні проведеного лікування. Зменшився вплив захворювання на психологічні та соціальні проблеми та покращився загальний показник ЯЖ пацієнтів (табл. 1).

Інгаляційна терапія достовірно вплинула не лише на якість життя пацієнтів в цілому, але й покращувала показники психоемоційної сфери. Необхідно відмітити, що у пацієнтів групи С рівень ОТ та РТ знизився до легкого ступеню (табл. 2).

Таблиця 2
Результати показників тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна у пацієнтів ХОЗЛ на фоні базисної терапії ($M \pm SEM$; SD)

Показники шкали		До лікування	Через 1 міс лікування
Пацієнти з ХОЗЛ групи С	Реактивна тривожність, бали	36,2 \pm 3,1; 4,4 непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,012; Pmw=0,041;	28,4 \pm 3,0; 3,8 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,572; негомогенний за Levene Plev=0,032; Pst=0,042;
	Особистісна тривожність, бали	34,6 \pm 4,3; 6,1 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,632; гомогенний за Levene Plev=0,347; Pst=0,043;	28,1 \pm 4,0; 5,8 непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,001; Pmw=0,044;
Пацієнти з ХОЗЛ групи D	Реактивна тривожність, бали	43,8 \pm 7,5; 8,9 непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,012; Pmw=0,038;	34,5 \pm 6,3; 7,8 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,261; негомогенний за Levene Plev=0,013; Pst=0,040;
	Особистісна тривожність, бали	41,4 \pm 6,9; 7,9 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,557; негомогенний за Levene Plev=0,003; Pst=0,034;	35,3 \pm 5,9; 7,1 непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,003; Pmw=0,041;

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, Pmw – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney (MW), Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks, Pst – різниця між групами за даними двохвибіркового t тесту Ст'юдента для двох незалежних вибірок, $Plev$ – показник гомогенності за тестом Levene.

За шкалою депресії Гамільтона у пацієнтів групи D ХОЗЛ ступінь депресії не перевищував легкого ступеня і склав у середньому 15,3 \pm 2,1 бали ($p \leq 0,05$) та у пацієнтів групи С залишився в діапазоні легкої депресії, проте на нижній її межі, що відповідало 8,1 \pm 1,4 бали ($p \leq 0,05$). Обидві групи пацієнтів відмічали покращення за рахунок таких підтестів, як «працездатність і активність», «середнє безсоння», «іпохондрія».

Висновки

Хворі на ХОЗЛ мають вірогідно вищу поширеність коморбідних тривожно-депресивних станів в порівнянні із здоровими особами, зокрема вищий рівень реактивної тривожності, особистісної тривожності та депресивних станів.

Ступінь розладів психоемоційної сфери залежить від тяжкості ХОЗЛ, що ймовірно пов'язана зі зниженою толерантністю до фізичного навантаження, повсякденною активністю.

У пацієнтів з ХОЗЛ на фоні прийому фіксованої комбінації флутиказону пропіонату та салметеролу в дозі 50/500 зменшилася суб'єктивна оцінка ступеня психологічних проблем, обумовлених ХОЗЛ, і як наслідок, знизився загально негативний вплив захворювання на статус здоров'я та якість життя.

Література

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. [Electronic Resource] / WHO, 2013. – Режим доступу : <http://www.goldcopd.com/>.
- Mikkelsen R. L. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review [Text] / R. L. Mikkelsen, T. Middelboe, C. Pisinger [et al.] // Nord J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 58. – P. 65–70.
- Zhang, M. W. B. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, metaanalysis and meta-regression [Text] / M. W. B. Zhang, R. C. M. Ho, M. W. L. Cheung [et al.] // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2011. – Vol. 33. – P. 217–223.
- Овчаренко С. И. Типология расстройств личности и реагирования на заболевание при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С. И. Овчаренко [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 74–80.
- Мостовой Ю. М. Соматопсихичні розлади в клініці внутрішніх хвороб: етіопатогенез, клініка, діагностика, лікування. Бронхіальна астма як модель соматопсихіатрії : методичні рекомендації [Текст] / Ю. М. Мостовой, Т. В. Константинович. – Вінниця : ДП «Державна картографічна фабрика», 2009. – 104 с.
- Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. №555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html.
- Островський М. М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ [Текст] / М. М. Островський, П. Р. Герич // Укр. пульмонолог. журнал. – 2011. – № 4. – С. 19–24.
- Перцева Т. А. Психологические расстройства у пациентов с синдромом бронхиальной обструкции [Текст] / Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова, Ю. В. Губа // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 81–84.
- Психометрические шкалы для оценки депрессий и методика их применения [Electronic resource] / Научный центр психического здоровья РАМН. – Режим доступа : <http://www.psychiatry.ru/lib/54/book/22/chapter/37>.
- Фещенко Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень та супутня депресія — важлива медико-соціальна проблема / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. В. Поточняк // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. Додаток. – С. 56–58.
- Фещенко Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні депресія та розлади сну [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. В. Поточняк // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 3. – С. 33–40.

Реферат

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Гопко О.Ф., Приходько Н.П., Криворучко И.Г.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, тревожные расстройства, качество жизни, комбинированная терапия.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) остается одной из актуальных проблем современной пульмонологии благодаря росту распространенности и смертности пациентов. Важное значение имеют системные проявления заболевания, среди которых важное место занимают психологические расстройства. Степень тяжести тревожно-депрессивных расстройств и качества жизни пациентов имеет тесную прямую корреляционную связь со степенью тяжести ХОЗЛ. Назначение фиксированной комбинации флутиказона пропионата и сальметерола в высоких дозах позволяет уменьшить тяжесть клинической симптоматики на фоне улучшения показателей психологического состояния и качества жизни пациентов.

Summary

EFFECTS OF COMBINED INHALATION THERAPY ON COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMORBID ANXIETY DISORDERS

Gopko O. F., Prikhodko N. P., Kryvoruchko I. H.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, anxiety disorders, quality of life, combination therapy.

Anxiety disorders and depression is one of the major comorbidities of COPD that significantly worsens the prognosis, course of the disease, quality of life and compliance to the therapy. Social importance of the disease and its prevalence, study of quality of life (QOL) in these patients is very important. In recent years, much attention has been paid to such components of QOL as impact of symptoms on mood and activity, attitude to the disease, self-reported general health, level of physical, social, mental well-being, limiting of social functions, intellectual and emotional condition. The aim of the study was to establish the effect of pharmacological control of COPD on the course of comorbid anxiety and depression and quality of life of patients. Materials and methods. The study involved 54 patients with COPD, who had had no initial pharmacological treatment, or the therapy did not correspond to the severity of COPD. Control group included 13 healthy individuals. The average age in the group of COPD patients was $63,4 \pm 1,3$ years. All the patients depending on the severity of bronchial obstruction were divided into test groups (41 patients) and D (13 patients) according to the Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine № 555 dated 27.06.2013.). All patients were prescribed to take pharmacological therapy in combination with inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) and prolonged action β_2 -agonist (salmeterol) in a dose of 50/500 mcg 1 inhalation 2 times per day. Monitoring of the treatment outcomes was conducted 3 months after the start of combination inhalation therapy. We estimated the dynamics of clinical symptoms (frequency of exacerbations, the daily need for short-acting bronchodilators, the severity of dyspnoea, physical status), and indicators of external respiration function. Anxiety-depressive disorders were checked by using the depression scale, Hamilton scale of anxiety, Spielberg-Hanin scale. Quality of life of the patients was evaluated by the Questionnaire St. George's Hospital (SGRQ). Statistical processing was performed using the program SPSS for Windows Release 13.00. The patients with COPD have significantly higher prevalence of comorbid anxiety-depression compared to healthy individuals, in particular the high level of reactive anxiety, trait anxiety and depressive States. The frequency of anxiety and depression in the patients with COPD groups C and D was 84.6% (46 people) compared to the control group of the healthy persons, 15.38% (2 patients). Scores according to the Spielberg-Hanin scale in the patients with COPD in group was 34.6 ± 2.8 points, RT – $36,2 \pm 3,1$ points, which corresponded to moderate anxiety. Higher levels of points HERE and RT to 41.4 ± 3.4 and $43.8 \pm 2,9$ were respectively detected in the patients of group D, but were also within the moderate anxiety. It should be noted that 6 patients in this group demonstrated the values of the points HERE and RT that exceeded the average extent and was related to the high level of anxiety (over 45 points). The total score by the scale of Hamilton depression in the patients with COPD was mild, up to 14.3 ± 1.9 points according to such subtests as "performance and activity", "middle insomnia", "somatic anxiety", "hypochondria". The intensity of disorders in the psychoemotional status depends on the severity of COPD, which is probably associated with reduced exercise tolerance, daily activity. Conclusions. The patients with COPD who took fluticasone propionate and salmeterol in a dose of 50/500, demonstrated decreased subjective assessment of the degree of psychological problems caused by COPD, and as a result, they can decrease the total negative impact of the disease on health status and quality of life.

УДК 616.131-046.28-092:[616.24-007.272+616.12-008.331.1]

Доценко С.Я., Яценко О.В.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ЖОРСТКОСТІ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Запорізький державний медичний університет

За останні десятиріччя спостерігається зростання захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у багатьох країнах світу, в тому числі в Україні. Коморбідний перебіг ХОЗЛ та гіпертонічної хвороби (ГХ) зустрічається у 53% хворих на ХОЗЛ. Тому висока поширеність артеріальної гіпертензії у групі пацієнтів з ХОЗЛ обумовлює необхідність пошуку нових діагностичних підходів з метою оцінки розвитку серцево-судинних ускладнень та негативного впливу на перебіг ХОЗЛ. Мета дослідження. Вивчити особливості пружно-еластичних властивостей легеневої артерії та легеневої гіпертензії при коморбідному перебігу ХОЗЛ та ГХ. Матеріали і методи дослідження. Обстежено 110 хворих на ХОЗЛ 1-3 стадії у фазу загострення, які були розділені на дві групи. В першу групу включені 50 пацієнтів з ХОЗЛ без супутньої патології, другу групу склали 60 пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ 1-3 ст. та ГХ 2 стадії. До групи контролю увійшли 30 здорових осіб. Обстеження проводили за допомогою загальноклінічних, анамnestичних, інструментальних засобів. Результати. ХОЗЛ супроводжується порушенням пружно-еластичних властивостей ЛА у вигляді збільшення жорсткості та, відповідно, зниження пульсативності, розтяжності та піддатливості судинної стінки, рівень змін яких зростає при приєднанні ГХ. Серед чинників підвищення жорсткості ЛА при коморбідному перебігу ХОЗЛ з ГХ слід зазначити порушення діастолічної функції з найбільш суттєвими взаємозв'язками з боку показників Е/А та Е/Е'. Висновки. Перебіг ХОЗЛ супроводжується розвитком легеневої гіпертензії та порушеннями пружно-еластичних властивостей. Коморбідний перебіг ХОЗЛ з ГХ характеризується збільшенням та порушенням діастолічної функції ЛШ.

Ключові слова: еластичні властивості, легенева артерія, легенева гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба.

Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикamentозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів», № держ. реєстрації 0115U003876.

Вступ

За останні десятиріччя спостерігається зростання захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке добігає близько 9% дорослого населення багатьох країн світу, в тому числі в Україні [1]. ХОЗЛ характеризується несприятливим перебігом, причиною чому є прогресування вентиляційних розладів з ураженням судин малого кола кровообігу, що призводить до легеневої артеріальної гіпертензії та розвитку легеневого серця [2]. З іншого боку, перебіг ХОЗЛ часто поєднується з іншими захворюваннями, одним з таких є гіпертонічна хвороба (ГХ). Такий коморбідний перебіг зустрічається у 53% хворих на ХОЗЛ [3, 4]. В останній час з'явилися дані про можливий негативний вплив артеріальної гіпертензії (АГ) на перебіг та ускладнення ХОЗЛ [5]. Крім того, існує патогенетичний зв'язок між ХОЗЛ і ГХ, такий як гіпоксія, порушення стану вегетативної нервової системи і дисфункція ендотелію, який приводить до пошуку нових підходів лікування коморбідності цих захворювань [6, 7].

Тому висока поширеність артеріальної гіпертензії у групі пацієнтів з ХОЗЛ обумовлює необхідність пошуку нових діагностичних підходів з метою оцінки розвитку серцево-судинних ускладнень та негативного впливу на перебіг ХОЗЛ.

Мета дослідження

Вивчити особливості пружно-еластичних вла-

стивостей легеневої артерії та легеневої гіпертензії при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 110 хворих на ХОЗЛ 1-3 стадії у фазі загострення, які були розділені на дві групи. В першу групу включено 50 пацієнтів з ХОЗЛ без супутньої патології (29 чоловіків та 21 жінка, середній вік яких склав $49,8 \pm 1,0$ роки), другу групу склали 60 пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ 1-3 ст. та ГХ 2 стадії (36 чоловік та 24 жінок, середній вік $52,2 \pm 1,0$ роки). До групи контролю увійшли 30 здорових осіб (19 чоловіків та 11 жінок) віком $50,1 \pm 1,2$ роки.

Дослідження пружно-еластичних властивостей ЛА проводили ультразвуковим методом (апарат Esaote Mylab 50, Італія). Розраховували наступні показники ЛА: індекс пульсації (IPuls, %), піддатливість (ПіддЛА, мм2/ммрт.ст) розтяжність (РозтЛА, %/мм.рт.ст), модуль еластичності (ЕМ, мм.рт.ст) та індекс жорсткості В (IS-B). Величину середнього артеріального тиску в ЛА (СрАТ ЛА, мм.рт.ст) розраховували методом Kitabatake, систолічний артеріальний тиск в ЛА (САТ ЛА, мм.рт.ст) виміряли за рівнем трикуспідальної регургітації, діастолічний артеріальний тиск (ДАТ ЛА, мм.рт.ст) та пульсовий тиск (ПТ ЛА, мм.рт.ст) в ЛА розраховували як похідний від СрАТ ЛА та САТ ЛА.

Структурно-функціональні показники лівого шлуночка (ЛШ) оцінювалися методом ехокардіографії. Розраховували кінцевий систолічний (КСР) та діастолічний розміри (КДР) ЛШ, фракція викиду ЛШ за модифікованим методом дисків Сімпсона (ФВ), поперечний розмір лівого передсердя в діастолу (ДЛП), діастолічний індекс Е/А, ізовольмічний час розслаблення ЛШ (IVRT мс), час уповільнення трансмітрального кровотоку DT, індекс маси міокарда ЛШ (ИММЛЖ), E' - швидкість руху міокарда на початку діастолі в перегородково-базальному сегменті ЛШ в безпосередній близькості від мітрального кільця методом тканинної доплерографії за загальноприйнятою методикою.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми «Statistica» (v. 6.0, StatSoftInc, USA). Значимість розходжень між досліджуваними величинами визначали за допомогою критерію Стюдента незалежних вибірок або U-тесту Манна-Уїтні. Для аналізу спря-

мованості та сили зв'язку між змінними проводили кореляційний аналіз Пірсона. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних дослідження довів, що показники артеріального тиску та пружно-еластичних властивостей ЛА в першій та другій групах мали суттєві відмінності в порівнянні з групою здорових осіб (табл. 1). Так, в групах хворих вірогідно зростали на 50 – 80% всі показники артеріального тиску ЛА. Одночасно в групі ХОЗЛ зменшувались IPuls ЛА, ПіддЛА і РозтЛА до $39,23 \pm 1,6\%$, $6,4 \pm 0,4$ мм²/мм рт.ст. та $1,71 \pm 0,10$ %/мм рт.ст. проти $51,4 \pm 1,9\%$, $11,1 \pm 0,5$ мм²/мм рт.ст. та $3,30 \pm 0,12$ %/мм рт.ст. в групі контролю, відповідно ($p < 0,05$). А такі показники, як ЕМ і ІS-B, навпаки, суттєво збільшувались до $65,7 \pm 3,7$ мм рт.ст. та $2,91 \pm 0,17$ проти $31,6 \pm 1,2$ мм рт.ст. та $2,05 \pm 0,08$ у здорових осіб, відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Артеріальний тиск та пружно-еластичні властивості легеневої артерії в обстежених групах (М \pm т)

Показники	Група контролю, n=30	Група 1, n=50	Група 2, n=60
САТ ЛА, мм. рт.ст.	24,4 \pm 0,7	39,1 \pm 0,9*	42,02 \pm 1,2**
СрАТ ЛА, мм. рт.ст.	13,7 \pm 0,3	22,7 \pm 0,9*	25,33 \pm 0,5**
ДАТ ЛА, мм. рт.ст.	8,2 \pm 0,3	14,5 \pm 0,5*	16,5 \pm 0,7*
ПТ ЛА, мм. рт.ст.	16,1 \pm 0,8	24,6 \pm 1,0*	27,3 \pm 1,3**
IPuls ЛА, %	51,4 \pm 1,9	39,23 \pm 1,6*	29,9 \pm 0,9**
ПіддЛА, мм ² /мм. рт.ст.	11,1 \pm 0,5	6,4 \pm 0,4*	5,07 \pm 0,18**
РозтЛА, %/мм. рт.ст.	3,30 \pm 0,12	1,71 \pm 0,10*	1,15 \pm 0,1**
ЕМ, мм. рт.ст.	31,6 \pm 1,2	65,7 \pm 3,7*	111,0 \pm 11,6**
IS-B	2,05 \pm 0,08	2,91 \pm 0,17*	3,90 \pm 0,33**

Примітка: * при порівнянні групи контролю та 1 групи $p < 0,05$; ^ при порівнянні 1 і 2 групи $p < 0,05$.

При співставленні показників між групами хворих було виявлене більш вірогідне зростання величин артеріального тиску в групі з коморбідним перебігом ХОЗЛ і ГХ. Це в першу чергу стосується САТ ЛА ($42,02 \pm 1,2$ мм рт.ст. проти $39,1 \pm 0,9$ мм рт.ст., $p < 0,05$), СрАТ ЛА ($25,33 \pm 0,5$ мм рт.ст. проти $22,7 \pm 0,9$ мм рт.ст., $p < 0,05$) та ПТ ЛА ($27,3 \pm 1,3$ мм рт.ст. проти $24,6 \pm 1,0$ мм рт.ст., $p < 0,05$). Але таких відмінностей не спостерігалось з боку ДАТ ЛА. Аналогічно, в групі з коморбідним перебігом ХОЗЛ відмічене достовірне ($p < 0,05$) зниження IPuls, ПіддЛА, РозтЛА ($39,23 \pm 1,6\%$ проти $29,9 \pm 0,9\%$, $6,4 \pm 0,4$ мм²/мм рт.ст. проти $5,07 \pm 0,18$ мм²/мм рт.ст., $1,71 \pm 0,10\%$ /мм рт.ст. проти $1,15 \pm 0,1\%$ /мм рт.ст., відповідно, $p < 0,05$)

та збільшення ЕМ і ІS-B ($111,0 \pm 11,6$ мм рт.ст. проти $65,7 \pm 3,7$ мм рт.ст., $3,90 \pm 0,33$ проти $2,91 \pm 0,17$, $p < 0,05$) у відміну від групи з самостійним перебігом ХОЗЛ.

Аналіз структурно-функціональних показників ЛШ в обстежених групах (табл. 2) не виявив суттєвих розбіжностей між групою контролю та групами хворих з боку розмірів порожнини ЛШ, ФВ. Однак, очікувано в групі з коморбідним перебігом ХОЗЛ вірогідно зростає ИММЛЖ та змінювались показники, які відбивали діастолічну функцію ЛШ: збільшувались ДЛП, IVRT, DT, E/E' та зменшувався Е/А. Подібні відмінності відносилися як до групи контролю, так і групи ХОЗЛ ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Структурно-функціональні показники ЛШ в обстежених групах (М \pm т)

Показники	Група контролю, n=30	Група 1, n=50	Група 2, n=60
КДРЛШ, мм	49,4 \pm 1,2	49,9 \pm 1,3	48,1 \pm 2,1
КСР ЛШ, мм	34,1 \pm 1,0	35 \pm 1,2	36,7 \pm 1,7
ФВ, %	65 \pm 1,0	63,2 \pm 1,02	64,3 \pm 1,03
ДЛП	29,2 \pm 0,6	30,1 \pm 1	37,4 \pm 1**
ИММЛЖ, г/м ²	86,2 \pm 8,1	89,2 \pm 7,9	146,7 \pm 5,2**
IVRT, мс	77,7 \pm 3,1	88,3 \pm 5,2	115 \pm 8,2**
DT, мс	170,0 \pm 9,2	179,3 \pm 9,4	214,7 \pm 11,1**
Е/А	1,24 \pm 1,2	1,18 \pm 1,5	0,97 \pm 0,03**
Е/Е'	6,9 \pm 1,1	7,3 \pm 1,5	10,3 \pm 0,9**

Примітка: * - при порівнянні групи контролю та групи 1 $p < 0,05$; ^ - при порівнянні груп 1 та 2 $p < 0,05$.

Таблиця 3
Кореляційні взаємозв'язки між структурно-функціональними показниками ЛА та ЛШ

Показники	IPuls ЛА	ПіддЛА	РозтЛА	ЕМ	IS-B
САТЛА	-0,42*	-0,61*	-0,55*	+0,56*	+0,51*
СрАТЛА	-0,41*	-0,55*	-0,44*	+0,47*	+0,42*
ДАТЛА	-0,40*	-0,53*	-0,42*	+0,42*	+0,37*
ПТЛА	-0,43*	-0,60*	-0,51*	+0,53*	+0,50*
КДРЛШ	+0,16	-0,11	+0,01	+0,03	+0,01
КСР ЛШ	+0,15	-0,03	+0,05	+0,04	+0,07
ФВ	+0,07	+0,06	+0,16	-0,10	-0,09
ДЛП	-0,28	-0,32*	-0,30	+0,35*	+0,33*
ІММЛЖ	-0,47*	-0,42*	-0,44*	+0,42*	+0,45*
IVRT	-0,40*	-0,38*	-0,39*	+0,25*	+0,59*
DT	-0,34*	-0,38*	-0,32*	+0,29	+0,35*
Е/А	+0,56*	+0,52*	+0,57*	-0,52*	-0,56*
Е/Е'	-0,52*	-0,45*	-0,44*	+0,50*	+0,54*

Примітка: * - вірогідність коефіцієнту кореляції $p < 0,05$.

З метою визначення чинників впливу на пружно-еластичні властивості ЛА в групі хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ і ГХ проведений кореляційний аналіз між структурно-функціональними показниками ЛА та ЛШ, результати якого наведені в табл. 3. За даними кореляційного аналізу виявлені щільні зв'язки між показниками еластичності та артеріального тиску ЛА. Так, найбільш тісними кореляційні зв'язки спостерігалися між показниками САТЛА та IPuls ЛА, РозтЛА і ЕМ ($r = -0,61$, $r = -0,55$ та $r = +0,56$, відповідно, $p < 0,05$), а також ПТЛА та IPuls ЛА, РозтЛА і ЕМ ($r = -0,60$, $r = -0,51$ та $r = +0,53$, відповідно, $p < 0,05$). Менш суттєвими подібні зв'язки були між САТЛА і ПТЛА та РозтЛА і IS-B, з другого боку між ДАТЛА і СрАТЛА та всіма показниками пружно-еластичних властивостей ЛА, однак у всіх випадках ці зв'язки досягали рівня вірогідності ($p < 0,05$).

Не виявлено вірогідних кореляційних зв'язків між показниками еластичності та тих, що відбивають систолічну функцію ЛШ (розміри порожнини ЛШ, ФВ). І навпаки, такі зв'язки були суттєвими з показниками, які відбивали діастолічну функцію ЛШ. А саме, найбільш тісні кореляційні зв'язки були між Е/А - позитивний з IPuls ЛА $+0,56$ ($p < 0,05$) і РозтЛА $+0,57$ ($p < 0,05$), негативний зв'язок з показником IS-B $-0,56$ ($p < 0,05$). Параметр Е/Е' мав найтісніший негативний зв'язок середньої сили з IPuls ЛА $-0,52$ ($p < 0,05$) і позитивний зв'язок з IS-B $+0,54$ ($p < 0,05$).

Таким чином, дослідження довело, що перебіг ХОЗЛ супроводжується порушенням пружно-еластичних властивостей ЛА у вигляді збільшення жорсткості та, відповідно, зниження пульсативності, розтяжності та піддатливості судинної стінки, рівень змін яких зростає при приєднанні ГХ. Виявлені зміни ЛА асоціювалися з розвитком легеневої артеріальної гіпертензії, в більшій мірі за рахунок систолічного та пульсового тиску, ступінь якої була суттєво більшою при коморбідному перебігу. Серед чинників підвищення жорсткості ЛА при коморбідному перебігу ХОЗЛ з ГХ слід зазначити збільшення ДЛП, гіпертрофію ЛШ та порушення його діастолічної функції з найбільш суттєвими взаємозв'язками з боку показників Е/А та Е/Е'.

Висновки

1. Перебіг ХОЗЛ супроводжується розвитком легеневої гіпертензії та порушеннями пружно-еластичних властивостей ЛА у вигляді збільшення жорсткості і зниження пульсативності, розтяжності та піддатливості ЛА, рівень змін яких зростає при приєднанні ГХ.

2. Коморбідний перебіг ХОЗЛ з ГХ характеризується збільшенням ДЛП, гіпертрофією ЛШ та порушенням його діастолічної функції із зростанням IVRT, DT, Е/Е' та зменшенням Е/А, пригніченням проявів гіпертензивного серця.

3. Тісні зв'язки збільшення ДЛП, гіпертрофії ЛШ та порушень його діастолічної функції з порушеннями пружно-еластичних властивостей ЛА необхідно враховувати як можливий патогенетичний механізм підвищення артеріального тиску ЛА та її жорсткості.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується розробити діагностичні критерії порушень функції міокарду ЛШ та жорсткості ЛА у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, на основі даних тканинної доплерокардіографії.

Література

- Halbert R.J. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert, J.L. Natoli, A. Gano [et al.] // Eur. Respir. J. - 2006. - Vol. 28. - P. 523-532.
- Vestbo J. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. Vestbo, S. Hurd Suzanne, G. Alvar Agusti [et al.] // AJRCCM. - 2013. - Vol. 187, № 4. - P. 347-365.
- Crisafulli E. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities / E. Crisafulli, P. Gorgone, B. Vagaggini [et al.] // Eur. Respir. J. - 2010. - № 36. - P. 1042-1048.
- Joan Albert B. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension / B. Joan Albert // Pulmonary Circulation. - 2013. - Vol. 3, № 1. - P. 160 - 164.
- Татаркина Н.Д. Патогенетические основы коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и гипертонической болезни / Н.Д. Татаркина, А.А. Татаркин // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2013. - № 1-1. - С. 33-37.
- Csaba F. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Csaba Farsan, István Kiss, Andrzej Tykarski [et al.] // European Society of Hypertension Scientific Newsletter : Update on Hypertension Management. - 2012. - Vol. 13, № 51. - Режим доступу : http://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2014/12/51_Newsletter-Treatment-of-Hypertension-in-Patients-With-Chronic-Obstructive-Pulmonary-Disease-COPD.pdf
- Григорьева Н.Ю. Коморбидный пациент с артериальной гипертензией и ХОБЛ / Н.Ю. Григорьева / Лечащий врач. - 2016. - № 7. - Режим доступу : <http://www.lvrach.ru/2016/07/15436512/>

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ЖЕСТКОСТИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Доценко С.Я., Яценко О.В.

Ключевые слова: эластические свойства, легочная артерия, легочная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь.

За последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) во многих странах мира, в том числе и в Украине. Коморбидность течения ХОЗЛ и гипертонической болезни (ГБ) встречается у 53% больных ХОЗЛ. Поэтому высокая распространенность артериальной гипертензии в группе пациентов с ХОЗЛ обуславливает необходимость поиска новых диагностических подходов для оценки развития сердечно-сосудистых осложнений. Цель исследования. Изучить особенности упруго-эластичных свойств легочной артерии и показатели легочной гемодинамики при коморбидном течении ХОЗЛ и ГБ. Материалы и методы исследования. Обследовано 110 больных с ХОЗЛ 1-3 стадии в фазе обострения, которые были разделены на две группы. В первую группу включены 50 пациентов с ХОЗЛ без сопутствующей патологии, вторую группу составили 60 пациентов с коморбидным течением ХОЗЛ 1-3 ст. и ГБ 2 стадии. В группу контроля вошли 30 здоровых лиц. Обследование проводили с помощью общеклинических, анамнестических, инструментальных методов. Результаты. ХОЗЛ сопровождается нарушением упруго-эластичных свойств ЛА в виде увеличения жесткости и, соответственно, снижение пульсативности, растяжимости и податливости сосудистой стенки, уровень изменений которых рос при присоединении ГБ. Среди факторов повышения жесткости ЛА при коморбидном течении ХОЗЛ с ГБ следует отметить нарушение диастолической функции по наиболее существенным взаимосвязям со стороны показателей E/A и E/E' . Выводы. Течение ХОЗЛ сопровождается развитием легочной гипертензии и нарушениями упруго-эластичных свойств легочной артерии. Коморбидность течения ХОЗЛ с ГБ характеризуется увеличением и нарушением диастолической функции ЛЖ.

Summary

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DISORDERS OF PULMONARY ARTERY STIFFNESS UNDER COMORBID CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ESSENTIAL HYPERTENSION

Dotsenko S.Ya., Yatsenko O.V.

Key words: elastic properties, pulmonary artery, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, essential hypertension.

Over the past decades, there has been an increase in the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in many countries, including Ukraine. Comorbidity of COPD and essential hypertension occurs in 53% of patients with COPD. Therefore, the high prevalence of arterial hypertension in the group of patients with COPD necessitates the search for new diagnostic approaches for assessing the development of cardiovascular complications. Objectives: to study the features of the elastic properties of the pulmonary artery and the parameters of pulmonary hemodynamics in the comorbid course of COPD and essential hypertension. Materials and methods of research. 110 patients with COPD 1-3 stages in the exacerbation phase who were examined and divided into two groups. The first group included 50 patients with COPD without concomitant pathology, the second group consisted of 60 patients with a comorbid course of COPD 1-3 stages and essential hypertension class II. The control group included 30 healthy individuals. The examination involved general clinical, anamnestic, instrumental methods. Results. COPD is accompanied by an impairment of the elastic properties of pulmonary artery by an increase in the stiffness and, accordingly, a decrease in the pulsatility and extensibility of the vascular wall, the level of these changes grew influenced by essential hypertension. Among the factors contributing to the increase in the rigidity of pulmonary artery and essential hypertension, we observed disorders of diastolic function according to the most significant interrelations on the E / A and E / E' indices. Conclusions. The course of COPD is accompanied by the development of pulmonary hypertension and disorders of elastic properties of the pulmonary artery. The comorbidity of COPD and essential hypertension is characterized by an increase and an impairment of diastolic LV function.

УДК 616.24: 616 - 002.77

Ждан В. М., Хайменова Г. С., Іваницький І. В., Волченко Г. В., Ткаченко М. В.

ОЦІНКА ДИНАМІКИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРИТОМ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – хвороба 21 століття. На ХОЗЛ страждає 210 млн. людей в усьому світі, щорічно помирає від цієї хвороби 3 млн. хворих. Під впливом різних факторів (куріння, газу, пари хімічних сполук, продукти згоряння палива) розвивається запальний процес в тканинах легень, який на тлі морфологічних змін в легенях забезпечує розвиток системних запальних проявів. Системне запалення розглядається як складова патогенезу ХОЗЛ, яке забезпечує розвиток і прогресування численних ускладнень захворювання. Серед великої кількості ускладнень і системних ефектів ХОЗЛ досить часто виділяють розвиток остеопорозу, як основи остеoarтриту (ОА). В комплексному лікуванні ХОЗЛ в поєднанні з ОА приділяється увага протизапальній терапії, зокрема дії фенспірид гідрохлориду.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, остеoarтрит, протизапальна терапія, фенспірид гідрохлориду.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на сьогоднішній день є одним з найпоширеніших захворювань людини, яким за даними ВООЗ хворіє 0,8% населення планети [1]. Супутні захворювання змінюють хід ХОЗЛ, спостерігається розвиток системних ефектів захворювання, таких як прогресуюча кахексія, вторинна анемія, системне запалення, системний остеопороз [2]. Останній, поряд з системним запаленням, може бути несприятливим предиктором розвитку остеoarтриту (ОА).

Найбільш небезпечним станом при ХОЗЛ є інфекційне загострення, яке значно погіршує якість життя хворого, вимагає збільшення обсягу певних базисних засобів, погіршує прогноз захворювання. Цитокіни, простагландини і лейкотрієни є важливими учасниками місцевого та системного запалення. Оцінка запальних процесів може проводитися по динаміці концентрації інтерлейкіну-1 (ІЛ-1 β). Інтерлейкін-1 β виконує ряд функцій в імунній системі: ініціює і регулює імунні процеси, бере участь у розвитку гострого і хронічного запалення, в кістковій резорбції [3].

Системну запалення при ОА приділяється істотне значення. Цитокінетичний механізм є учасником будь-якого запалення, в тому числі і при ОА [4]. Однак, вміст ІЛ-1, зокрема ІЛ-1 β , є недостатньо вивченим не тільки при загостренні ХОЗЛ, але і при загостренні ХОЗЛ в поєднанні з ОА.

Лікування при ХОЗЛ здійснюється з використанням комплексу базисних засобів, рекомендованих існуючими протоколами (Наказ МОЗ України № 555 від 30.10.2013 р зі змінами від 16.04.2014 р № 270) з переважно місцевою дією в трахеобронхіальному дереві. При ОА застосовуються нестероїдні проти-запальні препарати (НПЗП), хондропротектори, місцеве лікування. Пошук і розробка методів лікування поєданого перебігу ХОЗЛ і ОА з урахуванням додаткового впливу на всі механізми, що підтримують запалення, є актуальним.

На сьогоднішній день одним з найбільш ефе-

ктивних протизапальних засобів в лікуванні ХОЗЛ з ОА є фенспірид. Провідними перевагами даного препарату, в порівнянні з традиційними НПЗП, є його висока ефективність і мінімальна кількість побічних ефектів. Фенспірид має проти-запальну дію шляхом пригнічення продукції ряду цитокінів (фактору некрозу пухлин (ФНП) - α , інтерлейкінів (ІЛ) -1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 та інтерферону), які мають значення у розвитку запалення і імунної відповіді організму, мають антиагрегантну дію, що покращує стан мікроциркуляторного русла [5,6].

Мета дослідження

Вивчення ефективності використання фенспірид гідрохлориду при спільному перебігу ХОЗЛ і ОА.

Матеріали і методи дослідження

Обстеження пацієнтів проводилося на базі пульмонологічного та ревматологічного відділень Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського. Дослідження проводилося на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України "Українська медична стоматологічна академія" (ВДНЗУ "УМСА").

Проводилась оцінка клінічних показників, функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографічного апарату «Кардіо⁺⁺» (Україна), визначення ІЛ-1 β в сироватці крові обстежених хворих проводилося методом імуноферментного аналізу.

Обстежено 33 хворих з середнім віком ($54,4 \pm 3,1$) років із загостренням ХОЗЛ (клінічна група В – GOLD II), в поєднанні з ОА. Тривалість захворювання ХОЗЛ становила ($16,2 \pm 2,1$) року. Серед хворих чоловіків було 28 (84,8%), жінок – 5 (15,2%). Всі хворі були курцями, стаж куріння становив ($32,4 \pm 2,9$) пачко-років. При ОА, який був у пацієнтів основної групи в фазі нестійкої

ремісії, в патологічний процес у пацієнтів були залучені великі суглоби – колінні, плечові, гомілковоступневі. Залежно від обраного варіанту лікування пацієнти були розділені на 2 репрезентативні групи – I і II.

Пацієнти групи I отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ відповідно до існуючих протоколів (комбіновані короткої дії бронходилататори, бронходилататори тривалої дії, муколітики, антибіотики-макроліди, при необхідності – системні кортикостероїди коротким курсом, а також хондропротектори), а групи II до комбінованої терапії додавали фенспіридгідрохлориду 80 мг 2 рази на добу протягом 12 днів.

Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб в тому ж віковому діапазоні. Результати отриманих досліджень були оброблені на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS для Windows.

Результати дослідження та їх обговорення. Всі пацієнти з інфекційним загостренням ХОЗЛ в поєднанні з ОА, скаржилися на виражену постійну задишку в спокої, яка посилювалася при незначному фізичному навантаженні, підвищену температуру тіла до 37,4-37,8 °С, надсадний кашель з гнійною мокротою, слабкість, роздратованість. При додаванні до базисної терапії фенспіриду у хворих з констеляцією ХОЗЛ і ОА регрес захворювання (зменшення кашлю) спостерігалось на $2,9 \pm 0,4$ днів раніше, задишки на $2,3 \pm 0,33$ ($p < 0,05$), ніж в групі порівняння, збільшувалась толерантність до фізичних навантажень.

Рівень обсягу форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) у пацієнтів I групи склав $53,4 \pm 3,9\%$, тест на оборотність бронхіальної обструкції в тесті з бронхолітиком перед лікуванням надав результат $2,9 \pm 0,3\%$, сатурація кисню – $92,3 \pm 2,4\%$. У порівнянні з хворими, які отримували тільки базисну терапію, мало місце достовірне зростання МШВ25 ($p < 0,05$).

Концентрація IL-1 β в сироватці крові у осіб основної групи була вище аналогічної у практично здорових осіб в 14,6 рази ($p < 0,001$). Між вмістом IL-1 β в сироватці крові хворих з констеляцією ХОЗЛ і ОА, і значеннями їх ОФВ1 був міцний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,812$; $p < 0,05$), що вказувало на тісний зв'язок маркерів запалення зі станом бронхіальної прохідності.

ОФВ1 після лікування у пацієнтів групи I став дорівнювати $57,6 \pm 4,2\%$, групи II – $59,9 \pm 3,9\%$, зворотність бронхіальної обструкції в обох групах дещо підвищилася: в групі I на $3,2 \pm 0,7\%$, в групі II на $3,6 \pm 0,5\%$.

Після курсу терапії у пацієнтів групи I рівень

IL-1 β знизився в 1,7 рази ($p < 0,01$). Після проведення лікування з додаванням до базової терапії фенспіриду у осіб групи II це зниження було більш значущим – в 2,8 рази ($p < 0,001$). Зменшення концентрації інших медіаторів запалення під впливом зазначеного препарату спостерігалось і в інших дослідженнях. Очевидно, плейотропний протизапальний ефект фенспірид гідрохлориду забезпечив і зниження продукції IL-1 β . Міцний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,812$; $p < 0,05$) між вмістом IL-1 β в сироватці крові хворих основної групи, і значеннями їх ОФВ1, який був визначений до лікування, після лікування став середньо негативним у хворих групи I ($r = -0,681$; $p < 0,05$) і слабким у осіб групи II ($r = -0,475$; $p < 0,05$). Термін госпіталізації пацієнтів групи I становив $14,3 \pm 0,4$ днів, групи II – трохи менше і склав $12,9 \pm 0,5$ днів.

Важливим результатом проведення терапії загострення ХОЗЛ з додатковим застосуванням фенспіриду було визначення часу до наступного загострення ХОЗЛ, оскільки саме частота загострень визначає прогноз захворювання. У групі I цей час становив $10,3 \pm 0,9$ міс., в групі II – $15,7 \pm 1,1$ міс.

Висновки

1. З наших даних випливає, що у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ в поєднанні з ОА, у сироватці крові вміст IL-1 β перевищує рівень у здорових осіб в 14,6 рази ($p < 0,001$).

2. Встановлено, що додаткове застосування фенспірид гідрохлориду під час загострення ХОЗЛ в поєднанні з ОА, сприяє зменшенню концентрації IL-1 β в сироватці крові пацієнтів, вказує на зменшення системного запалення і сприяє пролонгації ремісії, поліпшенню результату лікування пацієнтів із зазначеною коморбідністю.

Література

1. Глобальна стратегія: діагностика, лікування та профілактика хронічної обструктивної хвороби легень // Доповідь робочої групи Національного Інституту Серця, Легких і Крові і ВООЗ, 2014.
2. García-Olmos L. Comorbidity in patients with COPD in family practice / L. García-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayalaetal. // BMC FamPract. - 2013. - No.14. - P.11-14.
3. Блюм Н.Э. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. - 2006. - №22. - С. 1620–1621.
4. Хайменова Г.С. Сучасний підхід до профілактики загострень та лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом / Г.С. Хайменова // Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2016 - Т.16. - №2 (54) - С.192-195.
5. Chodorowski Z. Acute intoxication with fenspiride / Z. Chodorowski, J. SeinAnand, R. Korolkiewicz // Przegl Lek. - 2014. - Vol. 61 (4). - P. 435-436.
6. Хайменова Г.С. Оценка эффективности терапии пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и остеоартритом / Г.С. Хайменова, Л.Н. Шилкина, М.Ю. Бабанина, Г.В. Волченко, М.В. Ткаченко, В.Н. Ждан // Wiadomosti Lekarskie. -2016. - Т.LXIX, №2 (cz.II). - С.214-218.

Реферат

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ОАТЕОАРТРИТОМ

Ждан В. Н., Хайменова Г. С., Иваницкий И. В., Волченко Г. В., Ткаченко М. В.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, остеоартрит, противовоспалительная терапия, фенспирид гидрохлорида.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) - болезнь 21 века. ХОЗЛ страдает 210 млн. человек во всем мире, ежегодно умирает от этой болезни 3 млн. больных. Под влиянием различных факторов (курение, газы, продукты сгорания топлива) развивается воспалительный процесс в тканях легких, который на фоне морфологических изменений в легких обеспечивает развитие системных воспалительных проявлений. Системное воспаление рассматривается как составная часть патогенеза ХОЗЛ, которая обеспечивает развитие и прогрессирования многочисленных осложнений заболевания. Среди большого количества осложнений и системных эффектов ХОЗЛ достаточно часто выделяют развитие остеопороза, как основы остеоартрита (ОА). В комплексном лечении ХОЗЛ в сочетании с ОА уделяется внимание противовоспалительной терапии, в частности действию фенспирид гидрохлорида.

Summary

ASSESSMENT OF DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS THROUGH THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMORBID OSTEOARTHRITIS

Zhdan V. N., Khaymenova G. S., Ivanitsky I. V., Volchenko G. V., Tkachenko M. V.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, osteoarthritis, anti-inflammatory therapy, fenspirid hydrochloride.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease of the 21st century. 210 million people worldwide suffer from COPD, 3 million people die of the disease every year. Under the influence of various factors (smoking, gases, chemicals, products of fuel combustion) inflammation starts developing in the lung tissue and against the backdrop of morphological changes in the lungs results in the development of systemic inflammatory manifestations. Systemic inflammation is regarded as part of the pathogenesis of COPD that provides the occurrence and progression of a number of complications of the diseases. Among the large number of complications and systemic effects of COPD, the development of osteoporosis is commonly considered as the basis of osteoarthritis (OA). In the treatment of COPD and comorbid OA much attention is paid to anti-inflammatory therapy, including effects of fenspirid hydrochloride.

УДК 617.524-001.5-089

Назаревич М.Р.

РЕТРОСПЕКТИВНЕ ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОШКОДЖЕНЬ КІСТОК СЕРЕДНЬОЇ ЗОНИ ОБЛИЧЧЯ У СТАЦІОНАРНИХ ХВОРИХ ТА ЗАСТОСОВАНИХ ПІДХОДІВ ДО ЇХ ЛІКУВАННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

За останнє десятиріччя спостерігається збільшення травм голови поєднаного характеру, зокрема пошкоджень мозкового відділу черепа та кісток обличчя. Нами проведено аналіз історій хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ЩЛХ Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова за період з 2014 по 2016 роки. У загальній структурі травматичних пошкоджень лицевого черепа переломи кісток середньої зони обличчя становили 30,9 % (переломи верхньої щелепи — 7,2 %, вилицевої кістки та дуги — 21,9 %, кісток носа — 1,8 %). Переломи нижньої щелепи зустрічались у 69,1 % випадків відповідно. За досліджуваний період у хворих з переломами верхньої щелепи (34 чоловіків — 79,1 % і 9 жінок — 20,9 %) виявляли таку їх локалізацію: за Le For I — у 12 випадків, за Le For II — у 23 випадків, за Le For III — у 8 випадках. Розподіл пацієнтів за віковими групами був таким: підлітковий — 2 хворих (4,6 %), юнацький — 6 хворих (13,9 %), зрілий (I період) — 14 хворих (32,5 %), зрілий (II період) — 18 хворих (41,8 %), похилий — 3 хворих (6,9 %). Переломи верхньої щелепи характерні для найбільш працездатної вікової групи населення (21–50 років), вони траплялися у 32 (74,3 %) хворих. Переломи кісток середньої зони обличчя у всіх випадках супроводжуються черепно-мозковою травмою різного ступеня важкості. Тривалість стаціонарного лікування хворих із травматичними переломами кісток середньої зони обличчя виявилася такою: у хворих з переломом верхньої щелепи за Le For I, поєднаний зі струсом головного мозку — 15 ± 3 ліжко-днів, за Le For II, поєднаний зі струсом головного мозку — 19 ± 2 ліжко-днів, за Le For III, поєднаний зі струсом головного мозку — 24 ± 2 ліжко-днів, за Le For III, поєднаний з забоем головного мозку — 32 ± 4 ліжко-днів; у хворих з ізольованим переломом вилицевої кістки чи дуги становила в середньому 8 ± 2 ліжко-днів. При поєднанні зі струсом головного мозку — 13 ± 2 ліжко-днів, із забоем головного мозку — 29 ± 2 ліжко-днів. Серед оперативних методів лікування переломів верхньощелепових кісток найчастіше застосовувалась методика остеосинтезу із використанням титанових міні пластин. Переважно (82 % випадків) вправлення відламків вилицевих кісток та дуг здійснювалось за допомогою гачка Лімберга чи щипців Duchange. Аналіз частоти травм щелепно-лицевої ділянки за період з 2014 до 2016 року дозволив виявити тенденцію зростання в структурі як всіх травм щелепно-лицевої ділянки, так і поєднаних черепно-лицевих травм, де показники поєднаних черепно-лицевих травм складають 14,8 % від усіх травм щелепно-лицевої ділянки.

Ключові слова: переломи, лицевий скелет, статистика, черепно-мозкова травма, підходи до лікування.

Дана робота є фрагментом НДР «Оптимізація діагностично-лікувального процесу хворих з кістковими і м'яко-тканинними дефектами та деформаціями різної етіології, травматичними і запальними ураженнями щелепно-лицевої ділянки», № держ. реєстрації 0110U008228.

Вступ

Протягом останнього десятиріччя намітилась тенденція до зростання травматизму серед населення внаслідок природних та техногенних катастроф, соціальних катаклізмів [1]. Спостерігається збільшення травм голови поєднаного характеру [2]. Зокрема, частота пошкоджень кісткових структур лицевого скелету в поєднанні з пошкодженням мозкового черепа зростає за останнє десятиріччя в 2,5 рази [7]. Пошкодження кісток середньої зони обличчя по частоті займають 2-е місце серед переломів щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) і досягають 20–35 % [3]. Діагностика і лікування поєднаних травм ЩЛД також залишаються важливою проблемою сучасної екстреної медицини. Науковий та практичний інтерес викликає вивчення частоти випадків виникнення переломів кісток середньої зони обличчя у населення із врахуванням їх вікового цензу, особливостей їх клінічних проявів та ефективності сучасних підходів до лікування.

Мета дослідження

Провести на основі архівних матеріалів рет-

роспективне вивчення особливостей пошкоджень кісток середньої зони обличчя у стаціонарних хворих та застосованих підходів до їх лікування.

Об'єкт і методи дослідження

Нами проведено аналіз історій хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ЩЛХ Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова за період з 2014 по 2016 роки. Отримані результати ретроспективного вивчення архівних матеріалів узагальнено у вигляді статистичних даних.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами виявлено, що за період з 2014 по 2016 роки у загальній структурі травматичних пошкоджень лицевого черепа переломи кісток середньої зони обличчя становили 30,9 % (переломи верхньої щелепи — 7,2 %, вилицевої кістки та дуги — 21,9 %, кісток носа — 1,8 %). Переломи нижньої щелепи зустрічались у 69,1 % випадків відповідно (рис.1). Тобто, переломи вилицевої кістки та дуги переважали серед механічних по-

шкодженнь середньої зони обличчя. Така закономірність підтверджується іншими авторами [5,6].

Наші дослідження показують, що переломи верхньої щелепи та вилицевої кістки виникають в основному внаслідок побутового травматизму — у 61 % випадків. Крім того, переломи лицевих кісток нерідко є результатом дорожньо-транспортних пригод (29 % випадків), вуличних (3 % випадків) чи спортивних травм (7 % випадків).

Наведені нами статистичні дані щодо причин виникнення пошкоджень кісток ЩЛД близькі до

таких, що опубліковані у фаховій літературі [4].

За досліджуваний період у хворих з переломами верхньої щелепи (34 чоловіків — 79,1 % і 9 жінок — 20,9 %) виявляли таку їх локалізацію: за Le For I — у 12 випадків, за Le For II — у 23 випадків, за Le For III — у 8 випадках. У всіх клінічних випадках перелом верхньої щелепи у хворих поєднувався з пошкодженням головного мозку — у 31 % випадків спостерігався забій головного мозку легкої та середньої важкості, у решти випадків — струсом головного мозку.

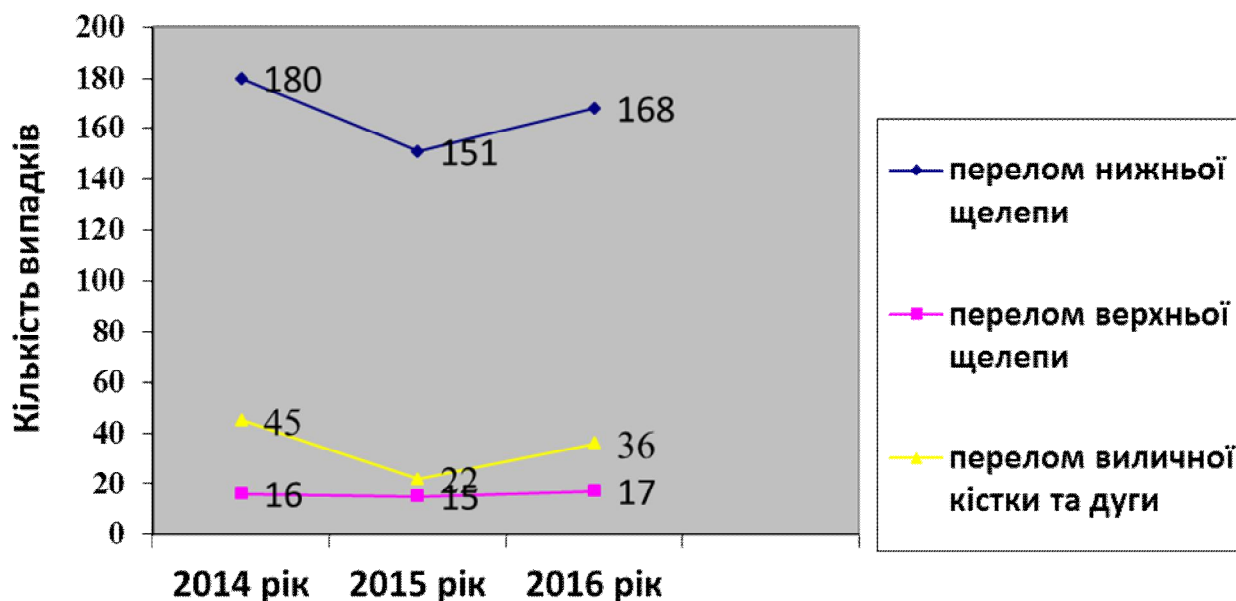


Рис. 1. Динаміка поступлення на стаціонарне лікування хворих із переломами кісток ЩЛД у КМК ЛШМД м. Львова.

Розподіл пацієнтів за віковими групами був таким: підлітковий — 2 хворих (4,6 %), юнацький — 6 хворих (13,9 %), зрілий (I період) — 14 хворих (32,5 %), зрілий (II період) — 18 хворих (41,8 %), похилий — 3 хворих (6,9 %). Переломи верхньої щелепи, які характерні для найбільш працездатної вікової групи населення (21–50 років) — траплялися у 32 (74,3 %) хворих.

Загальна кількість хворих, які поступили на стаціонарне хірургічне лікування з переломами вилицевої кістки та дуги становила 58 осіб. Співвідношення жінок до чоловіків було 1:9, тобто загалом ми спостерігали 10 жінок (17,2 %) та 48 чоловіків (82,8 %). Розподіл пацієнтів за віковими групами був таким: підлітковий вік — 3 особи (6,5 %), юнацький вік — 5 осіб (10,9 %), зрілий вік (I період) — 27 осіб (58,7 %), зрілий вік (II пе-

ріод) — 9 осіб (13,6 %), похилий вік — 2 особи (4,3 %). У 31 хворого пошкодження вилицевої кістки чи дуги було ізольованим, а у 27 випадках перелом вилицевої кістки був поєднаний із травмами інших анатомічних ділянок. Зокрема, він поєднувався з переломом нижньої щелепи у 7 клінічних випадках (25,9 %), зі струсом головного мозку — у 16 клінічних випадках (59,2 %), із забоем головного мозку — у 4 (14,8 %). У 19 хворих (70,3 %) було діагностовано неврит гілок трійчастого нерва (підчного, вилицево-лицевого).

Таким чином, переломи кісток середньої зони обличчя у всіх випадках супроводжуються черепно-мозковою травмою різного ступеня важкості [7,8,9,10]. Наші статистичні дані це підтверджують (рис. 2).

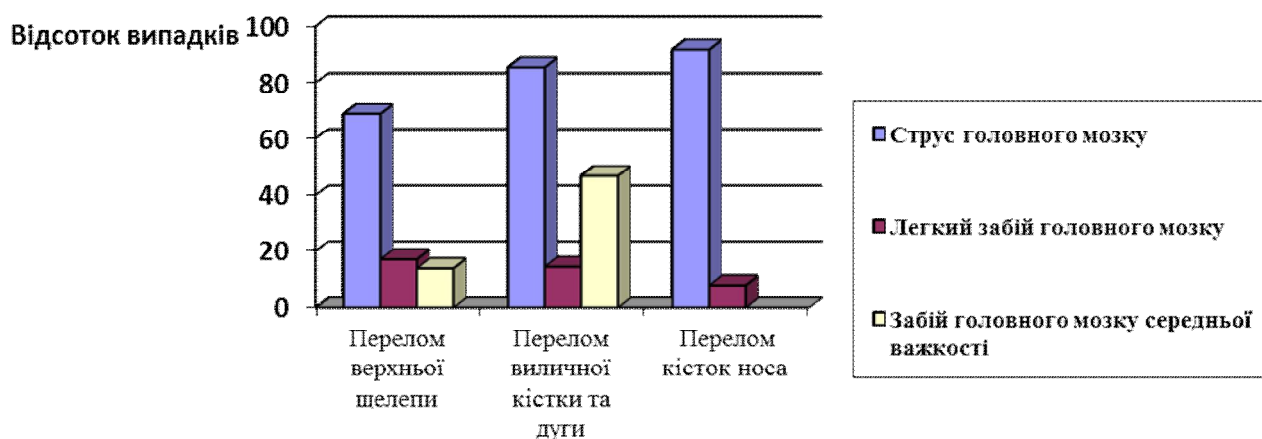


Рис. 2. Прояви черепно-мозкової травми при переломах кісток середньої зони обличчя.

Тривалість стаціонарного лікування хворих із травматичними переломами кісток середньої зони обличчя виявилася такою: у хворих з переломом верхньої щелепи за Le For I, поєднаний зі струсом головного мозку — 15 ± 3 ліжко-днів, за Le For II, поєднаний зі струсом головного мозку — 19 ± 2 ліжко-днів, за Le For III, поєднаний зі струсом головного мозку — 24 ± 2 ліжко-днів, за Le For III, поєднаний забоєм головного мозку — 32 ± 4 ліжко-днів; у хворих із ізольованим переломом виличної кістки чи дуги становила в середньому 8 ± 2 ліжко-днів. При поєднанні зі струсом головного мозку — 13 ± 2 ліжко-днів, із забоєм головного мозку — 29 ± 2 ліжко-днів.

Вивчення історій хвороб стаціонарних хворих дозволило виявити типові підходи щодо хірургічного, медикаментозного та фізіотерапевтичного лікування хворих із травматичними пошкодженнями кісток середньої зони обличчя. Зокрема серед оперативних методів лікування переломів верхньощелепових кісток найчастіше застосовувалась методика остеосинтезу із використанням титанових міні-пластин. При переломах виличних кісток цей метод застосовувався рідше, у 18 % випадків, коли траплялися багатоуламкові переломи. Крім того, у 9 % випадків також проводилась ревізія верхньощелепового синуса з метою видалення з цього анатомічного утворення сторонніх тіл, поламаних коренів зубів, кісткових фрагментів, пошкоджених стінок верхньощелепової пазухи. Переважно (82 % випадків) репозиція відламків виличних кісток та дуг здійснювалось за допомогою гачка Лімберга чи щипців Duchange.

Медикаментозна терапія проводилася з метою ліквідації больового синдрому, симптомів гострого запалення, зумовленого травматичним пошкодженням тканин, з метою профілактики інфекційних ускладнень. Також призначались лікарські препарати для корекції функцій центральної та периферійної нервової систем (при невропатичних больових проявах, чутливих порушеннях гілок трійничного нерва, вегетативній

дисфункції тощо). На етапі післяопераційної реабілітації ми здебільшого призначали місцеві фізіотерапевтичні методи лікування: на ділянки уражень УВЧ-терапія, СВЧ-терапія, електрофорез йодиду калію. В жодному із клінічних випадків не було застосовано фізіотерапевтичного впливу на центральні механізми вегетативної нервової системи. Залишається ще значним відсоток випадків (59,5 %) виписки хворих на амбулаторне доліковування із клінічними проявами порушень функцій периферійної та центральної нервової систем.

Висновки

1. Вивчення частоти пошкоджень щелепно-лицевої ділянки за період з 2014 до 2016 роки дозволило виявити тенденцію до зростання поєднаних травм щелепно-лицевої ділянки, показники поєднаних пошкоджень лицевих кісток та мозкового черепа складають 14,8 % від усіх травм щелепно-лицевої ділянки.

2. При традиційних підходах до лікування хворих із травматичними пошкодженнями кісток середньої зони обличчя фізіотерапевтичне лікування проводиться на етапі післяопераційної реабілітації і носить лише місцевий характер.

3. Залишається ще значним відсоток хворих (59,5 %), які виписуються на амбулаторне доліковування із клінічними проявами функціональних порушень центральної та периферійної нервової систем, зумовлених травматичним чинником.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується розпрацювання сучасних фізіотерапевтичних методів корекції психоемоційного статусу хворих та функцій вегетативної нервової системи видається перспективним для підвищення ефективності лікування хворих із поєднаними травмами щелепно-лицевої ділянки.

Література

1. Воскресенская О. Н. Неврологические аспекты сотрясения головного мозга / О. Н. Воскресенская, Е. И. Гусев, И. И. Шоломов. — Саратов : Саратовский государственный медицинский университет, 2003. — 170 с.
2. Васильев А. Ю. Комплекс лучевых методов в диагностике травм челюстно-лицевой области / А. Ю. Васильев, Д. А. Лежнев // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — Вып. 3, Т. 7. — С. 92.
3. Сиволапов К. А. Клинико-социальные аспекты травматических повреждений средней зоны лица / К. А. Сиволапов, Е. В. Харченко // Актуальные проблемы стоматологии и смежных областей: Науч.-практ. конф., 2001: материалы конф. — Новосибирск, 2001. — С. 25–32.
4. Елисева Е. В. Структура травм челюстно-лицевой области на примере г. Ставрополя / Е. В. Елисева, К. С. Гандылян, С. М. Карпов, [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии: 49 Всероссий. науч.-практ. конф., посвященная 80-летию со дня рождения и 58-летию трудовой деятельности профессора Н. Н. Гаражи, 2014: материалы конф. — Ставрополь, 2014. — С. 211–214.
5. Власов А. М. Диагностика и лечение сочетанной черепно-мозговой и челюстно-лицевой травмы : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология», 14.00.28 «Нейрохирургия» / Андрей Михайлович Власов. — М., 2005. — 27 с.
6. Умаров О. М. Общая статистическая характеристика сочетанной травмы челюстно-лицевой области / О. М. Умаров // Врач-аспирант. — 2012. — Т. 50, № 1.1. — С. 221–224.
7. Афанасьев В. В. Травматология челюстно-лицевой области / В. В. Афанасьев. — М. : «ГЭОТАР-Медиа», 2010. — 256 с.
8. Григоров С. Н. Повреждения лицевого черепа: структура травм и анализ факторов осложненного течения / С. Н. Григоров // Мир медицины и биологии. — 2010. — Т. 6, № 4. — С. 172–176.
9. Карпов С. М. Эпидемиологические аспекты челюстно-лицевой травмы на примере г. Ставрополя / С. М. Карпов, Д. Ю. Христофорандо // Российский стоматологический журнал. — 2012. — № 1. — С. 23–25.
10. Христофорандо Д. Ю. Анализ распространенности, диагностики и лечения сочетанной черепно-лицевой травмы / Д. Ю. Христофорандо // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2011. — Т. 23, № 3. — С. 36–37.

Реферат

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОСТЕЙ СРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦА У СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ И ПРИМЕНЯЕМЫХ ПОДХОДОВ К ИХ ЛЕЧЕНИЮ

Назаревич М. Р.

Ключевые слова: переломы, лицевой скелет, статистика, черепно-мозговая травма, подходы к лечению.

За последнее десятилетие наблюдается увеличение травм головы сочетанного характера, в частности повреждений мозгового черепа и костей лица. Нами проведен анализ историй болезней пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделе ЧЛХ Коммунальной городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Львова за период с 2014 по 2016 годы. В общей структуре травматических повреждений лицевого черепа переломы костей средней зоны лица составляли 30,9 % (переломы верхней челюсти — 7,2 %, скуловой кости и дуги — 21,9 %, кости носа — 1,8 %). Переломы нижней челюсти встречались в 69,1 % случаев соответственно. За исследуемый период у больных с переломами верхней челюсти (34 мужчин — 79,1 % и 9 женщин — 20,9 %) определили следующую их локализацию: за Le For I — в 12 случаев, за Le For II — в 23 случаев, за Le For III — в 8 случаях. Распределение пациентов по возрастным группам было следующим: подростковый — 2 больных (4,6 %), юношеский — 6 больных (13,9 %), зрелый (I период) — 14 больных (32,5 %), зрелый (II период) — 18 больных (41,8 %), пожилой — 3 больных (6,9 %). Переломы верхней челюсти характерны для наиболее трудоспособной возрастной группы населения (21–50 лет), они случались у 32 (74,3 %) больных. Переломы костей средней зоны лица во всех случаях сопровождаются черепно-мозговой травмой различной степени тяжести. Продолжительность стационарного лечения больных с травматическими переломами костей средней зоны лица оказалась следующей: у больных с переломом верхней челюсти по Le For I, совмещенным с сотрясением головного мозга — 15 ± 3 койко-дня, за Le For II, совмещенным с сотрясением головного мозга — 19 ± 2 койко-дня, за Le For III, совмещенным с сотрясением головного мозга — 24 ± 2 койко-дня, за Le For III, совмещенным ушибом головного мозга — 32 ± 4 койко-дня; у больных с изолированным переломом скуловой кости или дуги составляла в среднем 8 ± 2 койко-дня. При сочетании с сотрясением головного мозга — 13 ± 2 койко-дня, с ушибом головного мозга — 29 ± 2 койко-дня. Среди оперативных методов лечения переломов верхнечелюстных костей чаще всего применялась методика остеосинтеза с использованием титановых мини пластин. Преимущественно (82 % случаев) вправление отломков скуловых костей и дуг осуществлялось с помощью крючка Лимберга или щипцов Duchange. Анализ частоты травм челюстно-лицевой области за период с 2014 до 2016 года позволил выявить тенденцию роста в структуре как всех травм челюстно-лицевой области, так и объединенных черепно-лицевых травм, где показатели объединенных черепно-лицевых травм составляют 14,8 % от всех травм челюстно-лицевой области.

Summary

RETROSPECTIVE STUDY OF PECULIARITIES OF BONE DAMAGES IN MIDDLE FACIAL AREA OF INPATIENTS AND APPROACHES TO THEIR TREATMENT

Nazarevych M. R.

Key words: fractures, facial skeleton, statistics, traumatic brain injury, treatment approaches.

During the last decade, there has been an increase in the number of combined head injuries, and in particular the damages of the cranial and facial bones. We analyzed the case histories of patients who were hospitalized in the Maxillofacial Surgery Department of the Lviv City Community Ambulance Hospital during the period from 2014 to 2016. In the total structure of the facial skull traumatic injuries fractures of the middle zone face made up 30.9 % (upper jaw fractures constituted 7.2 %, zygomatic bone and arch injuries made up 21.9 %, fractures of nasal bones formed 1.8 %). Fractures of the mandible were registered in 69.1 % of cases respectively. Our research has shown that fractures of the upper jaw and the zygomatic bone occurred mainly due to domestic accidents in 61 % of cases. Over the period the inpatients with the upper jaw frac-

tures (34 males (79.1 %) and 9 females (20.9 %)) demonstrated the following distribution of trauma location: the Le For I was registered in 12 cases, the Le For II was detected in 23 cases, the Le For III was identified in 8 cases. The distribution of patients by the age groups was as follows: teenagers — 2 patients (4.6 %), juveniles — 6 patients (13.9 %), adults (I period) — 14 patients (32.5 %), mature (II period) — 18 patients (41.8 %), old — 3 patients (6.9 %). Fractures of the middle facial zone in all cases were accompanied by brain injury of different severity. The length of hospital treatment of the patients with middle facial bone fractures was as follows: patients with the upper jaw fractures by Le For I, combined with brain concussion stayed for 5 ± 3 days, by Le For II, combined with brain concussion — for 19 ± 2 days, by Le for III, combined with brain concussion — for 24 ± 2 days, by Le for III, combined with brain concussion — for 32 ± 4 days; the hospital staying in the patients with isolated fractures of zygomatic bone and arch averaged made up 8 ± 2 days. Zygomatic fractures combined with brain concussion required 13 ± 2 days, combined with brain contusion — 29 ± 2 days. Among surgical methods of maxillary bone fractures treatment the most often applied technique was osteosynthesis by titanium mini plates. In 82 % of cases reposition of zygomatic bone fragments and arcs Limberg hook or Duchange forceps were used. The analysis of the frequency of maxillo-facial area injuries during the period from 2014 to 2016 revealed a rising trend in the structure of all maxillo-facial area injuries and also combined cranio-facial injuries, where indicators of combined cranio-facial injuries constitute 14,8 % of all injuries in maxillofacial area.

УДК: [616.12 – 005.4 – 008.331.1] – 053.9 – 08

Потяженко М.М., Іщейкін К.Є., Настрога Т.В., Люлька Н.О., Кітура О.Є.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ - ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті наведено досвід лікування хворих на ішемічну хворобу серця і артеріальну гіпертензію у хворих похилого віку із застосуванням у комплексній терапії препаратів кардіоцито- та церебротекторної (анксиолітичної) дії – мельдонію та мебікару, що сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), мельдоній, мебікар.

Дана робота є фрагментом НДР «Розробка алгоритмів і технологій запровадження здорового способу життя у хворих на неінфекційні захворювання на підставі вивчення психоемоційного статусу» Ініціативна НДР № держреєстрації 0116U007798.

Вступ

Нині фахівці в усьому світі констатують факт динамічної прогресії питомої ваги коморбідних патологічних станів [3,13]. Ішемічна хвороба серця [1, 4,7] та артеріальна гіпертензія залишаються основними причинами інвалідності та смертності в Україні [2].

Основна причина поліморбідності у людей похилого віку - атеросклероз. Атеросклероз судин призводить до розвитку поліморбідності за патогенетичним принципом: ішемічної хвороби серця (ІХС), дисциркуляторної атеросклеротичної енцефалопатії, артеріальної гіпертензії (АГ), атеросклерозу мезентеріальних судин, ішемії кишечника тощо [8]. Необхідно підкреслити взаємозв'язок вікових змін нервової, серцево-судинної систем і ліпідного обміну з атеросклеротичною патологією у літніх і старих людей. Цей взаємозв'язок обумовлює як механізми розвитку судинної патології мозку, так і клінічну маніфестацію неврологічних симптомів і синдромів старості. Не завжди ефективно зниження АТ обумовлює покращення якості життя (ЯЖ) таких хворих, в більшості пацієнти відмічають незадоволення своїм станом здоров'я за рахунок синдромів вегетативної дисфункції [8]. Порушення судинного тону, обмежені можливості центральних адаптаційно-приспосовних механізмів

нейросудинного апарату обумовлюють розвиток церебральної симптоматики, зокрема запаморочення, головний біль, шум в голові, нестійкість при ходьбі, страх висоти, збудження, відчуття нестачі повітря, втомлюваність. Один з провідних напрямів в комплексній терапії мозкового атеросклерозу - нормалізація тканинного метаболізму [2].

Враховуючи, що старіння супроводжується пропорційним віку зниженням толерантності до фізичного навантаження, тому у хворих похилого віку при коморбідному стані ІХС у поєднанні з АГ доцільно до комплексного лікування включати ефективні міокардіальні цитопротектори (кардіопротектори), які патогенетично дозволяють, з одного боку, коригувати метаболічні порушення і стабілізувати енергообмін міокарда в умовах вираженої ішемії, що підвищує його життєздатність. З іншого боку, більшість кардіопротекторів має антиоксидантні властивості, що робить їх незамінними у боротьбі з негативними наслідками оксидативного стресу, які розвиваються при реперфузії в зоні ішемії і призводить до пошкодження мітохондріальних мембран [5]. В свою чергу, препарати, що мають транквілізуючу (анксиолітичну) дію сприяють зниженню відчуття тривоги, занепокоєння.

На нашу думку, заслуговують уваги кардіоци-

топротектор - інгібітор окислення жирних кислот – тризипін (мельдоній) та препарат, який має помірну транквілізуючу (анксіолітичну) активність адаптол (мебікар) - знімає або послаблює відчуття занепокоєння, тривоги, страх, внутрішнє емоційне напруження та роздратування з метою ліквідації астеновегетативного синдрому і порушень оксидантно-прооксидантного гомеостазу, що особливо виражені у хворих похилого віку.

Мета дослідження

Підвищити клінічну ефективність базисної терапії коморбідної патології - ІХС: стенокардії напруги ФК II-III та АГ II ст. у хворих похилого віку із застосуванням на фоні базисної терапії кардіоцитипротектора – мельдонію і вегетокоригуючого церебропротектора – мебікара.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 70 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги ФК II-III у поєднанні з АГ II ст. Середній вік пацієнтів становив $71,7 \pm 2,1$ років. Діагноз ІХС ставили згідно з наказом МОЗ України 02.03.2016 №152 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця" [10,13]. Діагноз АГ ставили згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" [9].

Діагноз був верифікований на основі даних фізикального обстеження, загальноклінічного, біохімічного (загальний холестерин - ЗХ, тригліцериди, ліпіди низької щільності - ЛПНЩ), електрокардіографії (ЕКГ), ехокардіографії (ЕхоКС). До початку лікування і через 4 тижні терапії проводили оцінку: біохімічних показників, визначали рівень систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ), проводилося ультразвукове дослідження серця. Психологічне тестування проводилося за допомогою опитувальника – Ч.Д. Спілбергера - Ю.Л. Ханіна, визначався рівень реактивної та особистісної тривожності. Інтерпретація показників тривожності проводилась в балах: до 30 баллів – низький рівень, 31 - 44 бали — помірний; 45 і більше - високий.

Толерантність до фізичного навантаження вивчали за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою (6 minute walking distance - 6MWD). З його допомогою можна достовірно судити про фізичну активність, функціональний клас (ФК) серцевої недостатності. Суть цього тесту полягає у вимірюванні відстані, яку хворий проходить в зручному йому темпі протягом 6 хвилин. Так, припускають, що дистанція 426-550 м відповідає – I ФК, 300-425 м – II ФК, від 150-300 м – III ФК, менше 150 м – IV ФК серцевої недостатності за New York Heart Association (NYHA). Перед проведенням тесту всі пацієнти були інструктовані

про те, що в разі виникнення певних симптомів (посилення задишки, запаморочення, біль в скелетних м'язах) під час виконання тесту, вони повинні припинити ходьбу. В процесі виконання тесту вимірювалась відстань в метрах, яку хворий проходив протягом 1, 3, 6-ти хвилин. Результатом тесту вважалася загальна дистанція в метрах, яку пройшов пацієнт за 6 хвилин. В разі припинення тесту до 6 хвилин враховувалась та дистанція, яку пройшов пацієнт. Перед та після тесту проводилось вимірювання ступеню насичення капілярної крові киснем за допомогою пульсоксиметру Neaso YX 300.

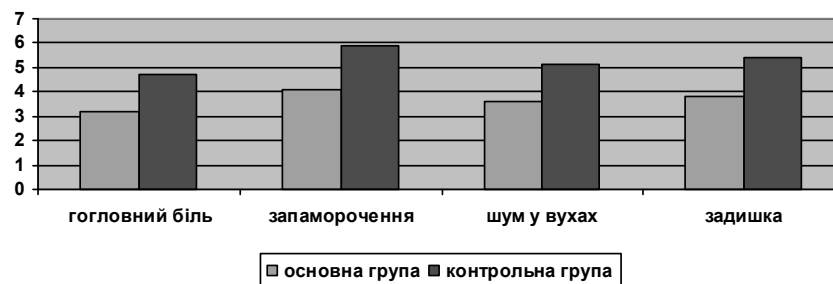
Вірогідність отриманих результатів визначалася за допомогою t-критерію надійності Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$. Для напівкількісних та якісних показників будували частотні таблиці та розраховували непараметричний критерій U Манна-Уїтні, як непараметричний аналог t-критерія Стюдента.

Пацієнти були розподілені на дві групи: першій - контрольній ($n=45$) - призначали загальноприйнятую базисну терапію (нітрати, комбіновану антигіпертензивну терапію: рамиприл 5 мг вранці і амлодипін 5 мг ввечері, кардіомагніл 75 мг, аторвакор 10 мг. У другій групі – основній ($n=45$) до базисної терапії був доданий препарат метаболічної дії - розчин тризипіну 5,0 на фізіологічному розчині 10,0 внутрішньовенно струмно №5, з подальшим пероральним застосуванням у таблетках пролонгованої дії по 500 мг 1 раз на добу та препарат мебікар по 300 мг 3 рази на добу протягом двох тижнів та з наступним переходом по 300 мг два рази на добу. Групи були співставні за віком та статтю, а також ступенем серцевої недостатності. Період спостереження склав 4 тижні.

Результати та їх обговорення

Хворі до початку лікування скаржились на головний біль, запаморочення, шум у вухах, задишку при фізичному навантаженні, загальну слабкість, дратівливість. Після проведеної терапії відмічено позитивну клінічну динаміку у хворих обох груп, але відмічено суттєві розбіжності у термінах регресу та зникнення основних клінічних симптомів коморбідної патології.

Так, середні терміни зникнення головного болю у хворих основної групи - $3,2 \pm 0,42$ доби, тоді як у хворих контрольної групи $4,7 \pm 0,6$ ($P < 0,05$); запаморочення - $4,1 \pm 0,48$ у хворих основної групи та $5,9 \pm 0,56$ доби у хворих контрольної групи ($P < 0,05$); шуму у вухах - $3,6 \pm 0,9$ доби та $5,1 \pm 0,74$ доби ($P > 0,05$); задишки - $3,8 \pm 0,44$ у хворих основної групи та $5,4 \pm 0,38$ ($P < 0,05$) у хворих контрольної групи. Середні терміни зникнення основних клінічних проявів у хворих похилого віку на ІХС із супутньою АГ подано на мал.1



Мал.1 Терміни зникнення основних клінічних проявів коморбідної патології ішемічної хвороби серця і артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку

Отримані результати свідчать, що комплексне лікування хворих похилого віку з коморбідною патологією на ІХС: стенокардію напруги ФК II-III у поєднанні з АГ з призначенням препарату метаболічної дії – мельдонію та церебропротектора мебікару – сприяє вірогідному покращенню ЯЖ хворих про що свідчать більш короткі терміни редукції основних клінічних проявів при цій констеляції захворювань

При вивченні психологічного стану у хворих, що включені у дослідження, за допомогою опитувальника – Ч.Д. Спілбергера – Ю.Л. Ханіна виявлено, що середній рівень РТ у хворих основ-

ної групи до лікування склав $46,6 \pm 2,9$ бали, після лікування – $30,1 \pm 2,6$ ($P < 0,05$). Тоді як у хворих контрольної групи рівень РТ до лікування склав $45,3 \pm 3,1$ після лікування $35,4 \pm 2,88$ ($P > 0,05$). Отримані дані свідчать, що після проведеного лікування відмічено суттєве зниження РТ та прояву вегетативної дисфункції у групі хворих, що додатково отримували до комплексної терапії мельдоній і мебікар.

Динаміка показників реактивної та особистісної тривожності в процесі лікування у хворих основної і контрольної групи подано у табл.1.

Таблиця 1.

Динаміка показників реактивної та особистісної тривожності в процесі лікування у хворих основної і контрольної групи

Група хворих	Реактивна тривожність		Особистісна тривожність	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
контрольна (n=35)	$45,7 \pm 3,1$	$35,4 \pm 2,88$	$38,7 \pm 3,3$	$34,3 \pm 3,2$
основна (n=35)	$46,6 \pm 2,9$	$30,1 \pm 2,6^*$	$36,6 \pm 3,12$	$32,8 \pm 2,7$

* ($P < 0,05$) – достовірність суттєва між показниками до та після проведеного лікування.

Таким чином, застосування препарату метаболічної дії – мельдонію та вегетокоригуючого лікарського засобу мебікару у комплексному лікуванні хворих похилого віку з коморбідною патологією – на ІХС і артеріальну гіпертензію сприяє вірогідному зменшенню тривожно-депресивних розладів.

Після проведеної комплексної терапії у пацієнтів похилого віку на ІХС у поєднанні з АГ спостерігалися нормалізація систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску ДАТ. Так, САТ до лікування у хворих основної групи становив – $163,6 \pm 3,3$ мм.рт.ст, після лікування – $127,8 \pm 2,66$ мм.рт.ст, ($P < 0,05$), що склало 21,9 %, тоді як у хворих контрольної групи САТ знизився на 19,8% і становив до лікування $165,4 \pm 3,2$ мм.рт.ст, після лікування – $132,7 \pm 3,9$ мм.рт.ст. ($P < 0,05$). Відмічена суттєва різниця між хворими основної і контрольної гру-

пи ($P < 0,05$) в показниках діастолічного АТ після лікування. Так, у хворих основної групи ДАТ знизився на 25% – з $92,4 \pm 1,9$ до $69,3 \pm 1,6$ ($P < 0,05$), тоді як у хворих контрольної групи ДАТ знизився на 19,2% – з $91,6 \pm 2,3$ до $74,4 \pm 1,8$ ($P < 0,05$). Таким чином, комплексна терапія із додатковим включенням препаратів – мельдонія та мебікару у хворих похилого віку на ІХС у поєднанні з АГ сприяє вірогідному підвищенню ефективності гіпотензивної терапії, про що свідчать більш суттєве зниження діастолічного тиску у хворих основної групи ($P < 0,05$), та редукції основних клінічних проявів артеріальної гіпертензії в більш короткі терміни.

Через 10 днів від початку терапії ми простежили динаміку толерантності до фізичного навантаження у хворих обох груп. Отримані результати подано у табл.2

Таблиця 2.

Динаміка 6 MWD (м) у хворих похилого віку на ІХС у поєднанні з АГ (стабільна стенокардія II-III ФК)

Група хворих	6 MWD (м)		SaPO ₂ %	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
контрольна (n=35)	$289,54 \pm 13,4$	$319,2 \pm 15,1$	$94,6 \pm 1,22$	$96,1 \pm 1,3$
основна (n=35)	$293,4 \pm 11,6$	$339,40 \pm 14,8^*$	$94,4 \pm 1,12$	$97,84 \pm 1,4$

* ($P < 0,05$) – достовірність суттєва між показниками до та після проведеного лікування.

Отримані дані свідчать, що після проведеного лікування у обох групах пацієнтів відмічалось підвищення толерантності до фізичного навантаження. Однак, у хворих, які отримували базисну терапію, пройдена відстань збільшувалась несуттєво з $289,54 \pm 13,4$ до $319,2 \pm 15,1$ м ($P > 0,05$). Тоді як у хворих, що отримували комплексну терапію, пройдена відстань збільшилась з $293,4 \pm 11,6$ до $339,4 \pm 14,8$ м. ($P < 0,05$).

Показники гемодинаміки свідчили про покращення скоротливості міокарда лівого шлуночка серця після лікування у всіх хворих. Однак, у хворих основної групи, що отримували комплексну терапію, відмічено вірогідне зростання ФВ на $8,1\%$ (з $50,1 \pm 0,82\%$ до $54,5 \pm 1,2\%$) ($P < 0,05$), тоді як у хворих контрольної групи, які отримували стандартну терапію, ФВ зросла на $5,3\%$ з ($50,6 \pm 1,4\%$ до $52,3 \pm 1,1\%$) ($P > 0,05$). Можна припустити, що комплексна терапія з призначенням кардіоцитопротектора сприяє більш суттєвій оптимізації метаболічних процесів в міокарді у хворих похилого віку, про що свідчить вірогідне зменшення задишки та збільшення ФВ у порівнянні з хворими контрольної групи.

Отримані результати дозволяють припустити, що комплексна терапія із одночасним застосуванням препаратів кардіо- і церебропротекторної дії оптимізує метаболічні процеси в міокарді і структурах ЦНС, що суттєво сприяє підвищенню клінічної ефективності в лікуванні даної категорії хворих за рахунок підсилення антиангінальної та антигіпертензивної терапії.

Висновки

Таким чином, комплексне лікування хворих похилого віку з коморбідною патологією на ІХС: стенокардію напруги ФК II - III у поєднанні з АГ з призначенням препаратів кардіоцитопротекторної (анксиолітичної) дії – мельдонію та мебікару, сприяє вірогідному покращенню ЯЖ хворих про що свідчать більш короткі терміни редукції основних клінічних серцево-судинних проявів при цій констеляції захворювань та суттєве зменшення симптомів вегетативної дисфункції і реактивної тривожності.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення впливу комплексної терапії із застосуванням препаратів мельдонію та мебікару у хворих похилого віку з коморбідною патологією на ІХС у поєднанні з АГ у більш віддалений період лікування.

Література

1. Білецький С.В. Деякі аспекти метаболічної терапії захворювань серцево-судинної системи (Огляд літератури). / С.В. Білецький, В.В. Бойко, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева // Клінічна та експериментальна патологія. - 2016. - Т. 15, № 2(1). - С. 202-205.
2. Буряк В.В. Клинический опыт применения мельдония у больных ишемической болезнью сердца ассоциированной с артериальной гипертензией. / В.В. Буряк, Е.Г. Овская, А.В. Насоненко // Молодой ученый - 2014 г. - № 1 (03). - С. 202-205.
3. Волошина Л.О. Коморбідність і поліморбідність: вікові та гендерні аспекти (Ретроспективне дослідження та огляд літератури) / Л.О. Волошина // Буковинський медичний вісник. - Том 19. - № 3 (75) - 2015. - С. 224-230.
4. Єна Л.М. Эффективность пролонгированной лекарственной формы мельдония (Тризипин лонг) у пациентов с ишемической болезнью сердца. / Л.М. Єна, Г.М. Христофорова // Український терапевтичний журнал. - 2014 с. - №5 (103). - 71-75.
5. Зозуля В. В. Метаболічна терапія в гериатричній кардіології (фармако-епідеміологічне дослідження) / В.В. Зозуля, І.С. Чекаман // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2012. - №4 (29). - С. 67-71.
6. Кайдашев І.П. Основи геронтології. Частина друга. Навчальний посібник. / І.П. Кайдашев, О.А. Борзих – Полтава. - 2011. - 166с.
7. Мітченко О.І. Оптимізація лікування пацієнтів із метаболічним синдромом та гіпертонічною хворобою із застосуванням Тризипину (мельдонію) / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Г.Я. Ілюшина // Укр. мед. часопис. - 2014. - № 2 (100). - С. 52-5.
8. Мишанич Т. В. Особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на ішемічну хворобу серця та їх лікування : дис. канд. мед. наук : 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Мишанич Т. В. – Ужгород, 2015. – 148 с.
9. Наказ МОЗ України від 24.05.2012р. №384. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії.
10. Наказ МОЗ України 02.03.2016 № 152 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця".
11. Серік С.А. Місце метаболічної терапії у хворих, які перенесли інфаркт міокарда. / С.А. Серік, В.І. Сторона, Ю.Г. Горб // Український терапевтичний журнал – 2016р. - № 1. - С. 99-104.
12. Фадєєнко Г.Д. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини / Г.Д. Фадєєнко, О.Є. Гріднев, А.О. Несен [та ін.] // Український терапевтичний журнал – 2013. - №1 – С. 102-107.
13. Montalescot G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. / Montalescot G., Sechtem U. et al. // Eur. Heart J. – 2013. – V. 34(38). – P. 2949–3003.

Реферат

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ - ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Потяженко М.М., Ищейкин К.Е., Настрога Т.В., Люлька Н.О., Китура О.Е.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца (ИХС), артериальная гипертензия (АГ), мельдоний, мебикар.

В статье приведен опыт лечения больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией у больных пожилого возраста с применением в комплексной терапии препаратов кардиоцитопротекторного (анксиолитического) действия - мельдония и мебикара. Комплексная терапия способствует повышению качества жизни больных, о чем свидетельствуют более короткие сроки исчезновения основных клинических проявлений и вегетативной дисфункции при этой констелляции заболеваний, повышение толерантности к физической нагрузке, увеличение фракции выброса, более существенное снижение диастолического давления и уровня реактивной тревожности.

Summary

IMPROVEMENTS IN MANAGEMENT OF COMORBID CORONARY HEART DISEASE AND HYPERTENSION IN ELDERLY PATIENTS

Potiazhenko M.M., Ishcheikin K.Ye., Nastroha T.V., Lulka N.O., Kitura O.Ye.

The paper presents the experience of the treatment of aged patients with coronary heart disease and arterial hypertension with application of cardio- and cerebroprotective (anxiolytic) medicines, meldonium and mebicar. It has been shown the combined therapy improves the quality of life of the patients as evidenced by shorter periods of disappearing of main clinical manifestations and autonomic dysfunction of this comorbidity, improves exercise tolerance, increases the ejection fraction, and results in significant reduction in diastolic blood pressure and the level of reactive anxiety.

УДК:[616.44]-002+616/281]-055

Науменко О.М., Дєєва Ю.В., Тарасенко М.В., Кобиляк Н.М.

ПОШИРЕНІСТЬ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ВНУТРІШНЬОГО ВУХА ПІД ЧАС СПРИЙНЯТТЯ ЗВУКІВ У ДІАПАЗОНІ ВИСОКИХ ЧАСТОТ У ХВОРИХ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ У СТАДІЇ ЕУТИРЕОЗУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТІ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

В роботі проведений аналіз поширеності порушення функції внутрішнього вуха у хворих з автоімунним тиреоїдитом у фазі еутиреозу, тобто з нормальною функціональною активністю щитоподібної залози, в залежності від статі. Досліджуваним особам проводилось визначення титрів антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну, визначались показники тиреотропного гормону, трийодтироніну і тироксину. Після підтвердження автоімунного тиреоїдиту у фазі еутиреозу була проведена реєстрація отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення в основній і контрольній групах. Отримані результати ми піддали статистичній обробці для виявлення взаємозв'язку між статеву належністю і частотою поширеності порушення функції волоскових клітин внутрішнього вуха. Отже, в результаті було виявлено, що відсоток поширеності порушення функції волоскових клітин вище у жінок ніж у чоловіків, хворих на автоімунний тиреоїдит у фазі еутиреозу.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, тиреопероксидаза, тиреоглобулін, отоакустична емісія, статистична обробка даних.

Робота є фрагментом науково-дослідної тематики кафедри оториноларингології «Клініко-лабораторне обґрунтування використання медикаментозних і немедикаментозних методів лікування найбільш розповсюджених ЛОР-захворювань і поєднаної з ними соматичної патології», № державної реєстрації 0113U002271.

Вступ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) - це найпоширеніша органоспецифічна автоімунна хвороба, що характеризується наявністю антитіл до специфічних компонентів щитовидної залози, таких як тиреоглобулін, тиреопероксидаза, тиреотропний антигенний рецептор і симпортер йодистого натрію. В даний час АІТ є найбільш частою причиною зоба у країнах без дефіциту йоду з поширеністю від 3% до 4% в загальній популяції. З віком концентрація антитиреоїдних антитіл в організмі хворих збільшується. Нерідко АІТ супроводжують інші, не органоспецифічні автоімунні захворювання. На цей процес суттєво впливають генетичні фактори та екологічні умови. Ці захворювання відомі як поліендокринопатії (полігландулярні синдроми) [1]. Дуже часто АІТ поєднується з хворобою Аддісона, лімфоцитарним гіпофізизмом, перніціозною анемією, первинним біліарним цирозом, целіакією, міастенією. Клінічні прояви асоціації АІТ з ревматоїдним артритом, системною червоною вовчанкою та синдром Шегрена продемонстровані в ряді досліджень. Ключові аспекти патогенезу та їх клінічне значення залишаються не вивченими до кінця. В

багатьох наукових роботах автори описують високий рівень антитиреоїдних антитіл, зафіксований у пацієнтів з автоімунними ревматичними захворюваннями [2]. Патогенетичні механізми співіснування автоімунних захворювань ще не повністю вивчені і тому перед дослідниками постає велика кількість питань у вирішенні цієї проблеми.

Підвищена частота захворюваності на АІТ у жінок можливо відображає зв'язок між генами Х-хромосоми і розвитком автоімунного процесу, а також вплив естрогенів на функцію Т-лімфоцитів [3,4]. Відомо, що всі клітини організму мають імунологічну толерантність, яка набувається в перинатальний період при контакті статевонезрілих лімфоцитів з власними антигенами. Провокує вплив естрогенів і утворення окремих клонів Т-лімфоцитів (дефект Т-супресорів), здатних взаємодіяти з власними антигенами (антигени щитовидної залози, антигени волоскових клітин внутрішнього вуха), можуть бути причиною порушення такої толерантності і в подальшому вести до розвитку аутоімунних захворювань [5].

Вплив захворювань щитовидної залози і, як

результат, зміна концентрації гормонів та підвищення рівнів антитіл до продуктів метаболізму органу на функціональний стан органу слуху добре вивчений і висвітлений в літературі [1,3,4,5]. Такі розлади призводять до морфологічних дефектів під час розвитку спірального органу [6]. Через порушення процесів оксигенації і обміну речовин в спіральному органі і судинній смужці відбуваються зміни в синтезі білків, ферментів, продукції мієліну, виникає електролітний дисбаланс [7, 8, 9].

Ardus та співавтори вивчали функціональний стан слуху у пацієнтів з АІТ, та знайшли достовірний взаємозв'язок між підвищеною концентрацією титрів антитіл до пероксидази щитовидної залози (АТПО) та антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та підвищенням порогів під час тональної аудіометрії і відсутність достатньої різниці у співвідношенні сигналу та шуму під час реєстрації отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення [10]. Проте, існують розбіжності в трактуванні змін з боку інших авторів. Крім того, питання патогенезу цих змін є не до кінця вивченими

Отже, мета цього дослідження – визначити взаємозв'язок порушення функції зовнішніх волоскових клітин (ЗВК) у діапазоні високих частот у хворих на АІТ в стадії еутиреозу залежно від статі.

В попередній нашій роботі проводилась оцінка функції звукосприйняття і визначення характеру впливу підвищеного рівня антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну на функцію клітин спірального органу. В даному дослідженні цікавим є визначення залежності частоти поширеності порушення функції ЗВК у хворих на АІТ у фазі еутиреозу від статі.

Матеріали і методи дослідження

Для даного дослідження ми відібрали хворих з АІТ без порушення функції щитовидної залози, але з підвищеними показниками АТПО та АТТГ. Особи були поділені на дві групи дослідження, в першу (основну) увійшли 59 осіб з АІТ в фазі еутиреозу, друга (контрольна) група складалась з 29 здорових осіб. Вік хворих коливався від 22 до 48 років та в середньому становив $33,25 \pm 6,32$ років. Для уточнення діагнозу АІТ кожному хворому було проведено визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4), вільного трийодтироніну (Т3), АТПО, АТТГ.

Функцію ЗВК внутрішнього вуха оцінювали за допомогою реєстрації отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення (ПСОАЕ) на апараті для об'єктивної аудіометрії «Нейро-Аудіо».

Для статистичної обробки даних використовувалась програма Statistical Package for the Social Sciences 17. З метою аналізу симетричності порушень визначався коефіцієнт внутрішньокласової кореляції (ICC).

Результати дослідження та їх обговорення

Середній рівень ТТГ у хворих основної групи складав $2,74 \pm 0,83$ мкМО/мл, контрольна група – $2,99 \pm 0,76$ мкМО/мл. Середній рівень Т3 вільного – $3,28 \pm 0,47$ пг/мл, контрольна група – $3,29 \pm 0,51$ пг/мл. Середній рівень Т4 вільного – $1,196 \pm 0,195$ нг/дл контрольна група – $1,203 \pm 0,233$ нг/дл. Середній вміст АТТГ у осіб основної групи $226,56 \pm 1,84$ мкМО/мл, в контрольній групі $76,21 \pm 11,04$ мкМО/мл. Показники АТПО в основній групі в середньому були на рівні $64 \pm 21,31$ МО/мл, в контрольній групі – $14,83 \pm 7,39$ МО/мл. Показники функціональної активності щитовидної залози та рівні аутоагресії ЩЗ у осіб контрольної групи знаходились в межах норми.

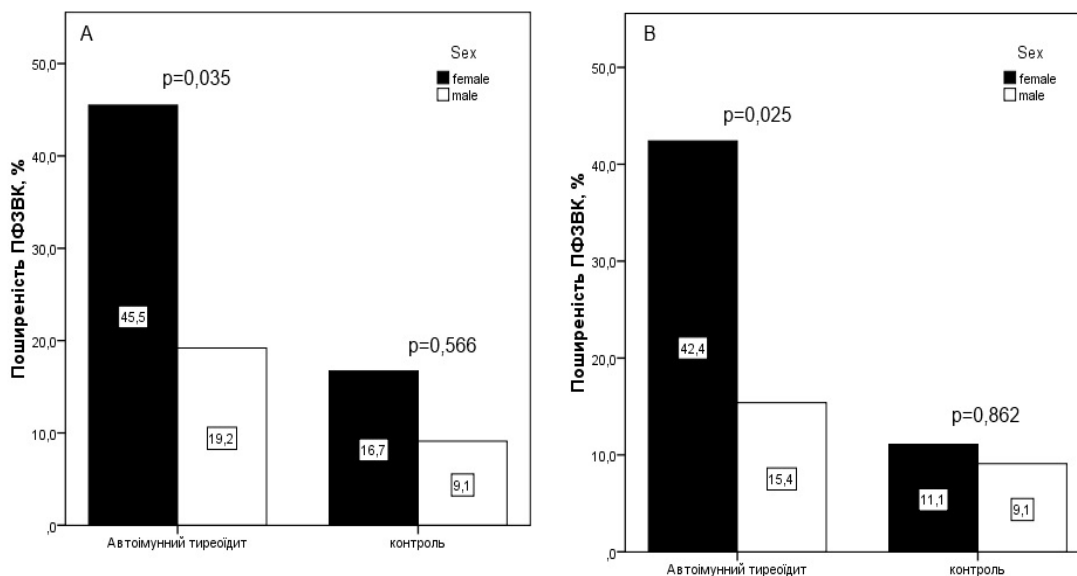


Рис. 1. Результати аналізу порушення функції ЗВК за даними ПСОАЕ, на частоті 8000 Гц, в залежності від статі досліджуваних хворих (А – праве вухо, В – ліве вухо).

Аналізуючи рисунок 1, поширеність порушення функції ЗВК праворуч на частоті 8000 Гц у жінок з групи хворих на АІТ склала 45,5% (n=15), у чоловіків з АІТ – 19,2% (n=5), що є статистично достовірним (p=0,035). Частота порушення функції ЗВК ліворуч на частоті 8000 Гц у жінок з групи хворих на АІТ склала 42,4% (n=14), у чоловіків з АІТ – 15,4% (n=4), що є статистично достовірним (p=0,025). При аналізі порушень функції ЗВК в контрольній групі отримано наступні результати: правобічне порушення – жінки – 16,7% (n=3), чоловіки 9,1% (n=1), статистична достовір-

ність не виявлена (p=0,566); лівобічне порушення – жінки – 11,1% (n=2), чоловіки – 9,1% (n=4), що теж не є статистично достовірним (p=0,862). При аналізі симетричності порушення функції ЗВК правого і лівого вуха на частоті 8000 Гц коефіцієнт внутрішньокласової кореляції (ICC) склав: у жінок – 0,901 (95 ДІ – 0,802-0,951, p<0,001), у чоловіків – 0,931 (95 ДІ – 0,847-0,969, p<0,001), що показує досить високий рівень симетричності порушення функції.

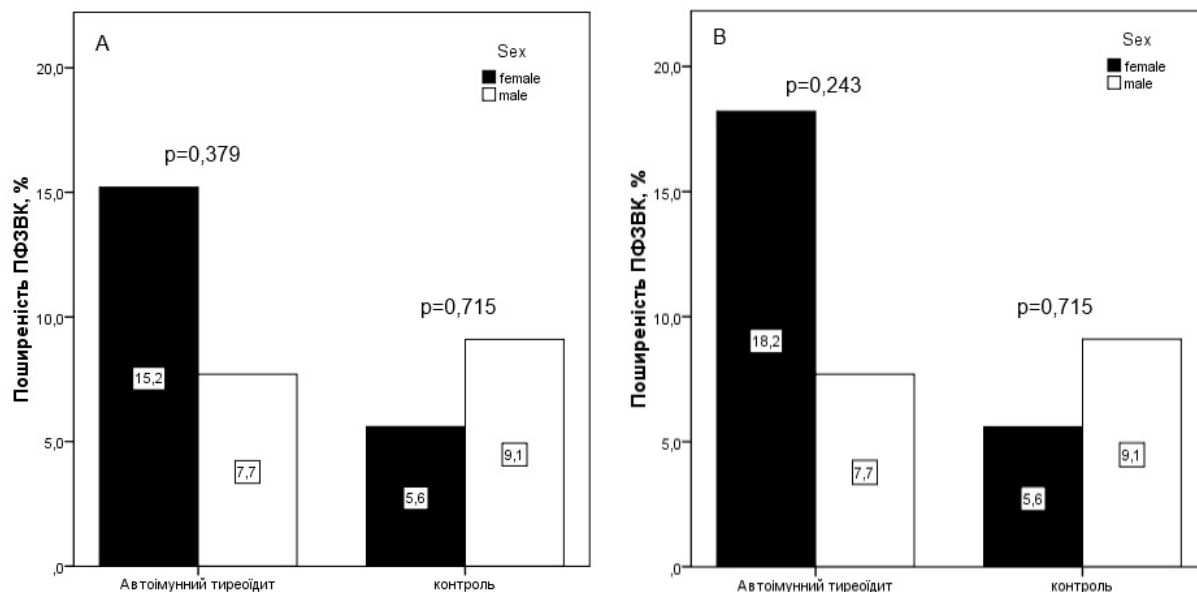


Рис. 2. Результати аналізу порушення функції ЗВК за даними ПСОАЕ, на частоті 5714 Гц в залежності від статі досліджуваних хворих (А – праве вухо, В – ліве вухо).

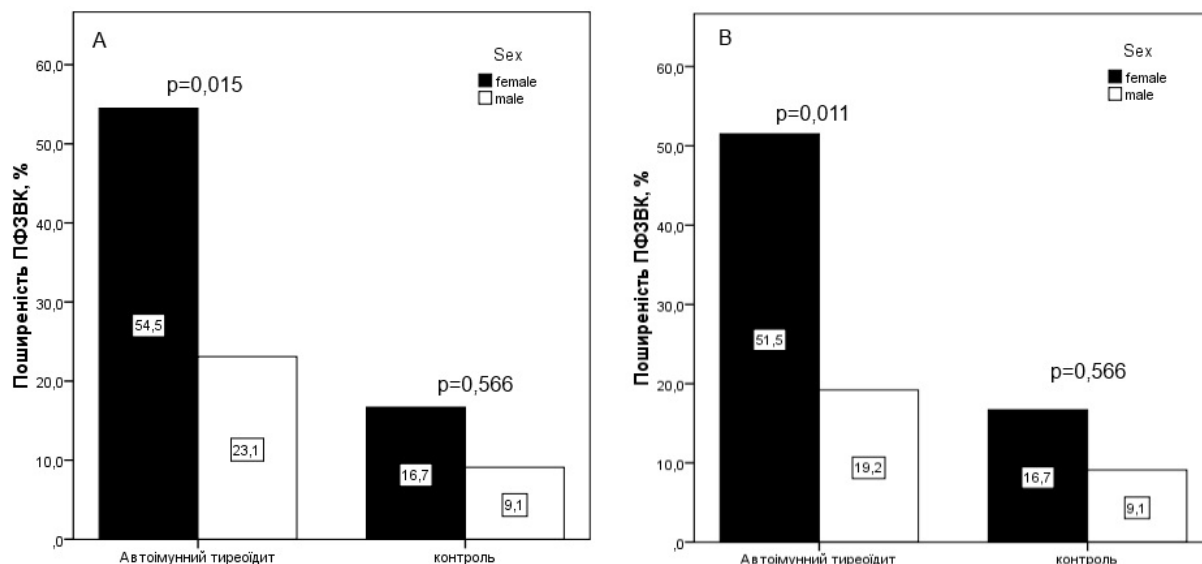


Рис. 3. Результати аналізу порушення функції ЗВК за даними ПСОАЕ, в діапазоні частот 5714Гц - 8000 Гц, в залежності від статі досліджуваних хворих (А – праве вухо, В – ліве вухо).

Як видно з рисунку 2, функція ЗВК праворуч на частоті 5714 Гц у жінок з групи хворих на АІТ постраждала на 15,2% (n=5), у чоловіків з АІТ –

7,7% (n=2), що є статистично недостовірним (p=0,379). Порушення функції ЗВК ліворуч на частоті 5714 Гц у жінок з групи хворих на АІТ виявлено у 18,2% (n=6), у чоловіків з АІТ – 7,7%

($n=2$), що є статистично недостовірним ($p=0,243$). Аналіз порушень функції ЗВК в контрольній групі дав наступні результати: правобічне порушення – жінки – 5,6% ($n=1$), чоловіки 9,1% ($n=1$), статистична достовірність не виявлена ($p=0,715$); лівобічне порушення – жінки – 5,6% ($n=1$), чоловіки – 9,1% ($n=1$), що теж не є статистично достовірним ($p=0,715$). При аналізі симетричності порушення функції ЗВК правого і лівого вуха на частоті 5714 Гц коефіцієнт внутрішньокласової кореляції (ICC) склав: у жінок – 0,944 (95 ДІ – 0,888-0,972, $p<0,001$), у чоловіків – 1 (100% симетричність порушення).

Як видно з рисунку 3, поширеність порушення функції ЗВК праворуч в частотному діапазоні 5714 Гц - 8000 Гц у жінок з групи хворих на АТ склала 54,5% ($n=18$), у чоловіків з АІТ – 23,1% ($n=6$), що є статистично достовірним ($p=0,015$). Частота порушення функції ЗВК ліворуч на частоті 8000 Гц у жінок з групи хворих на АІТ склала 51,5% ($n=17$), у чоловіків з АІТ – 19,2% ($n=5$), що є статистично достовірним ($p=0,011$). При аналізі порушень функції ЗВК в контрольній групі отримано наступні результати: правобічне порушення – жінки – 16,7% ($n=3$), чоловіки 9,1% ($n=1$), статистична достовірність не виявлена ($p=0,566$); лівобічне порушення – жінки – 16,7% ($n=3$), чоловіки – 9,1% ($n=1$), що теж не є статистично достовірним ($p=0,566$). При аналізі симетричності порушення функції ЗВК правого і лівого вуха на частоті 8000 Гц коефіцієнт внутрішньокласової кореляції (ICC) склав: у жінок – 0,903 (95 ДІ – 0,804-0,952, $p<0,001$), у чоловіків – 0,941 (95 ДІ – 0,870-0,973, $p<0,001$). Це говорить про високий рівень симетричності порушення функції.

Висновки та перспективи подальших досліджень

При аналізі залежності частоти порушення функції ЗВК у діапазоні високих частот (5714-8000 Гц) від статі виявилось, що у жінок з групи

хворих на АІТ склала 54,5% праворуч і 51,5% ліворуч, у чоловіків з АІТ – 23,1% праворуч і 19,2% ліворуч, що є статистично достовірним результатом. При аналізі порушень функції ЗВК в контрольній групі частота правобічного і лівобічного порушення у жінок – 16,7%, у чоловіків по 9,1% праворуч і ліворуч, статистична достовірність не виявлена.

Спираючись на результати нашого дослідження, можна сказати, що відсоток поширеності порушення функції ЗВК вище у жінок ніж у чоловіків. Хворим на АІТ у фазі еутиреозу, незважаючи на відсутність суб'єктивних відчуттів, необхідно проводити реєстрацію ОАЕ для своєчасної виявлення прихованої проблеми, яка згодом може суттєво вплинути на якість життя.

Література

1. Lazúrová I. Autoimmune thyroid diseases and nonorgan specific autoimmunity / I. Lazúrová, K. Benhatchi // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2012. – Vol. 122, Suppl. 1. – P. 55-59.
2. Fattori B. Possible association between thyroid autoimmunity and Meniere's disease / B. Fattori, A. Nacci, A. Dardano [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – Vol. 152. – P. 28–32.
3. Петунина Н.А. Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечению / Н.А. Петунина, Г.А. Герасимов // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 4. – С. 30-33.
4. Langer P. The Thyroid Gland / P. Langer // Clinical and Experimental. – 1996. – Vol. 1. – P. 7–17.
5. Балаболкін М. І. Ендокринологія / М. І. Балаболкін. – Москва, 1998. – 416 с.
6. Legrand Uziel C. Corrective effects of thyroxine on cochlear abnormalities induced by congenital hypothyroidism in the rat I. Morphological study / Uziel C. Legrand, A. Rabie // Brain Res. – 1985. – Vol. 351. – P. 111–122.
7. Santos K.T. Audiologic evaluation in patients with acquired hypothyroidism / K.T. Santos, N.H. Dias, G.M. Mazeto [et al.] // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 76. – P. 478–484.
8. Di Lorenzo L. Auditory brainstem responses in thyroid diseases before and after therapy / L. Di Lorenzo, L. Foggia, N. Panza [et al.] // Horm. Res. – 1995. – Vol. 43. – P. 200–205.
9. Berker D. Evaluation of hearing loss in patients with Graves' disease / D. Berker, H. Karabulut, S. Isik [et al.] // Endocrine. – 2012. – Vol. 41. – P. 116–121.
10. Arduc A. Evaluation of hearing functions in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis / A. Arduc, S. Isik, S. Allusoglu [et al.] // Endocrine journal (Houndmills, Basingstoke, England). – 2015. – Vol. 50(3). – Режим доступу <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0029/ea0029p1717.htm>

Реферат

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ВНУТРЕННЕГО УША ВО ВРЕМЯ ВОСПРИЯТИЯ ЗВУКОВ В ДИАПАЗОНЕ ВЫСОКИХ ЧАСТОТ У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ В СТАДИИ ЭУТИРЕОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА БОЛЬНОГО

Науменко А.Н., Деева Ю.В., Тарасенко Н.В., Кобыляк Н.Н.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, тиреопероксидаза, тиреоглобулин, отоакустическая эмиссия, статистическая обработка данных.

В работе проведен анализ распространенности нарушения функции внутреннего уха у больных с аутоиммунным тиреоидитом в фазе эутиреоза, то есть с нормальной функциональной активностью щитовидной железы, в зависимости от пола. Исследуемым лицам проводилось определение титров антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, определялись показатели тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина. После подтверждения аутоиммунного тиреоидита в фазе эутиреоза была проведена регистрация отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения в основной и контрольной группах. Полученные результаты мы подвергли статистической обработке для выявления взаимосвязи между половой принадлежностью и частотой распространенности нарушения функции волосковых клеток внутреннего уха. В результате было выявлено что процент распространенности нарушения функции волосковых клеток выше у женщин, чем у мужчин, больных аутоиммунным тиреоидитом в фазе эутиреоза.

Summary

PREVALENCE OF IMPAIRMENT OF INNER EAR FUNCTIONS WHILE PERCEIVING SOUNDS OF HIGH FREQUENCIES RANGE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN STAGE OF EUTHYREOSIS DEPENDING ON SEX

Naumenko A.N., Deeva Yu.V., Tarasenko N.V., Kobyljak N.N.

Key words: autoimmune thyroiditis, thyroid peroxidase, thyroglobulin, otoacoustic emission, statistical data processing.

In the work, we analyzed the prevalence of the internal ear function disorder in patients with autoimmune thyroiditis in the phase of euthyroidism, i.e. with normal functional activity of the thyroid gland, depending on sex. The patients were tested for antibodies to thyreperoxidase and thyroglobulin, and the concentration of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine and thyroxin were assessed as well. After the confirmation of autoimmune thyroiditis in the phase of euthyroidism, otoacoustic emission was recorded at the frequency of the distortion products in the test and control groups. The obtained results were statistically processed to reveal the correlation between sex and the frequency of dysfunction of the hair cells in the inner ear. As a result, it was found that the percentage of prevalence of hair cell dysfunction is higher in women than in men with autoimmune thyroiditis in the phase of euthyroidism.

УДК 616.12-009.72 – 055.2 – 071

Овчаренко Л.К., Циганенко І.В.

ВПЛИВ ЕСТРОГЕНІВ НА КЛІНІКУ МІКРОВАСКУЛЯРНОЇ СТЕНОКАРДІЇ У ЖІНОК

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Мета дослідження – вивчити вплив рівня естрогенів в організмі жінок на розвиток серцево-судинних захворювань, зокрема мікрovasкулярної стенокардії. Проаналізовані дані свідчать про те, що дефіцит естрогенів у постменопаузальному періоді призводить до дисліпідемії та мікроциркуляторних порушень, в результаті чого розвивається ендотеліальна дисфункція судин та підвищуються рівні атерогенних ліпопротеїдів, що в свою чергу значно підвищує ризик виникнення ішемічної хвороби серця та, в подальшому, розвиток несприятливих серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда, інсульт, серцево-судинна смерть. В результаті вивчення даних зроблено висновок, що підтримання нормального гормонального статусу у жінок та замісна естрогенотерапія в постменопаузальному періоді дозволять знизити захворюваність на ішемічну хворобу серця серед жінок.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, мікрovasкулярна стенокардія, ендотеліальна дисфункція, естрогени, фактори ризику.

Дана робота є фрагментом НДР «Роль запалення в патогенезі коронарних і некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії», № державної реєстрації 0107U004808.

Вступ

У вересні 2013 року було представлено нові рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування ішемічної хвороби серця. Особливу увагу привертає до себе розвиток стенокардії при інтактних коронарних артеріях (КА), або мікрovasкулярна стенокардія. Спектр клініко-морфологічних кореляцій між симптомами та характером змін коронарних судин варіює від типових проявів стенокардії, обумовлених стенозуючим ураженням КА та транзиторною ішемією міокарду, до нетипового для стенокардії больового синдрому при незмінених КА. У значної частини пацієнтів (50% жінок та 20% чоловіків) при наявності стенокардії коронарографія не виявляє атеросклеротичних змін в коронарних судинах, що вказує на порушення функції (коронарного резерву) мікросудин. Дані дослідження Women's Ischemia Syndrome Evaluation, організованого Національним інститутом серця, легень та крові, продемонстрували 2,5% ризик розвитку серцево-судинних подій, включаючи інфаркт міокарда, інсульт та серцеву недостатність.

Варто зазначити, що на основі численних лі-

тературних джерел, хворі на мікрovasкулярну стенокардію – особи у віці 35-40 років, частіше жінки, які як правило, не мають факторів ризику атеросклерозу та, відповідно, ішемічної хвороби серця. В популяції таких пацієнтів більшість (близько 70%) – це жінки в постменопаузальному періоді, у зв'язку з чим обговорюється патогенетична роль дефіциту естрогенів у розвитку мікрovasкулярної стенокардії. Дефіцит естрогенів являється патогномонічним фактором, що діє на судини через ендотелій-залежний та ендотелій-незалежний механізми.

Мета роботи

Дослідити роль естрогенів у виникненні ішемічної хвороби серця у жінок. Вивчити вплив дефіциту естрогенів на ліпідний обмін та серцево-судинну систему жінок в постменопаузальному періоді, яким чином порушення гормонального статусу жінок впливає на ризик розвитку атеросклерозу та мікрovasкулярної стенокардії у них в подальшому.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом дослідження були 30 хворих жіночої статі у віці від 35 до 50 років зі скаргами на на-

пади загрузинного болю і яким було проведено коронарографію, під час якої в 5 з обстежених хворих було виявлено відсутність атеросклеротичних змін коронарних артерій при наявності клінічних проявів стенокардії. Обстеження та лікування хворих проводилося згідно стандартів України.

Результати дослідження та їх обговорення

У більшості хворих з типовим ангінозним болем у грудній клітці під час фізичного навантаження та позитивним стрес-тестом виявляють обструктивну коронарну хворобу серця, проте, у 10-15% таких хворих при проведенні коронарографії не виявляють атеросклеротичних змін у коронарних артеріях. Таким пацієнтам встановлюється діагноз мікровазальна стенокардія (МВС), також відома як коронарний синдром Х (КСХ). КСХ має три характерні ознаки: 1) типова стенокардія, обумовлена навантаженням; 2) наявність ознак ішемії по даним ЕКГ, холтерівського моніторингу ЕКГ, стрес-тестів за відсутності інших захворювань серцево-судинної системи; 3) незмінні або мало змінні КА (стенози менше 50%).

Складність діагностики МВС полягає у тому, що у більшості пацієнтів при наявності стенокардії, на коронарографії не виявляють атеросклеротичних змін КА, що говорить про ураження мікросудинного русла. Для хворих на МВС характерна низька відтворюваність змін на ЕКГ при проведенні навантажувальних тестів і практично відсутня можливість виявлення зони гіпокінезу за даними стрес – ЕхоКГ, що обумовлено розвитком субендокардіальної ішемії внаслідок спазму інтраміокардіальних судин, на відміну від хворих з обструктивним атеросклерозом епікардіальних судин, відповідною трансмуральною ішемією та систолічною дисфункцією міокарда.

Клінічна картина та наслідки мікровазальної стенокардії подібні до змін, що спостерігаються при атеросклеротичному ураженні КА, тому даний симптомокомплекс в наш час розглядається як одна з форм ІХС. Не виключено, що ураження дистального відділу коронарного русла наявне і при інших формах ІХС, особливо у хворих з метаболічним синдромом (поєднання інсулінорезистентності, ожиріння, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету). Проте, в більшості випадків наявний атипичний больовий синдром, не характерний для типових нападів стабільної стенокардії. Біль, частіше за все, провокується емоційним напруженням, в той час як толерантність до фізичних навантажень збережена. Нерідко біль розвивається в спокої і продовжується протягом 20-30 хвилин. Нітрогліцерин не завжди повністю знімає напад мікровазальної стенокардії. Часто больовий синдром поєднується з ознаками тривожного стану, емоційної лабільності, дратівливості.

Діагноз МВС встановлюється при наявності нападів стенокардії, доведеної ішемії міокарда

за відсутності значних стенозів КА (стенози менше 50% або інтактні КА), відсутності ознак вазоспазму (як це має місце при варіантній стенокардії Принцметала). Документується наявність ішемії зазвичай навантажувальними тестами такими як, велергометрія (ВЕМ), тредміл-тест, доболий холтерівський моніторинг ЕКГ.

Основною причиною МВС є дисфункція коронарних мікросудин, що визначається як аномальна відповідь мікроциркуляторного русла на вазоконстрикторні та вазодилатуючі стимули.

Основними причинами порушення мікросудинної функції є дисфункція ендотелію (ДЕ) (ендотелій-залежна артеріальна вазодилатація зі зниженням вироблення окису азоту), структурні зміни на рівні мікроциркуляції (порушення мікросудинної вазодилатації (ендотелій-незалежної)), підвищена чутливість до симпатичної стимуляції та коронарна вазоконстрикція, обумовлена фізичним навантаженням, зміни метаболізму (гіперкаліємія, гіперінсулінемія, «окисний стрес» та ін.).

Доведено також, що у таких хворих часто присутня підвищена чутливість до больових стимулів (зниження больового порогу на рівні таламусу) від різних органів, включаючи серце, підвищена жорсткість артерій, порушення реологічних властивостей крові та ін.

Відомі фактори ризику атеросклерозу, такі як дисліпідемія, тютюнопаління, ожиріння, порушення вуглеводного обміну також можуть впливати на становлення ендотеліальної дисфункції КА з подальшим розвитком МВС. Дефіцит естрогенів може сприяти розвитку МВС за рахунок дисфункції ендотелію у жінок в постменопаузальному періоді.

Естрогени – загальна назва підкласу жіночих стероїдних статевих гормонів, що виробляються, переважно, фолікулярним апаратом яєчників у жінок. В організмі синтезуються три фракції естрогенів (естрон, естрадіол та естріол).

Окрім своїх основних функцій статевих гормонів, естрогени також впливають на серцево-судинну систему та ліпідний обмін (підвищують концентрацію в крові ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і знижують вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тобто запобігають розвитку атеросклеротичних змін в судинній стінці). Таким чином, на захворюваність та смертність в популяції впливає вік настання менопаузи, що призводить до появи ранніх (вазомоторні порушення, дисліпідемія) та пізніх (атеросклероз, серцево-судинні захворювання) наслідків.

Встановлено, що у жінок атеросклероз розвивається пізніше, у зв'язку з чим ішемічна хвороба серця проявляється на 10 років пізніше ніж у чоловіків. У жінок, в порівнянні з чоловіками, більш сприятливий ліпідний профіль, зокрема більш високий рівень ЛПВЩ, що в значній мірі залежить від гормонального статусу жінки. З початком менопаузи у жінок порушується не лише гормональний статус, але й відбуваються не-

сприятливій зміні в ліпідному обміні. Після настання менопаузи у жінок відмічається значне підвищення таких атерогенних ліпідних факторів, як ХС ЛПНП та ЛП(а). Дефіцит естрогенів також супроводжується підсиленням вазоспастичних реакцій та агрегації тромбоцитів. Роль ендокринних факторів підтверджується тим, що з настанням менопаузи розвиток атеросклерозу у жінок часто прогресує. Згідно даних Фремінгемського дослідження, захворюваність і частота випадків ІХС у жінок у віці старше 55 років не відрізняється від аналогічного показника серед чоловіків. По даним ряду авторів, настання природної менопаузи у віці до 40 років поєднується з підвищенням ризику інфаркту міокарда в 1,5-2 рази в порівнянні з жінками з нормальною менструальною функцією в такому ж віці.

У жінок, яким по різноманітним причинам була проведена овариєктомія у віці до 30 років, перебіг атеросклеротичного процесу, як правило, пришвидшується і клінічні прояви ІХС наступають раніше. У таких жінок характер ліпідного обміну, ступінь і швидкість розвитку атеросклерозу стають приблизно такими ж, як у жінок в період менопаузи та чоловіків.

На основі аналізу епідеміологічних досліджень припускається, що ризик ІХС у жінок в постменопаузі може бути знижений на 35-50% при застосуванні замісної терапії естрогенами.

Висновки

Беручи до уваги біологічні ефекти естрогенів, їх здатність позитивно впливати на стан серцево-судинної системи та ліпідний обмін, доцільно зауважити, що порушення гормонального статусу жінок значно підвищує ризик розвитку у останніх таких захворювань, як атеросклероз та ішемічна хвороба серця, зокрема мікровазкулярної стенокардії. Зниження рівня естрогенів у жінок в постменопаузальному періоді призводить до підвищення рівня атерогенних ліпопротеїнів в крові, погіршує реологічні властивості крові та

призводить до розвитку мікроциркуляторної дисфункції, що проявляється аномальною відповіддю мікросудин коронарного русла до вазоконстрикторних та вазодилатаційних стимулів, що в комплексі призводить до розвитку мікровазкулярної стенокардії.

Таким чином, зниження рівня естрогенів у жінок в постменопаузальному періоді є важливим фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця і, як наслідок, подальшого виникнення несприятливих серцево-судинних подій (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність).

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані свідчать про важливу роль естрогенів в організмі жінок, як фактора, що попереджує розвиток дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції і, в результаті, запобігає виникненню мікровазкулярної стенокардії. Таким чином, підтримання стабільного гормонального статусу жінок і замісна терапія естрогенами в постменопаузальний період, в значній мірі, допоможуть запобігти розвитку мікровазкулярної дисфункції та знизити захворюваність на хвороби серцево-судинної системи серед жінок.

Література

1. Болезни сердца и сосудов (The ESC textbook of cardiovascular medicine): руководство / Под ред. А. Джона Кемма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серриуса, пер. с англ. под. ред. В.А. Алмазова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1446 с.
2. Липовецкий Б.М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б.М. Липовецкий. - СПб.: Эко-Вектор, 2012. - 130 с.
3. Погосова Г.В. Ишемическая болезнь сердца, руководство / Г.В. Погосова; под ред. Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. - 112 с.
4. Горбачев В.В. Ишемическая болезнь сердца: учеб. пособие / В.В. Горбачев. - Минск: Выш. шк., 2008. - 479 с.
5. Оганов Р.Г. Национальные методические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов: руководство / Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов. - М.: МедиаЭкспо, 2009. - 392 с.
6. Соболева Г.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологии по стабильной ИБС 2013 г.: микроваскулярная стенокардия / Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов // РМЖ. - 2013. - № 27. - С. 1294.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ НА КЛИНИКУ МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ СТЕНОКАРДИИ У ЖЕНЩИН

Овчаренко Л.К., Цыганенко И.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, микроваскулярная стенокардия, эндотелиальная дисфункция, эстрогены, факторы риска.

Цель исследования – изучить влияние уровня эстрогенов в организме женщин на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе микроваскулярной стенокардии. Проанализированные данные свидетельствуют о том, что дефицит эстрогенов в постменопаузальном периоде приводит к дислипидемии и микроциркуляторным нарушениям, в результате чего развивается эндотелиальная дисфункция сосудов и повышается уровень атерогенных липопротеинов, что в свою очередь значительно повышает риск возникновения ишемической болезни сердца и, в дальнейшем, развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть. На основании анализа полученных данных сделан вывод, что поддержание нормального гормонального статуса у женщин и заместительная эстрогенотерапия в постменопаузальном периоде позволяют снизить заболеваемость ишемической болезнью сердца среди женщин.

Summary

EFFECT OF ESTROGENS UPON CLINICAL PICTURE OF MICROVASCULAR ANGINA PECTORIS IN WOMEN

Ovcharenko L.K., Tsyganenko I.V.

Key words: coronary heart disease, microvascular angina, endothelial dysfunction, estrogens, factors of risk.

In September 2013 the new recommendations of European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of ischemic heart disease were introduced to medical community. Special attention was paid to the development of angina pectoris in intact coronary arteries or cardiac syndrome X. The spectrum of clinical and morphological correlation between the symptoms and type of changes in coronary vessels ranges from typical manifestations of angina caused by stenotic damages of CV and transient ischemic heart disease to atypical pain syndrome of angina. The coronary angiography shows no atherosclerotic changes in the coronary vessels of the significant part of patients with angina (50% of women and 20% of men) indicating dysfunction of microvessels (coronary reserve). Studies of Women's Ischemia Syndrome Evaluation organized by The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health showed 2.5% risk of cardiovascular events, including myocardial infarction, stroke and heart failure.

The objective of this study was to explore the role of estrogen level in the development of ischemic heart disease among women; to examine what influence estrogen loss provides on lipid metabolism and cardiovascular system of women during post-climacteric period; to analyze the correlation between women's hormonal status and the risk of atherosclerosis and cardiac syndrome X (microvascular angina). Materials and methods. The study involved 30 female patients aged from 35 to 50 with complaints of retrosternal chest pain attacks. They underwent coronary angiography that found out 5 of the examined patients had no atherosclerotic changes in the coronary arteries despite of the presence of angina-related clinical manifestations.

Results. In addition to the main functions of sex hormones, estrogens also affect the cardiovascular system and lipid metabolism, namely increase the level of high-density lipoproteins (HDL) in the blood and lower the content of low-density lipoprotein (LDL). They also prevent the development of atherosclerotic changes in the vascular wall. Thus, the age of menopause affects morbidity and mortality, leading to early (vasomotor disorders, dyslipidemia) and remote (atherosclerosis, cardiovascular disease) effects.

It has been determined that atherosclerosis develops later in women than in men as ischemic heart disease in men manifests itself 10 years earlier than in women. Women in comparison with men have more favourable lipid profile, particularly higher level of HDL that largely depends on the hormonal status of woman. With the onset of menopause, not only the hormonal status of a woman is disrupted but unfavourable changes also occur in the lipid metabolism. A significant increase in atherogenic lipids such as LDL and LP (a) is noted after the onset of menopause in women. Deficiency of estrogens is accompanied by increased vasospastic responses and platelet aggregation. According to some authors, the onset of natural menopause at the age of 40 is usually combined with an increased risk of myocardial infarction by 1.5-2 times compared to women with normal menstrual function at the same age. Data received indicate the important role of estrogen in the women's health as a factor that prevents the development of dyslipidemia, endothelial dysfunction and as a result prevents the development of cardiac syndrome X. Thereby maintenance of the stable hormonal status of women and estrogen replacement therapy during the post-climacteric period will significantly help prevent the development of microvascular dysfunction and reduce the incidence of cardiovascular disease among women.

УДК [616.134.9/93-005:616.711]-07

Некрасова Н.О.

ОЦІНКА СПОНДИЛОГЕННОГО ЧИННИКА У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ З ПОРУШЕННЯМИ КРОВООБІГУ В ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЯРНОМУ БАСЕЙНІ

Харківський національний медичний університет

Представлені результати вивчення спонділогенних порушень у хворих молодого віку із спонділогенною вертебро-базиллярною недостатністю (ВБН). За результатами обстеження 240 пацієнтів молодого віку з проявами ВБН було сформовано три групи пацієнтів. ВБН-I склали 104 хворих з I (ангіодистонічною) стадією ВБН, ВБН-II склали 76 хворих з II (ангіодистонічно-ішемічною) стадією, ВБН-III склали 60 хворих з III (ішемічною) стадією ВБН. Пацієнтам проводилася функціональна рентгенографія шийного відділу хребта зі згинанням і розгинанням, МРТ шийного відділу хребта, ультразвукове доплерографічне дослідження судин шиї (УЗДГ) і магістральних артерій голови (МАГ) із застосуванням функціональних навантажень із ротацією голови, дуплексне сканування судин шиї на апараті. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб порівняних за статтю та віком. Отже, на основі вивчених результатів ми дійшли висновків, що представленість найбільш значимих вертеброгенних порушень припадала на рівень C_4-C_5 , C_5-C_6 . Хворі молодого віку зі спонділогенною ВБН страждають від: нестабільності на рівні ХРС C_4-C_5 , C_5-C_6 , спонділолістезу, унко-вертебрального артрозу, протрузій або гриж міжхребцевих дисків. З прогресуванням ВБН відмічається достовірно частіша зустрічаємість одночасного ураження краніовертебрального переходу та рівней C_4-C_5 , C_5-C_6 .

Ключові слова: вертебро-базиллярна недостатність, спонділогенні порушення.

Дана робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри неврології №2 ХНМУ «Клініко-патогенетичні аспекти формування дисметаболических та демієлінізуючих захворювань нервової системи», № держ. реєстрації 0115U000988.

Вступ

Функціональна важливість забезпечування вертебро-базиллярною системою зон і особливості її будови призводять до того, що розлади циркуляції в ній складають близько 70% всіх минутих порушень церебрального кровообігу [3,7].

Патогенетично вертебро-базиллярна недостатність (ВБН) - це невідповідність між енергетичною потребою речовини мозку (недостатність кисню і глюкози унаслідок гіпоциркуляції) і можливістю вертебрально-базиллярної системи забезпечити цю потребу. Причин, що призводять до виникнення невідповідності потреб мозку можливостями вертебрально-базиллярної системи може бути багато. Так, при оцінці взаємозв'язку патології шийного відділу хребта і порушень кровоплину у вертебрально-базиллярній системі багатьма авторами [1,2,3,4,5,7,9] підкреслюється висока вірогідність розвитку ішемічних процесів в басейні хребцевих артерій, унаслідок безпосередньої анатомічної близькості судинно-нервових і кістково-суглобових утворень.

Анатомічно, шийний відділ, є найрухливішою частиною хребта і функціонально підрозділяється на два відділи. Верхньо-шийний складається з атланта і аксиса (перших двох хребців) і характеризується трьома осями рухливості. Нижньо-шийний відділ, починаючись від нижньої поверхні другого шийного хребця, закінчується верхньою поверхнею першого грудного хребця і характеризується двома типами рухливості: згинання-розгинання і змішані рухи бічного нахилу з ротацією. До задньої частини бічної поверхні тіла прикріплюються ніжки хребців, від яких починаються задня дуга і передній корінець поперечного відростка. Поперечні відростки шийного хребця орієнтовані вперед-назовні і утворюють

жолоб в передньо-задньому напрямі, формуючи кут 60 градусів із сагітальною площиною. Вони нахилені трохи вниз під кутом 15 градусів до вертикалі. Задньо-медіальний кінець жолоба починається з міжхребцевого отвору, а його передньо-латеральний кінець роздвоєний у вигляді двох горбиків - переднього і заднього - до яких прикріплюються сходові м'язи. У дні жолоба розташований поперечний отвір, через який проходить хребцева артерія (ХА). Гачки безпосередньо прилягають до внутрішнього краю ХА; бічні розростання в них приводять до травматизації артерії або ж до подразнення періартеріальних симпатичних сплетінь. Дана особливість створює анатомічні передумови для перехрещення під прямим кутом шийного нерва і ХА [2,9].

Особливості ходу ХА в міжм'язових просторах і в каналі поперечних відростків визначають варіанти можливих екстравазальних впливів на неї. Враховуючи, що анатомо-функціональною одиницею хребта є хребцево-руховий сегмент (ХРС), що включає два суміжні хребці, сполучає їх міжхребцевий диск, міжхребцеві суглоби, зв'язки, м'язи та забезпечуючі їх нервові структури, рухи хребта здійснюються в цих функціонально-структурних елементах. Ураження ХРС формує реактивні синдроми за участю навколохребцевих м'язів і м'язів кінцівок, якщо поблизу м'язів, в яких виник стійкий спазм, проходять судини і нерви, то вони можуть здавлюватися, такий загальний механізм виникнення м'язово-компресійних нейроваскулярних синдромів [11,15]; другий рефлекторний механізм, що виникає на спінальному рівні: рефлекторних дій на периферійні судини, здійснюється, коли патологічна імпульсація з дегенеративно зміненого ХРС через спінальні структури досягає інших ефекторів вазомотор-

них волокон. Отже, вплив м'язів на ХА пов'язаний з їх сегментарною тонічною напругою і приводить до виникнення міофасціальних синдромів [6,13,15].

Найбільш важливими з точки зору вертеброгенного впливу на судинно-нервовий пучок, представляються наступні форми дегенеративно-дистрофічних уражень ХРС: унковертебральний спонділоартроз, деформуючий спонділез, фіксуєчий лігаментоз (хвороба Форестье), псевдоспонділолітез, грижа диска (задній хрящевий вузол), грижі Шморля, спонділоартроз, ротаційний підвивих по Ковачу [1,3,5,10,11].

Артроз унковертебральних суглобів може проводити до прямої компресії із зміною ходу всього внутрішньокісткового сегменту ХА. При ультразвуковому ангиоскануванні артерія набуває «звивистого» вигляду з обгинанням деформованих суглобів. Надлишкова рухливість рухових сегментів шийного відділу хребта при нестабільності створює умови для механічної дії на ХА: компресії артерії або роздратування періартеріального симпатичного сплетіння [10,14].

Серед причин ВБН окрім "механічних" чинників певну роль грають рефлекторні нейрогенні ангиоспастичні механізми, що реалізуються через систему вегетативних нервових утворень ХА, що є реле, пов'язаним з вегетативними і соматичними нервами. Верхній шийний симпатичний вузол лежить на рівні 2-4 шийних хребців, від нього відходять гілки до крупних судин шиї, утворюючи периваскулярні сплетіння довкола них. Середній шийний симпатичний вузол лежить на рівні поперечного відростка 6 шийного хребця, від нього починаються гілки до 5 і 6 шийних спинномозкових нервів, підключична петля і середній серцевий симпатичний нерв. Нижній шийний симпатичний вузол (зірчастий вузол) лежить між поперечним відростком 7 шийного хребця і шийкою 1 ребра. До серця від нього йде нижній сердечний нерв. Спонділогенна ірритация зірчастого вузла, від якого відходять хребцевий нерв і симпатичне сплетіння ХА призводить до формування дистонічного синдрому ХА і подальшого розвитку ВБН. Одночасно, висхідний потік больових імпульсів змінює функціональний стан головного мозку, сприяє емоційній дезадаптації і надсегментарній вегетативній дисрегуляції, що посилюється наявністю спонділогенної ВБН і проявляється психовегетативним синдромом і вісцелярними порушеннями. У свою чергу, вісцелярні порушення несприятливо діють на функціональний стан хребетно-рухових сегментів, підсилюючи ірритативні дії на вегетативні структури [7,8,9,12].

Отже, вагоме значення біомеханічних порушень на різних рівнях шийного відділу хребта

визиває особливу зацікавленість, бо вони є облігатними факторами розвитку початкових ознак ВБН, що і стало передумовами для даної роботи.

Мета дослідження

Вивчення етіологічного чиннику порушень кровообігу в вертебрально-базиллярному басейні у пацієнтів молодого віку.

Матеріали і методи дослідження

Нами було обстежено 240 пацієнтів молодого віку з проявами спонділогенної ВБН (ВБН) на тлі рефлекторних, судинних та нейродистрофічних синдромів шийного відділу хребта. З урахуванням загальноприйнятої клінічної схеми [13]: були сформовано 3 групи хворих. Першу групу склали хворі з I (ангіодистонічною) стадією ВБН - 104 хворих, другу групу склали хворі з II (ангіодистонічно-ішемічною) стадією - 76 хворої, третю групу склали хворі з III (ішемічною) стадією ВБН - 60 хворих. Пацієнти з IV стадією (стадія залишкових явищ) у дане дослідження включені не були. З метою максимального виключення впливу невертеброгенних факторів, таких як атеросклероз, гіпертонічна хвороба, вікові зміни серцево-судинної системи, для дослідження були відібрані хворі від 18 до 44 років (середній вік $28,5 \pm 3,8$ рік). Пацієнтам проводилася функціональна рентгенографія шийного відділу хребта зі згинанням і розгинанням, МРТ шийного відділу хребта, ультразвукове доплерографічне дослідження судин шиї (УЗДГ) і магістральних артерій голови (МАГ) із застосуванням функціональних навантажень із ротацією голови, дуплексне сканування судин шиї. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб, порівняних за статтю та віком. Статистична обробка отриманих результатів проводилася на основі пакета програм Statistica 6.0. Відмінності вважали достовірними при ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Суб'єктивні вертеброгенні прояви відображені на рис. 1, з якого видно, що найчастіше хворих турбували болі в шийному відділі хребта (ШВХ), при чому гострий характер болю частіше спостерігався у хворих з ВБН-I, а хронічний характер болю ШВХ частіше реєструвався із прогресуванням ВБН, а саме - лише у ($13,4 \pm 3,3$)% хворих 1 групи, ($48,6 \pm 5,7$)% 2 групи і ($51,6 \pm 6,4$)% 3 групи. Так само, з прогресуванням ВБН, частіше хворі скаржилися на болі в інших відділах хребта. Відчуття хрусту в ШВХ під час рухів частіше відмічали пацієнти при ВБН-II ($60,5 \pm 5,6$)% та ВБН-III ($53,3 \pm 6,4$)% відносно групи з ВБН-I ($41,3 \pm 4,8$)%.

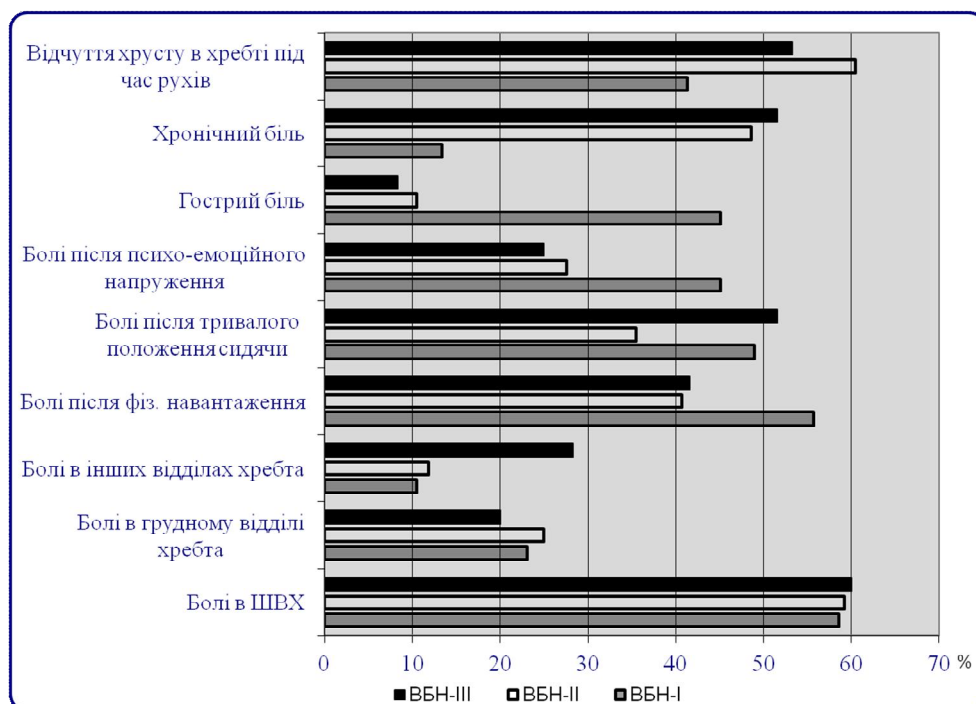


Рис. 1. Вертеброгенні клінічні прояви у осіб молодого віку на різних стадіях спонділогенної вертебро-базиліної недостатності.

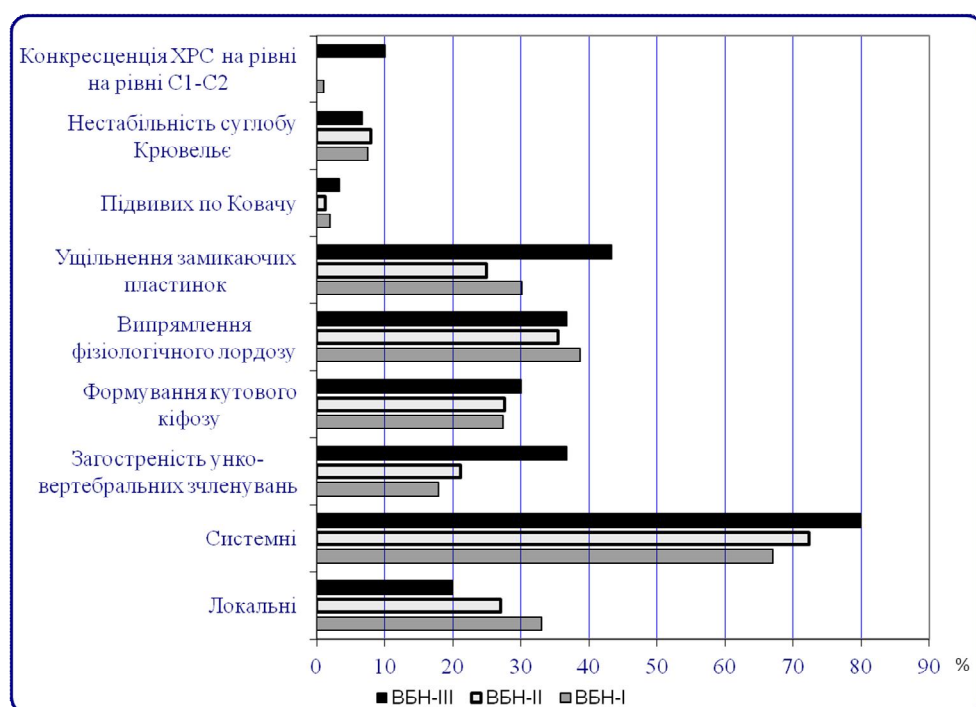


Рис. 2. Вертеброгенні порушення шийного відділу хребта у осіб молодого віку на різних стадіях спонділогенної ВБН за даними променевих методів дослідження.

Оцінка об'єктивних вертеброгенних порушень, виявила наступні зміни (рис. 2): локальні дегенеративно-дистрофічні зміни реєструвалися достовірно частіше при ВБН-I та ВБН-II, відносно ВБН-III, а саме у (33,0±4,6)%, (27,6±5,1)% та (20,0±5,2)% відповідно. У той час, як системні дегенеративно-дистрофічні порушення достовірно частіше реєструвалися при ВБН-III, складаючи (80,0±5,2)%, тоді як при ВБН-I (67,0±4,6)%

та ВБН-II – (72,4±5,1)%. У загальній групі хворих загостреність унковертебральних зчленувань відмічалась у (23,7±2,7)%, при тому, що при ВБН-III у (36,7±6,2)%, що було достовірно частіше ніж при ВБН-I та ВБН-II (17,9±3,7)% та (21,1±4,7)%, відповідно). Формування кутового кіфозу реєструвалося без достовірних розбіжностей в усіх трьох групах хворих, складаючи: (27,4±4,3)%, (27,6±5,1)% та (30,0±5,9)% відпові-

дно. Так само з однаковою частотою реєструвалося випрямлення фізіологічного лордозу, реєструючись у $(38,7 \pm 4,7)\%$ при ВБН-I, у $(35,5 \pm 5,5)\%$ при ВБН-II та у $(36,7 \pm 6,2)\%$ при ВБН-III. Ущільнення замикаючих пластинок частіше відмічалось у хворих з ВБН-III $(43,3 \pm 6,4)\%$, відносно ВБН-I і ВБН-II.

Підвищих по Ковачу загальному реєструвався у $(2,1 \pm 0,9)\%$ випадків, без достовірних розбіжностей у вивчаємих групах. Нестабільність суглобу Крюгельє було зареєстровано в усіх групах пацієнтів з наступною частотою, а саме: при ВБН-I у $(2,9 \pm 1,6)\%$, та ВБН-II у $(7,3 \pm 3,1)\%$ та при ВБН-III у $(3,3 \pm 2,3)\%$, отже при та ВБН-II ця ознака зустрічалась достовірно частіше, ніж при ВБН-I. Конкресценцію ХРС на рівні C_1-C_2 загальному було відмічено лише у $(2,9 \pm 1,1)\%$ пацієнтів, найбільшу вагу цієї ознаки було достовірно частіше відмічено при ВБН-III $(10,0 \pm 3,0)\%$. Конкресценція ХРС на рівні інших сегментів реєструвалася лише у $(2,9 \pm 1,1)\%$ від загальної кількості хворих.

Одним з найбільш розповсюджених вертеб-

рогенних порушень у пацієнтів зі спондилогеною ВБН була нестабільність ХРС. Достовірно частіше нестабільність на рівні ХРС C_2-C_3 було зареєстровано при ВБН-III відносно ВБН-II та ВБН-I: у $(31,7 \pm 6,0)\%$, $(14,5 \pm 4,0)\%$ та $(2,9 \pm 1,6)\%$ відповідно, так само при ВБН-II ця вертебрологічна ознака реєструвалася достовірно частіше, ніж при ВБН-I (рис. 3), східна картина спостерігалася відносно нестабільності на рівні ХРС C_6-C_7 . При аналізі зустрічаємості нестабільності на рівні ХРС C_5-C_6 було відмічено, що при ВБН-III, даний вертебрологічний симптом достовірно частіше зустрічається зі збільшенням стадії ВБН, а саме: у $(36,5 \pm 4,7)\%$ хворих на початковій стадії ВБН, у $(35,5 \pm 5,5)\%$ на II стадії та у $(63,3 \pm 6,2)\%$ на III стадії ВБН. Збільшення стадії ВБН впливало на зустрічаємості нестабільності на рівні ХРС C_3-C_4 , при ВБН-III ця ознака реєструвалася достовірно частіше (у $81,7 \pm 5,0\%$), тоді як при ВБН-II та ВБН-I (у $26,3 \pm 5,1\%$ та $22,1 \pm 4,1\%$ випадків відповідно).

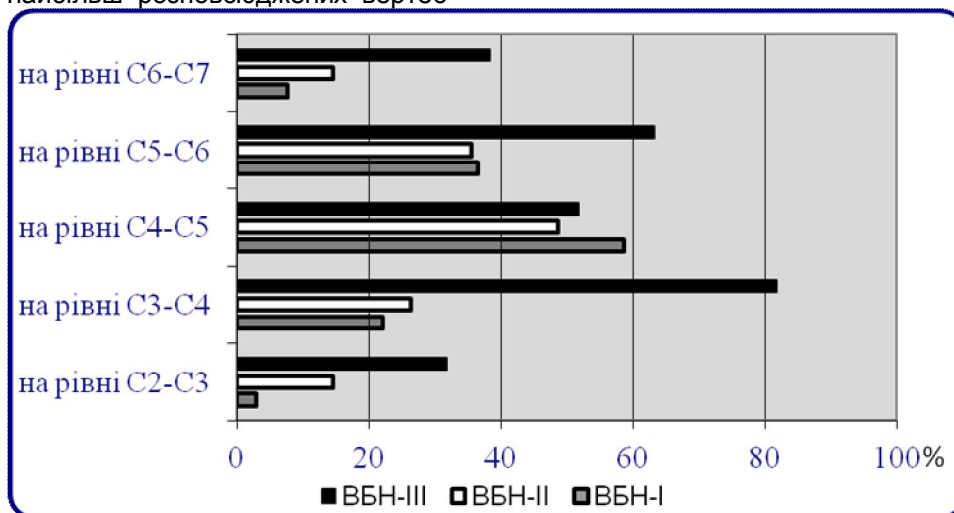


Рис. 3. Представленість нестабільності ШВХ на різних ХРС.

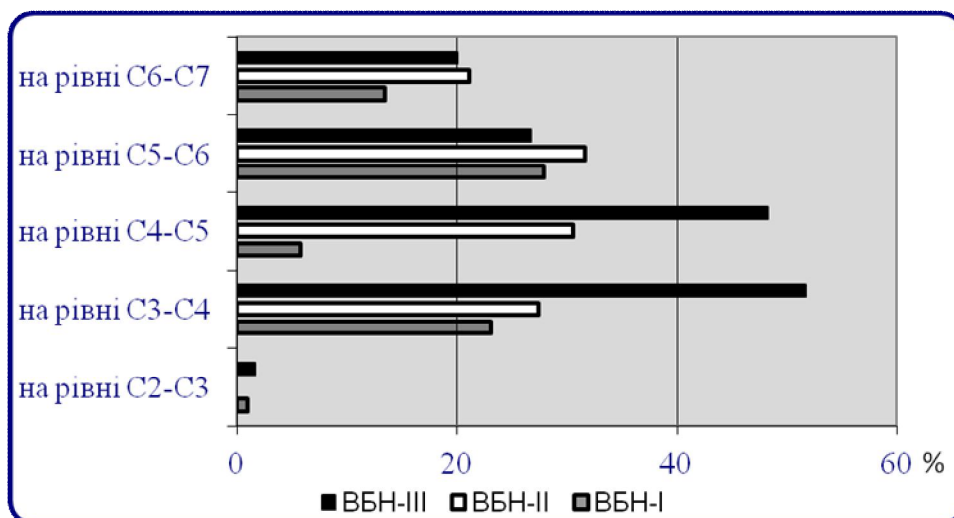


Рис. 4. Представленість спонділолістезу ШВХ у різних ХРС.

Аналіз частоти унко-вертебрального спонділоартрозу не виявив достовірних розбіжностей в залежності від стадії захворювання та рівня ураження ХРС, крім рівня C_6-C_7 , на даному рівні це ураження достовірно частіше спостерігалось у хворих при ВБН-II, відносно ВБН-I ($22,6 \pm 5,3\%$) та ($8,7 \pm 2,8\%$) відповідно).

Спонділолістез реєструвався на всіх рівнях шийного відділу хребта (рис. 4), однак найчастіше дане порушення відмічалось на рівні C_3-C_4 при ВБН-III у ($51,7 \pm 6,5\%$) випадків, тоді як при ВБН-II ($27,4 \pm 5,7\%$) та ВБН-I ($23,1 \pm 4,1\%$). Рівень C_4-C_5 достовірно частіше був уражений у хворих при ВБН-II, відносно ВБН-I ($30,6 \pm 5,9\%$) та ($5,8 \pm 2,3\%$) відповідно), а також при ВБН-III відносно двох попередніх груп, складаючи ($48,3 \pm 6,5\%$). Зустрічаємість спонділолістезу на рівні C_6-C_7 частіше відмічалась у хворих при ВБН-III, складаючи ($20,0 \pm 5,2\%$), тоді як при ВБН-II ($21,1 \pm 4,7\%$) та ВБН-I ($13,5 \pm 3,3\%$).

Аналізуючи вертебрологічні ознаки, які зустрічаються при ВБН у хворих молодого віку, ми зареєстрували, що майже у половини хворих за-

гальної групи відмічалось ураження рівня ХРС C_5-C_6 протрузіями або грижами міжхребцевого диску (рис. 5). Найбільш частіше ми реєстрували ураження даного рівня у хворих при ВБН-III у ($61,7 \pm 6,3\%$), тоді як при ВБН-II та ВБН-I ця ознака спостерігалась у ($40,8 \pm 5,6\%$) та ($49,0 \pm 4,9\%$) хворих. Так само, рівень ХРС C_4-C_5 був достовірно частіше уражений в третій групі хворих. Протрузії та грижі міжхребцевих дисків ХРС рівня C_6-C_7 , зустрічалися в усіх обстежених групах без достовірних розбіжностей, а саме - при ВБН-I - у ($21,2 \pm 4,0\%$) випадків, при ВБН-II - у ($18,4 \pm 4,4\%$) випадків та при ВБН - III у ($28,3 \pm 5,8\%$) випадків. У той же час протрузії диску та міжхребцеві грижі на рівні C_2-C_3 частіше реєструвалися при ВБН-III, ніж при ВБН-I (у $13,3 \pm 4,4\%$ та $3,8 \pm 1,9\%$ відповідно). Рівень ураження C_3-C_4 частіше відмічався у хворих з більш вираженим рівнем прогресування ВБН: у третій групі у ($35,0 \pm 6,2\%$), тоді як у першій групі - у ($18,3 \pm 3,8\%$), а у другій групі - у ($15,8 \pm 4,2\%$) хворих.

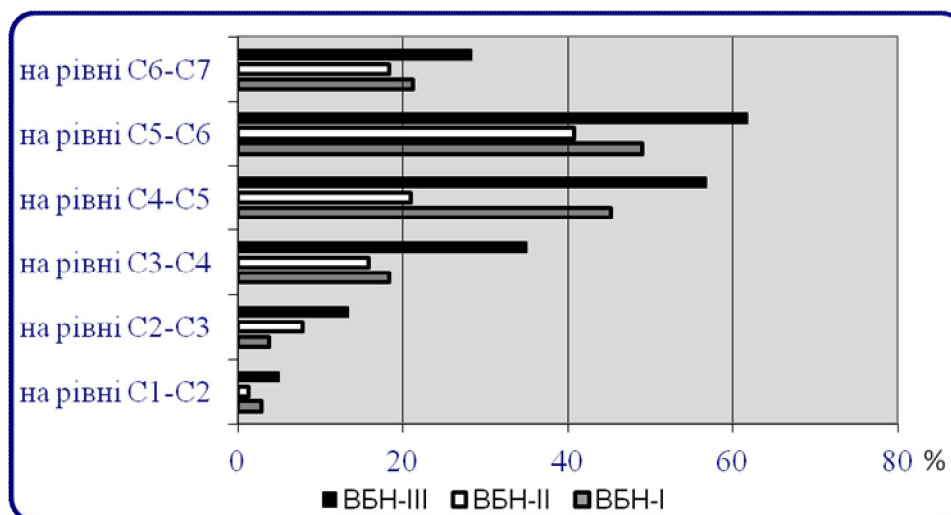


Рис. 5. Рівень представленості протрузій міжхребцевих дисків та гриж ШВХ.

Проведення детального аналізу вивчення краніовертебральних аномалій у хворих в обстежених групах виявив наявність наступних нозологічних форм: аномалія Кіммерлі достовірно частіше була зареєстрована у хворих при ВБН-III, складаючи ($18,3 \pm 5,0\%$), тоді як частота даної патології у хворих з більш легкими стадіями ВБН, складала ($1,9 \pm 1,3\%$) - при ВБН-I та ($2,6 \pm 1,8\%$) - при ВБН-II. Аномалія Арнольда-Кіарі в загальній групі спостерігалась лише у ($3,8 \pm 1,2\%$), однак саме при ВБН-III ця патологія спостерігалась найчастіше - у ($13,3 \pm 4,4\%$) хворих. Також не досить часто серед краніовертебральних аномалій була представлена платібазія, складаючи лише ($3,8 \pm 1,2\%$) випадків в загальній групі, але більшість випадків було відмічено знову у хворих з ВБН-III, у ($10,0 \pm 3,0\%$), що було достовірно частіше, ніж у хворих з ВБН-I ($1,0 \pm 1,0\%$) та у хворих з ВБН-II

($2,6 \pm 1,8\%$). Аномалія Кліппеля-Фейля при ВБН-I не зустрічалась взагалі, а при ВБН-II та ВБН-III реєструвалася без достовірних розбіжностей у ($1,3 \pm 1,3\%$) та ($1,7 \pm 1,7\%$) випадків відповідно.

Висновки

Отже, на основі вивчених результатів ми дійшли висновків, що представленість найбільш значимих вертеброгенних порушень припадала на рівень C_4-C_5 , C_5-C_6 . Хворі молодого віку зі спонділогенною ВБН страждають від нестабільності на рівні ХРС C_4-C_5 , C_5-C_6 , спонділолістезу, унковертебрального артрозу, протрузій або гриж міжхребцевих дисків. З прогресуванням ВБН відмічається достовірно частіша зустрічаємість одночасного ураження краніовертебрального переходу та рівней C_4-C_5 , C_5-C_6 .

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується подальше дослідження пацієнтів молодого віку зі спонділогенними порушеннями кровообігу в вертебро-базиллярному басейні в залежності від стадії СВБН. Отримані результати можуть бути використані при патогенетичній корекції виявлених порушень.

Література

1. Бахтадзе М.А. Роль аномалии Киммерли в развитии компрессионных синдромов позвоночной артерии : дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / Бахтадзе М.А. – Москва, 2002. – 200 с.
2. Верещагин Н.Н. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения. – М. : Медицина, 1980. – 312 с. – С. 214 – 242.
3. Зозуля І.С. Транзиторні ішемічні атаки у вертебро-базиллярній системі, зумовлені патологією шийного відділу хребта / І.С. Зозуля, В.Г. Несукай // Ліки України. – 2013. – № 3. – С. 4-9.
4. Калашников В.И. Особенности мозговой гемодинамики при синдроме позвоночной артерии у подростков / В.И. Калашников // Клиническая физиология кровообращения. – 2009. – № 3. – С. 59-62.
5. Кандыба Д. В. Спондилогенный синдром позвоночной артерии : пособие для врачей / Д. В. Кандыба. – СПб. : СПбМАПО, 2009. – 64 с.
6. Камчатнов П. Р. Вертебрально-базиллярная недостаточность – проблемы диагностики и терапии / П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов, Н. А. Михайлова // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 69–73.
7. Коваленко О.Е. Недостатність кровообігу у вертебро-базиллярному судинному басейні, пов'язана з патологією ший-

- ного відділу хребта / О.Е. Коваленко // Здоров'я України ХХІ сторіччя. – 2009. – № 11 – С. 4-7.
8. Любимов А.В. Актуальные проблемы лечения вертебрально-базиллярной недостаточности / А.В. Любимов // Актуальные вопросы современной медицины. – Воронеж, 2010. – С. 120-124.
9. Новосельцев С.В. Спондилогенно-краниальная недостаточность мозгового кровообращения в вертебральнобазиллярном бассейне и ее коррекция : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / С.В. Новосельцев. – СПб. : СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2004. – 16 с.
10. Паснок А.В. Вертебральнобазиллярна недостатність мозгового кровообігу і її зв'язок із патологічними змінами у шийному відділі хребта / А.В. Паснок, О.М. Козар-Гуріна // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63). – С. 67-70.
11. Рождественский А.С. Спондилогенные нарушения гемодинамики в вертебро-базиллярной системе: диагностика и лечение : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / А.С. Рождественский. – М., 2007. – 22 с.
12. Рудковский А.И. Особенности доплерографических параметров кровотока в позвоночных артериях при экстравазальных воздействиях / А.И. Рудковский, М.В. Тардов, О.Г. Бугровецкая // XX юбилейная научно-практическая конференция ВАММ и МПОМТ. – М., 2010. – С. 58-59.
13. Ситель А.Б. Влияние дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника на нарушения гемодинамики в вертебрально-базиллярной системе / А.Б. Ситель, К.О. Кузьминов, М.А. Бахтадзе // Мануальная терапия. – 2010. – № 1 (37). – С. 10-21.
14. Шебатин А.И. Клинические и инструментальные признаки синдрома позвоночной артерии и стадии его течения / А.И. Шебатин // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 97-104.
15. Ярошевский А. А. Роль цервикального фактора в генезе головной боли и головокружения / А. А. Ярошевский // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 16–24.

Реферат

ОЦЕНКА СПОНДИЛОГЕННОГО ФАКТОРА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЛЯРНОМ БАСЕЙНЕ

Некрасова Н.А.

Ключевые слова: вертебро-базиллярная недостаточность, спондилогенные нарушения.

В результате обследования 240 пациентов молодого возраста с явлениями спондилогенной вертебро-базиллярной недостаточности (ВБН) были сформированы 3 группы. ВБН-I составили 104 больных с I (ангиодистоническая) стадией ВБН, ВБН-II составили 76 больных с II (ангиодистоническо-ишемической) стадией, ВБН-III составили 60 больных с III (ишемической) стадией ВБН. Пациентам проводилась функциональная рентгенография шейного отдела позвоночника со сгибанием и разгибанием, МРТ шейного отдела позвоночника, ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов шеи (УЗДГ) и магистральных артерий головы (МАГ) с применением функциональных нагрузок с ротацией головы, дуплексное сканирование сосудов шеи. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. На основе полученных результатов мы пришли к выводам, что представленность наиболее значимых вертеброгенных нарушений отмечалась на уровне C₄-C₅, C₅-C₆. Больные молодого возраста со спондилогенной ВБН чаще страдают от нестабильности на уровне позвоночно-двигательных сегментов C₄-C₅, C₅-C₆, спондилолистеза, унковертебрального артроза, протрузий или грыж межпозвонковых дисков. С прогрессированием ВБН достоверно чаще отмечается одновременное поражение кранио-вертебрального перехода и позвоночно-двигательных сегментов C₄-C₅, C₅-C₆.

Summary

ASSESSMENT OF SPONDYLOGENIC PECULIARITIES IN YOUNG PATIENTS WITH CIRCULATORY VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY

Nekrasova N.

Key words: vertebrobasilar insufficiency, spondylogenic abnormalities.

It is known that the most common causes of pathological effects on vertebral arteries and its sympathetic autonomic plexus are degenerative-dystrophic changes in the cervical part of vertebral column, instability and intervertebral disk hernia. The aim of this investigation was to estimate spondylogenic peculiarities in young patients with vertebral basilar insufficiency (VBI) depending on the stage of the disease. Materials and methods. 240 patients with osteochondrosis of cervical segments of vertebral column with vertebral basilar insufficiency (VBI) undergoing the treatment at the Neurology Department of Kharkiv Regional Clinical Hospital aged from 18 to 44 years have been under our investigation. Depending on clinical and hemodynamic data, the patients were distributed into the following groups: group 1 involved 104 patients with angiodystonic stage of VBI, group 2 included 76 patients with angiodystonic-ischemic stage of VBI, and group 3 involved 60 patients with ischemic stage of VBI. VBI diagnosis was verified in the hospital according to radiographic,

tomography and ultrasound examination. The control group consisted of 25 healthy volunteers matched by age. The complex included a survey by the neurological examination, Doppler ultrasonography. Statistical analysis by novel methods of mathematical analysis on the personal computer using the statistical software package "Statistica-6" was performed. Then the average values and the deviation mean were calculated. On the base of received data the evidence of the most common spondylogenic abnormalities on the C₄-C₅, C₅-C₆ segments were proven. The most significant spondylogenic changes at the above discussed level included instability, spondylolysis, vertebral arthrosis and hernia of intervertebral disk. The obtained data have demonstrated that progression of VBI is accompanied by simultaneous lesion of craniocervical level and C₄-C₅, C₅-C₆ levels of cervical vertebral column.

УДК 618.14.-006.363.03:159.9

Павловська М.О.

ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Дослідження проведене на 67 хворих (33 пацієнтки з психологічними розладами, група 1, і 34 практично здорових жінок, контрольна група). При вивченні акушерсько-гінекологічного анамнезу в пацієнток групи 1 виявлено значно менший відсоток фізіологічних і значно більший - патологічних пологів і абортів. Мимовільних викиднів децю більше в групі жінок без лейоміоми матки. Пацієнтки з лейоміомою матки на тлі психологічних розладів втричі частіше страждали на безпліддя. Показники оваріально-менструального виявили більш значні відхилення, ніж у жінок без лейоміоми матки. У розвитку і перебігу лейоміоми матки на тлі психологічних розладів привертають увагу значні розбіжності між групою 1 і контрольною у використанні чоловічих презервативів (менше в 2,2 раза), гормональних контрацептивів (більше в 1,5 раза), календарного методу (більше в 1,5 раза), перерваного статевого акту (більше в 1,3 раза). Лейоміому матки в поєднанні з психологічними розладами виявили в жінок підгрупи першого вікового періоду в 27,5%, а у жінок другого вікового періоду - у 72,5%, у 54,5% спостерігалася змішана локалізація міоматозних вузлів. За клініко-ультразвуковою класифікацією лейоміоми матки міоматозні вузли характеризувалися різними розмірами та їхньою множинністю. У нейро-ендокринному статусі на перше місце висувається реакція пацієнток на стрес, що підтверджується підвищенням рівня кортизолу і АКТГ. Рівень професійного стресу в жінок цієї групи не являє серйозної проблеми і не потребує його негайного вирішення. Встановлене підвищення рівня особистісної тривожності свідчить про тенденцію до соматизації депресивних розладів. У перцептивній оцінці типу стресостійкості кількість пацієнток (%), які належали до її певного типу, у групі 1 можна охарактеризувати як Б>Б2>А1>А, тоді як у здорових жінок контрольної групи - А>А1>Б2>Б. Із них жінки з типом Б найбільш, а типу А - найменш стресостійкі і потребують певної корекції їхнього психологічного стану.

Ключові слова: лейоміома матки, психологічні розлади, клінічна картина.

Робота є фрагментом НДР «Відновлення та збереження репродуктивного здоров'я і якості життя жінки в сучасних умовах при акушерській і гінекологічній патології», № держ. реєстрації 0113U007336.

Вступ

Захворювання органів будь-якої системи дезорганізує соціальне і психологічне життя людини, а в деяких випадках перебігає гостріше, ніж порушення соматичного здоров'я [3,5]. Лейоміома матки належить до захворювань репродуктивної системи, які тісно пов'язані з інтимною сферою жінки, і особливо часто супроводжується психоемоційними порушеннями в 2/3 хворих [10]. Однією з теорій розвитку лейоміоми матки є психосоматична, яка дотримується думки про те, що психоемоційне напруження, негативні емоції призводять до порушення центральних механізмів регуляції життєдіяльності, дисгормонемії, у результаті це може стати фактором ризику розвитку гормонзалежної пухлини [11].

Поєднання лейоміоми матки, як гінекологічної патології, із психологічно незадовільним станом пацієнток може погіршити перебіг і прогноз основного захворювання [2]. Основним чинником стресових ситуацій у жінок є не тільки емоційні,

соціальні, професійні впливи, але й додатковим може стати звернення до лікаря-гінеколога і низькою соціальною оцінкою гінекологічних захворювань [8]. Тобто, психопатологічні розлади в жінок із лейоміомою матки слід віднести до коморбідних станів при цій патології. Знання особливостей психологічного стану в сукупності з клініко-анамнестичними та інструментальними даними може стати підґрунтям для розробки алгоритмів психологічного захисту жінок із лейоміомою матки [4].

На сьогодні недостатньо досліджені вплив професійного стресу, прояви особистісної та реактивної тривожності і не надана належна перцептивна оцінка стресостійкості жінок із лейоміомою матки [6], що зумовлює актуальність даного дослідження.

Мета дослідження

Вивчити особливості перебігу лейоміоми матки, яка поєднується з психологічними розладами.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проведене на 67 хворих (33 пацієнтки з психологічними розладами, група 1, і 34 практично здорових жінок, контрольна група). У групі 1 середній вік пацієнток першого вікового репродуктивного періоду віком 21-35 років (підгрупа 1а) становив $(32,1 \pm 1,6)$ років, у контрольній групі $(32,5 \pm 1,9)$ років, другого вікового репродуктивного періоду віком 36-55 років (підгрупа 1б) – $(47,3 \pm 2,2)$ років, у контрольній групі – $(45,9 \pm 4,5)$ років. Діагноз (за МКХ-10: D 25 Лейоміома матки) встановлювали, згідно Наказу МОЗ України №620 від 29.12.2003 р. "Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні".

При обстеженні пацієнток звертали увагу на акушерсько-гінекологічний анамнез (кількість вагітностей, фізіологічних і патологічних пологів, абортів, самовільних викиднів). Вивчали наявність розладів оваріально-менструального циклу (надмірні та часті менструації з регулярним і нерегулярним циклом, овуляційні кровотечі, аменорея (первинна і вторинна), олігоменорея (первинна і вторинна). Характеризували методи контрацепції, які застосовували пацієнтки. Ураховували клінічні прояви захворювання (больовий і геморагічний синдроми, порушення функції суміжних органів). Ультразвукову діагностику для встановлення типу лейоміоми проводили на апараті Toshiba AptioMX (Японія). Визначали розміри матки, локалізацію міоматозних вузлів, тип лейоміоми.

Рівень гормонів у крові - прогестерон, естрадіол, дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-с), фолікулстимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон, пролактин, кортизон – визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією за допомогою аналізатора і тест-системи Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія), АКТГ – імунохімічним методом із хемілюмінесцентною детекцією (CLIA) за допомогою аналізатора і тест-системи Immulite (SiemensAG), Німеччина.

Оцінку професійного стресу проводили за шкалою Фонтани (бали) [7]. Рівні особистісної та реактивної тривожності в пацієнток виконували за Ч.Д. Спілбергером і Ю.Л. Ханіним (опитувальник самооцінки тривоги, бали), перцептивної оцінки типу стресостійкості (бали) - згідно рекомендацій Н.П. Фетискин и др. [9]

Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням прикладних програм Microsoft Excel 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати клініко-анамнестичного аналізу показали, що в обстежених жінок підгруп 1а та 1б середній вік менархе становив $(13,9 \pm 0,7)$ і $(13,6 \pm 1,1)$ роки, відповідно; у контрольній – $(13,6 \pm 1,2)$ і $(13,4 \pm 1,4)$ роки. Середній вік менопаузи в пацієнток підгруп 1а та 1б виявився $(34,0 \pm 1,6)$ і $(46,4 \pm 2,2)$ років, відповідно, а в жінок

контрольної групи без лейоміоми менопауза настала в другому віковому періоді в $(49,1 \pm 4,3)$ років. Середній вік виявлення лейоміоми припадав у підгрупі 1а - на $(31,1 \pm 1,5)$, а в підгрупі 1б - на $(40,6 \pm 2,0)$ років. Тривалість захворювання на лейоміому в жінок підгрупи 1а визначалася в середньому 1,0 роком, а підгрупи 1б - 9,7 роками.

Акушерсько-гінекологічний анамнез у пацієнток на лейоміому матки на тлі психологічних розладів виявив, що кількість вагітностей становила 88 (у 29 жінок із 33; 87,9%), водночас без лейоміоми – 60 (у 31 жінки з 34; 91,2%). У пацієнток групи 1 фізіологічні пологи відбулися в 28 випадках (у 21 жінки із 33; 63,6%), порівняно з контрольною групою – 29 із 34; 79,4%. Патологічні пологи мали місце в пацієнток групи 1 в 16 випадках (у 10 жінок із 33; 30,3%). Аборти спостерігалися в жінок групи 1 у 34 випадках (у 28 жінок із 33; 84,8%), у жінок без лейоміоми матки – у 26 випадках (у 24 жінок із 34; 61,%). самовільні викидні трапилися в групі 1 у 10 випадках (у 5 жінок, 15,1%), у пацієнток без лейоміоми – у 8 випадках (у 6 жінок із 34; 19,4%). Безпліддя в жінок із лейоміомою, поєднаною з психологічними розладами, діагностували в 3 із 33 пацієнток (9,1%), тоді як у жінок без лейоміоми – у 2,9% випадків. Тобто, у пацієнток групи 1 виявлено значно менший відсоток фізіологічних і значно більший - патологічних пологів і абортів. Мимовільних викиднів дещо більше в групі жінок без лейоміоми матки. Пацієнтки з лейоміомою матки на тлі психологічних розладів втричі частіше страждали на безпліддя.

Серед розладів оваріально-менструального циклу в жінок групи 1 частіше, ніж у контрольній групі, спостерігалися надмірні та часті менструації з нерегулярним (9,0%) циклом; у жінок без лейоміоми матки - 2,9%. Овуляційні кровотечі виявлені в пацієнток групи 1 у 6,0%. На надмірні кровотечі в перименопаузальний період скаржилися 12,1% пацієнток групи 1 і 2,9% пацієнток без лейоміоми матки. Аменорея первинна в жінок групи 1 не виявлена, вторинна спостерігалася в 3,0% випадків, тоді як у групі жінок без лейоміоми матки таких порушень не виявили. Олігоменорея також була більш вираженою в пацієнток групи 1: первинна – у 6,0% випадків (у контрольній групі – 2,9%), вторинна – у 12,4% (у контрольній групі – 2,9%), неуточнена – у 6,7% (у контрольній групі не трапилася). Вищевикладене свідчить за те, що показники оваріально-менструального циклу в пацієнток групи 1 виявили більш значні відхилення, ніж у жінок без лейоміоми матки.

Нами з'ясовано, що в групі 1 гормональні оральні контрацептиви, чоловічі презервативи і календарний методи використовувалися жінками в однаковій мірі - 9,6% (у контрольній групі – 5,9%, 20,6% і 5,9% відповідно). Внутрішньоматкову спіраль застосовували 18,2% жінок (жінки без лейоміоми - 17,6%). Чоловічі презервативи використовували 10,0% пацієнток групи 1 і

20,6% - контрольної групи, перерваний статевий акт - 15,1% і 11,8%. 36,4% пацієнток групи 1 не застосовували контрацепцію (у контрольній групі - 32,3%). Отже в розвитку і перебігу лейоміоми матки на тлі психологічних розладів привертають увагу значні розбіжності між групою 1 і контрольною у використанні чоловічих презервативів (менше в 2,2 раза), гормональних контрацептивів (більше в 1,5 раза), календарного методу (більше в 1,5 раза), перерваного статевого акту (більше в 1,3 раза).

У групі 1 лейоміому матки в поєднанні з психологічними розладами виявили в підгрупі 1а в 27,5%, а в жінок другого вікового періоду (підгрупа 1б) - у 72,5%. Локалізація міоматозних вузлів у жінок групи 1 мала такі особливості. У підгрупі 1а переважали інтрамуральні міоматозні вузли (5 випадків, 55,6% від обстежених цієї підгрупи). У 2 випадках спостерігали змішане розташування (22,2%). Субсерозна і субмукозна локалізація трапилися по 1 випадку (11,1% і 11,1%). У пацієнток другого вікового періоду в 75,0% випадків локалізація міоматозних вузлів виявилася змішаною. В однаковій кількості спостерігали інтрамуральну (2 випадки, 8,3%) і субсерозну (2 випадки, 8,3%) локалізацію. По одному випадку (4,2%) трапилося перешийкове та інтралігаментарне розташування міоматозних вузлів. Таким чином у групі 1 у цілому більше половини випадків (54,5%) складала змішана локалізація.

За клініко-ультразвуковою класифікацією лейоміоми матки за D.Wildemeersh, E.Schacht, I тип виявили в 9 випадках (із 33 пацієнток групи 1), II тип - у 8 випадках (24,2%) III тип - у 15 випадках (45,5%) і IV тип - у 1 випадку (3,0%). Міоматозні вузли характеризувалися різними розмірами та їхньою множинністю.

У клінічному перебігу лейоміоми матки в поєднанні з психологічними розладами найчастіше жінки скаржилися (20 пацієнток, 60,6% випадків) на болі різної інтенсивності, 14 жінок (42,4%) - на виражений геморагічний синдром і 7 жінок (21,2%) - на порушення функцій суміжних органів.

Нейро-ендокринний статус пацієнток характеризували на підставі визначення рівня стероїдних та гонадотропних гормонів. Вміст стероїдних гормонів у пацієнток групи 1 значно відрізнявся від здорових жінок. Так, рівень естрадіолу був збільшений до $(112,4 \pm 5,5)$ пг/мл, контрольна група - $(85,8 \pm 4,2)$ пг/мл, $P < 0,05$, вміст прогестерону зменшився до $(8,2 \pm 0,4)$ пг/мл, контрольна група - $(11,9 \pm 0,6)$, $P < 0,05$. Рівень ДГЕА-С знизився до $(191,8 \pm 9,5)$ пг/мл, контрольна група - $(229,6 \pm 11,3)$ пг/мл, $P < 0,05$. Вміст гонадотропних гормонів також виявив відхилення від їхнього вмісту в здорових осіб, а саме: ФСГ становив $(6,7 \pm 0,3)$ мМЕ /мл, контрольна група - $(8,3 \pm 0,4)$ мМЕ/мл, $P < 0,05$; ЛГ - $(7,8 \pm 0,3)$ мМЕ /мл, контрольна група - $(8,5 \pm 0,5)$ мМЕ/мл, що не має достовірної відмінності. Рівень пролактину мало відрі-

знявся від здорових, відповідно, $(16,4 \pm 0,9)$ і $(15,7 \pm 0,8)$ пг/мл, $P > 0,05$. У пацієнток групи 1, які мали психологічні розлади на тлі стрессогенного напруження, встановлено, що рівень кортизолу зріс у 2,46 раза до $(598,1 \pm 28,9)$ нмоль/л, у пацієнток контрольної групи становив $(247,3 \pm 31,2)$ нмоль/л, $P < 0,05$. Водночас вміст АКТГ збільшився майже в 2 рази - до $(42,4 \pm 1,9)$ пг/мл, порівняно з пацієнтками контрольної групи - $(22,6 \pm 1,1)$ пг/мл, $P < 0,05$. Тобто естрогенний фактор розвитку лейоміоми матки має місце, хоча гормон прогестерон і зменшується, це відбувається в тісній взаємодії з естрадіолом. У випадку поєднання лейоміоми матки з психологічними розладами на перше місце висувається реакція пацієнток на стрес, що підтверджується підвищенням рівня кортизолу і АКТГ.

Оцінка професійного стресу (за шкалою Фонтани) показала, що для пацієнток групи 1 цей показник спрямований до помірного рівня стресу (16-30 балів), але не є проблемою в житті пацієнток - $(15,2 \pm 4,8)$ бала, у здорових осіб - становить 0 балів. Тобто, такий рівень стресу не являє серйозної проблеми, виникає необхідність корекційних дій, але не потребує негайного вирішення [7].

У характеристиці особистісної тривожності пацієнток - схильності людини сприймати коло життєвих ситуацій як загрозливих для неї та реагувати станом тривоги - ми встановили, що її загальний підсумковий показник у жінок групи 1 становить $(35,9 \pm 0,6)$ бала, у контрольній групі - $(23,8 \pm 0,8)$ бала, $P < 0,05$. При інтерпретації величина цього показника до 30 балів говорить про низький, а від 31 до 40 балів - помірний ступінь тривожності. Слід зауважити, що підвищення рівня особистісної тривожності свідчить за тенденцію до соматизації депресивних розладів - зосередженні на відчутті соматичного неблагополуччя і висловлюванні тривожних побоювань щодо свого здоров'я. До цього загальнопідсумкового показника входить також реактивна тривожність, яка характеризує особливості психологічного стану людини як реакцію на значущу життєву подію - напруження, невротичність, тривожні побоювання з приводу свого здоров'я [1].

За перцептивною оцінкою за станом стресостійкості людину можна віднести до типу А (30-40 балів), А1 (20 - 30 балів, схильність до типу А), Б (0 до 10 балів), Б2 (10-20 балів, схильність до типу Б). У групі 1 у 45,5% жінок виявили тип А, у контрольній групі - 8,8% від обстежених. Ці особи характеризуються прагненням до конкуренції, досягненню мети, зазвичай, не вдоволені собою та обставинами і прагнуть досягнення нової мети. Часто проявляють агресивність, нетерплячість, гіперреактивність. Тип А1 спостерігали в 21,2% пацієнток, у контрольній групі - у 14,7%. Це помірно виражена схильність до типу А, у них нерідко проявляється нестійкість до стресів. Типом Б характеризувалися 15,2% пацієнток, тоді

як у контрольній групі - 52,9%. Люди такого типу стресостійкі, прагнуть справитися з труднощами самі, можуть довгий час працювати з великим напруженням сил. Помірна вираженість до типу Б проявилась у 18,2% пацієнток групи 1, які стресостійкі, але не завжди (у контрольній групі - 23,5%). Таким чином, у перцептивній оцінці типу стресостійкості кількість пацієнток (%), які належали до її певного типу, у групі 1 можна охарактеризувати як $B > B_2 > A_1 > A$, тоді як у здорових жінок контрольної групи – $A > A_1 > B_2 > B$. Із них жінки з типом Б найбільш стресостійкі, а типу А – найменш і потребують певної корекції їхнього психологічного стану. Ці результати допоможуть розробити основи психологічної допомоги у випадках стресових ситуацій, поєднаних із захворюванням на лейоміому матки.

Висновки

1. При вивченні акушерсько-гінекологічного анамнезу в пацієнток групи 1 виявлено значно менший відсоток фізіологічних і значно більший - патологічних пологів і абортів. Мимовільних викиднів дещо більше в групі жінок без лейоміоми матки. Пацієнтки з лейоміомою матки на тлі психологічних розладів втричі частіше страждали на безпліддя. Показники оваріально-менструального циклу в пацієнток групи 1 із лейоміомою матки на тлі психологічних розладів виявили більш значні відхилення, ніж у жінок без лейоміоми матки.

2. У розвитку і перебігу лейоміоми матки на тлі психологічних розладів привертають увагу значні розбіжності між групою 1 і контрольною у використанні чоловічих презервативів (менше в 2,2 раза), гормональних контрацептивів (більше в 1,5 раза), календарного методу (більше в 1,5 раза), перерваного статевому акту (більше в 1,3 раза).

3. Лейоміому матки в поєднанні з психологічними розладами виявили в жінок підгрупи 1а (перший віковий період) у 27,5%, а в жінок другого вікового періоду (підгрупа 1б) - у 72,5%, у 54,5% спостерігалася змішана локалізація міоматозних вузлів. За клініко-ультразвуковою класифікацією міоматозні вузли характеризувалися різними розмірами та їхньою множинністю.

4. У нейро-ендокринному статусі на перше місце висувається реакція пацієнток на стрес, що підтверджується підвищенням рівня кортизолу і АКТГ.

5. Рівень професійного стресу в жінок цієї групи не являє серйозної проблеми, виникає необхідність корекційних дій, але не потребує його негайного вирішення. Встановлене підвищення рівня особистісної тривожності свідчить про тенденцію до соматизації депресивних розладів. У перцептивній оцінці типу стресостійкості кількість пацієнток (%), які належали до її певного типу, у групі 1 можна охарактеризувати як $B > B_2 > A_1 > A$, тоді як у здорових жінок контрольної групи – $A > A_1 > B_2 > B$. Із них жінки з типом Б найбільш, а типу А – найменш стресостійкі і потребують певної корекції їхнього психологічного стану.

Перспективи подальших досліджень

У ході подальших досліджень планується більш детально висвітлити особливості впливу соціальних факторів, що формують психоемоційний стан жіночого організму, на перебіг клінічних проявів лейоміоми матки.

Література

1. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике / А.В. Батаршев. — СПб. : Речь, 2005. - С. 44-49.
2. Бейшенбиева Г.Д. Репродуктивное здоровье женщин и влияние на него медико-социальных факторов / Г.Д. Бейшенбиева // Тавр. мед.-биол. вестник. — 2009. - № 3. — С. 149-152.
3. Вассерман Л.И. Психологическая диагностика и коррекция в соматической клинике / Л.И. Вассерман, Е.А. Трифонова, О.Ю. Щелкова. — М. : Речь, 2011. — 272 с.
4. Кочарян А.С. Психологические особенности женщин с гинекологической патологией / А.С. Кочарян, А.А. Макаренко, Дин Шао Цзе // Перспективы Науки и Образования. — 2015. - № 5/17. — С. 88-921.
5. Макаренко А.О. Особенности эмоциональной сферы женщин, которым выполнена гистеректомия / А.О. Макаренко // Наук. Вісник Миколаївського державного університету імені В.О. Сухомлинського. Серія "Психологічні науки". — 2010. — Т. 2, вип. 5. — С. 179-184.
6. Науменко Г.М. Индивидуально-психологические характеристики stanu жінок після перенесених оперативних втручань з приводу лейоміоми матки / Г.М. Науменко, О.С. Чабан // Медицина транспорту України. - 2013. - № 1. — С. 9-14.
7. Рогов Е.И. Общая психология / Е.И. Рогов. - М. : ВАДОС, 2002. — 447 с.
8. Свірідова В.В. Порівняльна характеристика психо-емоційного стану жінок, які перенесли оперативні втручання на внутрішніх статевих органах / В.В. Свірідова // Медична психологія. — 2009. - № 1. — С. 82-88.
9. Фетискин Н.П. Перцептивная оценка типа стрессоустойчивости / Н.П. Фетискин, В.В. Козлов, Г.М. Мануйлов // В кн. : Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. — М., 2002. - С. 248-249.
10. Powell C.B. A randomized study of the effectiveness of a brief psychosocial intervention for women attending a gynecologic cancer clinic / C.B. Powell, A. Kneier, L.M. Chen [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2008. — Vol. 111. — P. 137-143.
11. Roseske N.C. Hysterectomy and other gynecological surgeries a psychological view / N.C. Roseske // Gynecol. Oncol. — 2007. — Vol. 110. — P. 172-180.

Реферат

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

Павловская М.А.

Ключевые слова: лейомиома матки, психологические расстройства, клиническая картина.

Исследование проведено на 67 больных (33 пациентки с психологическими расстройствами, группа 1, и 34 практически здоровых женщин, контрольная группа). При изучении акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток группы 1 выявлено значительно меньший процент физиологических и значительно больший — патологических родов и абортів. Самопроизвольных выкидышей несколько больше в группе женщин без лейомиомы матки. Пациентки с лейомиомой матки втрое чаще страдали бесплодием. Показатели оваріально-менструального цикла у пациенток с лейомиомой матки на фоне психологических расстройств выявили более значительные отклонения, чем у женщин

без лейомиомы матки. В развитии и протекании лейомиомы матки в сочетании с психологическими расстройствами обращают на себя внимание значительные отличия между группой 1 и контрольной в использовании мужских презервативов (меньше в 2,2 раза), гормональных контрацептивов (больше в 1,5 раза), календарного метода (больше в 1,5 раза), прерванного полового акта (больше в 1,3 раза). Лейомиому матки в сочетании с психологическими расстройствами выявили у женщин подгруппы первого возрастного периода в 27,5%, а у женщин второго - в 72,5%, в 54,5% наблюдалась смешанная локализация миоматозных узлов. Согласно клинко-ультразвуковой классификации миоматозные узлы характеризовались разными размерами и их множественностью. В нейро-эндокринном статусе на первое место выдвинулась реакция пациенток на стресс, что подтверждается повышением уровня кортизола и АКТГ. Уровень профессионального стресса у женщин этой группы не является серьезной проблемой и не требует его немедленного решения. Установленное повышение уровня личностной тревожности свидетельствует о тенденции соматизации депрессивных расстройств. В перцептивной оценке типа стрессоустойчивости количество пациенток (%), которые принадлежали к ее определенному типу, в группе 1 можно охарактеризовать как $B > B2 > A1 > A$, тогда как у здоровых женщин контрольной группы – $A > A1 > B2 > B$. Из них женщины с типом B наиболее, а типа A – наименее стрессоустойчивые, и требуют определенной коррекции их психологического состояния.

Summary

PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES OF WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA

Pavlovskaya M. A.

Key words: uterine leiomyoma, psychological disorders, clinical picture.

The study involved 67 patients (33 patients with psychological disorders made up test group 1, and 34 healthy women formed the control group).

The study of obstetric and gynaecological history in the patients of group 1 demonstrated significantly lower percentage of physiological and much more abnormal childbirths and abortions. Miscarriages were more often registered in the group of women without uterine leiomyoma. The patients with uterine leiomyoma and psychological disorders as much as three times more often suffered from infertility. Indicators of ovarian-menstrual cycle revealed a significant deviation compared with those in women without uterine leiomyoma. There are significant differences between group 1 and the control group in using birth control measures as male condoms (less than 2.2 times), oral contraceptives (more than 1.5 times), calendar method (more than 1.5 times), interrupted sexual intercourse (1.3 times more).

Leiomyoma in association with psychological disorders was found in the 27.5%, of women of first age period, and in the 72.5% of the women of the second age period, 54.5% demonstrated mixed localization of myoma nodes. According to clinical and ultrasound classification, uterine leiomyoma nodes were characterized by different sizes and their multiplicity. As for neuro-endocrine status, the patients' response to stress ranked the key position, as evidenced by increased levels of cortisol and ACTH. The level of occupational stress in this group of women is not a serious problem and does not need immediate resolution. The increasing level of anxiety is evidence of the tendency to somatisation of depressive disorders. In the perceptual assessment of such stress number of patients (%), which belonged to her particular type of group 1 can be described as $B > B2 > A1 > A$, whereas healthy women in the control group - $A > A1 > B2 > B$. Among these women the most of the type B and the type A are the least stress resistant and need some correction of their psychological condition.

УДК 616.33-002.44:616.61-002.3

Панченко М.С.

КОГНІТИВНО-БІХЕВІОРАЛЬНА КОРЕКЦІЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ: ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З РЕАКЦІЯМИ ПСИХІЧНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ ТА СОМАТОГЕННИМ АСТЕНІЧНИМ СИМПТОМОКОМПЛЕКСОМ

Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький
Харківська медична академія післядипломної освіти

У дослідженні 47 пацієнтів з реакціями психічної дезадаптації та 9 – з соматогенним астеничним симптомокомплексом та коморбідним з підвищеним кардіоваскулярним ризиком застосовано КБК. За результатами лікування з'ясовано, що серед осіб з підвищеним КВР та РПД найбільш ефективним виявився вплив КБК на підвищення настрою та зниження частоти і рівня особистісної тривожності; уцілому КБК характеризувалась узагальненим показником ефективності на рівні $(18,7 \pm 1,0)\%$. Серед осіб з підвищеним КВР та САСК найбільш ефективним виявився вплив КБК на зростання рівня буденної активності та самопочуття; уцілому КБК характеризувалась узагальненим показником ефективності на рівні $(13,1 \pm 4,7)\%$. Отже, селективно-диференційований вплив КБК серед пацієнтів з підвищеним КВР, коморбідним з несприятливими розладами психічної сфери дозволяє забезпечувати медико-психологічну складову зниження КВР.

Ключові слова: медична психологія, кардіоваскулярний ризик, когнітивно-біхевіоральна корекція.

Дослідження виконано у межах науково-дослідних робіт кафедри психотерапії (зав. - проф. Михайлов Б.В.) «Несприятливі психічні розлади у хворих на серцево-судинні та судинно-мозкові захворювання», № державної реєстрації 0109U002826, та є фрагментом наукової кваліфікаційної роботи автора.

Вступ

За даними Комітету Експертів ВООЗ та Європейських асоціацій кардіологів майже у 20,0% дорослого населення має підвищений артеріальний тиск, третина смертей від серцево-судинних захворювань (ССЗ) асоційована з десятьма основними факторами ризику, з яких на високий рівень холестерину припадає 4,4 млн. випадків, тютюнопаління – 4,9 млн., артеріальну гіпертензію – 7,1 млн. Доведено, що при індексі маси тіла (ІМТ) у межах 25 – 28,9 кг/м² кардіоваскулярний ризик (КВР) збільшується вдвічі, при ІМТ >29 кг/м² – утричі. [1,2,3,10,13]. На жаль, медико-психологічний контекст у оцінці кардіоваскулярного ризику практично відсутній. Саме тому, дослідження, спрямовані на удосконалення медико-психологічного моніторингу, ранньої діагностики, індивідуалізацію ризикометричних підходів є актуальними.

Мета дослідження

Вивчення ефективності когнітивно-біхевіоральної корекції серед пацієнтів з підвищеним КВР за наявності реакцій психічної дезадаптації (РПД) або соматогенного астеничного симптомокомплексу (САСК).

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні задіяні 47 пацієнтів з РПД та 9 пацієнтів з САСК [7,8,9], у яких клініко-лабораторно визначена наявність підвищеного КВР за шкалою "SCORE" (Systematic Coronary Risk Evaluation) [1,12,13]. Застосування цієї методики передбачало урахування віку, статі, наявності паління, рівня артеріального тиску та інших і передбачало можливість екстраполяції можливого ризику на старший вік [1,13]. Використання принципів КБК в моделях факторного зниження КВР реалізовано з урахуванням емо-

ційної, когнітивної, соматичної, контекстуальної (середовище, умови), міжособистісної та поведінкової складових [4,5,6]. Це дозволило структурувати форми та методи КБК на послідовних етапах КБК: 1) вступної частини (відкритість та відвертість у спілкуванні, співпраця та співробітництво при одночасній визначеності тривалості терапевтичних сесій), 2) ознайомлення пацієнта з когнітивно-біхевіоральною моделлю (базова частина дослідження, з'ясування взаємозв'язків між поведінкою, думками, почуттями, ситуацією), 3) освітньо-корекційна частина (розтлумачення пацієнту існуючої проблеми у термінах КБК), 4) формування відчуття впевненості та надії у подоланні існуючої проблеми (встановлення зворотного зв'язку, формування дружньої терапевтичної атмосфери).

Психотерапевтичний вплив базувався на наявності конкретного фактора КВР (гіподинамії, надмірної маси тіла, артеріальної гіпертензії, тютюнопаління), що визначався (сприймався) у якості існуючої (поведінкової) проблеми. При цьому, наявність у пацієнта одного із типологічних варіантів НРПС (із властивими для кожного із них почуттів) визначала індивідуалізацію власне спрямованості процесу КБК. Тривалість сеансу кожного із сеансів КБК - до 50 хв., з повторністю 1-2 рази на тиждень впродовж 2-3 місяців.

Для оцінки ефективності КБК було здійснено співставлення динаміки, в результаті лікування, частоти діагностування основних психопатологічних симптомів, що характеризують психоемоційний стан пацієнтів (самооцінки самопочуття, активності та настрою за методикою САН, рівня особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна, рівня нейротизму за даними опитувальника Айзенка). Дослідження виконано за стандартизованою програмою зби-

рання, накопичення первинних даних та аналізу результатів. При виконанні дослідження застосовано відомі та широко вживані клініко-статистичні та клініко-інформаційні методи: анамнестичний кількісний аналіз [11], варіаційна статистика, імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою достовірності одержаних результатів, інформаційний аналіз [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Ефективність застосованої КБК серед 47 осіб з підвищеним КВР з РПД проявилась (табл.): зменшенням кількості осіб зі зниженим рівнем самопочуття (відповідно, до лікування – $(61,7 \pm 7,1)\%$, після – $(38,3 \pm 7,1)\%$, $p < 0,05$) та достовірним зменшенням виразності цього акцептор-індикатора з $(3,80 \pm 0,12)$ б. до $(3,41 \pm 0,17)$ б., $p < 0,05$. Відповідно, зменшився стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($V_{ст}$) та індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) РПД, що проявилось також у зменшенні клініко-ентропійного показника цього акцептор-індикатора ($h_{абс}$) у групі пацієнтів з РПД та забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 5,3%;

- зменшенням кількості осіб зі зниженим рівнем настрою (відповідно, до лікування – $(53,2 \pm 7,3)\%$, після – $(21,3 \pm 6,0)\%$, $p < 0,001$) та зменшенням виразності цього акцептор-індикатора з $(3,61 \pm 0,18)$ б. до $(3,12 \pm 0,14)$ б., $p < 0,001$. Відповідно, зменшився на 13,0-14,0% стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($V_{ст}$) та практично втричі - індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) РПД, що у підсумку проявилось зменшенням клініко-ентропійного показника цього акцептор-індикатора ($h_{абс}$) у групі пацієнтів з РПД та забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 28,1%;

- достовірним зменшенням кількості осіб зі зниженим рівнем буденної активності (відповідно, до лікування – $(66,0 \pm 6,9)\%$, після – $(46,8 \pm 7,3)\%$, $p < 0,01$) та зменшенням виразності цього акцептор-індикатора з $(4,08 \pm 0,11)$ б. до $(3,71 \pm 0,09)$ б., $p < 0,01$. Відповідно, зменшився на 7,0-8,0% стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($V_{ст}$) та зріс індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) РПД, що у підсумку проявилось зменшенням клініко-ентропійного показника цього акцептор-індикатора ($h_{абс}$) у групі пацієнтів з РПД та забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 17,6%;

- зменшенням кількості осіб з високим та дуже високим рівнем реактивної тривожності (відповідно, до лікування – $(55,3 \pm 7,3)\%$, після – $(40,4 \pm 7,2)\%$, $p < 0,05$) та достовірним зменшенням виразності цього акцептор-індикатора з $(40,1 \pm 0,09)$ б. до $(38,6 \pm 0,06)$ б., $p < 0,05$. Відповідно, зменшився стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($V_{ст}$) та індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) РПД, що проявилось також у зменшенні клініко-ентропійного показника цього акцептор-індикатора ($h_{абс}$) у групі

пацієнтів з РПД та забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 21,2%;

- зменшенням кількості осіб з високими рівнями особистісної тривожності (відповідно, до лікування – $(59,6 \pm 7,2)\%$, після – $(83,0 \pm 5,5)\%$, $p < 0,01$) та стабільно-виразною тенденцією цього акцептор-індикатора (відповідно, до лікування $(47,9 \pm 0,12)$ б. до $(48,1 \pm 0,11)$ б., $p > 0,05$. Відповідно, практично не змінився стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($V_{ст}$) та зріс індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) РПД, що у підсумку проявилось зростанням клініко-ентропійного показника цього акцептор-індикатора ($h_{абс}$) у групі пацієнтів з РПД та забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 19,1%;

- зменшенням кількості осіб з діагностично значимим підвищеним рівнем нейротизму (відповідно, до лікування – $(93,6 \pm 3,6)\%$, після – $(46,8 \pm 7,3)\%$, $p > 0,05$) та достовірним зменшенням виразності цього акцептор-індикатора з $(20,0 \pm 0,21)$ б. до $(17,1 \pm 0,32)$ б., $p < 0,01$. Відповідно, зменшився стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($V_{ст}$) та індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) РПД, що у підсумку проявилось зменшенням клініко-ентропійного показника цього акцептор-індикатора ($h_{абс}$) у групі пацієнтів з РПД та забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 16,2%.

Ефективність застосованої когнітивно-біхевіоральної терапії серед 9 осіб з підвищеним КВР на тлі соматогенного астеничного симптомокомплексу:

- тенденцією до зменшення кількості осіб зі зниженим рівнем самопочуття (відповідно, до лікування – $(77,8 \pm 13,9)\%$, після – $(44,4 \pm 16,6)\%$, $p > 0,05$) та зменшення виразності цього акцептор-індикатора з $(3,80 \pm 0,21)$ б. до $(3,61 \pm 0,26)$ б., $p > 0,05$. Відповідно, зменшився стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($V_{ст}$) та зріс індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) САСК, що забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 25,0%;

- зменшенням кількості осіб зі зниженим рівнем настрою (відповідно, до лікування – $(55,6 \pm 16,6)\%$, після – $(33,4 \pm 15,7)\%$, $p > 0,05$) та зменшення виразності цього акцептор-індикатора з $(3,59 \pm 0,11)$ б. до $(3,02 \pm 0,16)$ б., $p < 0,001$. Відповідно, зменшився на 15,0-17,0% стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($V_{ст}$) та практично вдвічі - індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) САСК, що у підсумку проявилось зменшенням клініко-ентропійного показника цього акцептор-індикатора ($h_{абс}$) у групі пацієнтів з САСК та забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 12,9%;

- тенденцією до зменшення кількості осіб зі зниженим рівнем буденної активності (відповідно, до лікування – $(66,7 \pm 15,7)\%$, після – $(33,3 \pm 15,7)\%$, $p > 0,05$) та зменшення виразності цього акцептор-індикатора з $(4,03 \pm 0,21)$ б. до

(3,78±0,13)б., $p>0,05$. Відповідно, зменшився на 5,0% стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($V_{ст}$) та зріс індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) САСК, що у підсумку проявилось зменшенням клініко-ентропійного показника цього акцептор-індикатора ($h_{абс}$) у групі пацієнтів з САСК та забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 34,9%;

- відсутністю зміни частоти осіб з високим та дуже високим рівнем реактивної тривожності (відповідно, до лікування – (66,7±15,7)%, після –

(44,4±16,6)%, $p<0,05$) та зменшення виразності цього акцептор-індикатора з (38,0±0,14)б. до (37,4±0,16)б., $p<0,05$. Відповідно, зменшився стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($V_{ст}$) та зріс індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) САСК, що проявилось у зменшенні клініко-ентропійного показника ($h_{абс}$) у групі пацієнтів з САС після лікування та забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 10,8%;

Таблиця
Динаміка відхилень показників психоемоційного стану на етапах застосування когнітивно-біхевіоральної терапії осіб молодого віку з реакціями психічної дезадаптації та соматогенним астеничним симптомокомплексом

№ п/п	Показники		Пацієнти з пКВР у поєднанні з РГД (¹ n=47)		Пацієнти з пКВР у поєднанні з САСК (² n=9)	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1.	Самопочуття	В, бали	3,80±0,12	3,41±0,17	3,80±0,21	3,61±0,26
		^Д _п , осіб	29	18	7	4
		P±m, %	61,7±7,1	38,3±7,1 ^a	77,8±13,9	44,4±16,6
		V _{ст} , од	0,704	0,630	0,704	0,667
		I _{КР}	0,434	0,241	0,547	0,704
		h _{абс} , біт	0,523	0,495	0,476	0,357
		I _{КЕ} , %	5,3		25,0	
2.	Настрій	В, бали	3,61±0,18	3,12±0,14	3,59±0,11	3,02±0,16
		^Д _п , осіб	25	10	5	3
		P±m, %	53,2±7,3	21,3±6,0 ^a	55,6±16,6	33,4±15,7
		V _{ст} , од	0,706	0,607	0,710	0,588
		I _{КР}	0,375	0,129	0,392	0,196
		h _{абс} , біт	0,531	0,382	0,530	0,461
		I _{КЕ} , %	28,1		12,9	
3.	Активність	В, бали	4,08±0,11	3,71±0,09	4,03±0,21	3,78±0,13
		^Д _п , осіб	31	22	6	3
		P±m, %	66,0±6,9	46,8±7,3 ^a	66,7±15,7	33,3±15,7
		V _{ст} , од	0,800	0,740	0,800	0,760
		I _{КР}	0,528	0,654	0,533	0,747
		h _{абс} , біт	0,487	0,401	0,484	0,315
		I _{КЕ} , %	17,6		34,9	
4.	Реактивна три- вожність	В, бали	40,1±0,09	38,6±0,06	38,0±0,14	37,4±0,16
		^Д _п , осіб	26	19	6	4
		P±m, %	55,3±7,3	40,4±7,2	66,7±15,7	44,4±16,6
		V _{ст} , од	0,889	0,844	0,844	0,822
		I _{КР}	0,492	0,659	0,563	0,635
		h _{абс} , біт	0,504	0,397	0,467	0,416
		I _{КЕ} , %	21,2		10,8	
5.	Особистісна тривожність	В, бали	47,9±0,12	48,1±0,11	44,2±0,23	43,3±0,10
		^Д _п , осіб	28	20	6	3
		P±m, %	59,6±7,2	42,6±7,2 ^a	66,7±15,7	33,3±15,7
		V _{ст} , од	1,067	1,067	0,978	0,956
		I _{КР}	0,365	0,546	0,652	0,681
		h _{абс} , біт	0,531	0,477	0,402	0,377
		I _{КЕ} , %	19,1		6,3	
6.	Нейротизм	В, бали	20,0±0,21	17,1±0,32	17,0±0,10	17,1±0,10
		^Д _п , осіб	44	39	4	3
		P±m, %	93,6±3,6	83,0±5,5	44,4±16,6	33,3±15,7
		V _{ст} , од	1,250	1,063	0,941	0,941
		I _{КР}	0,170	0,118	0,418	0,314
		h _{абс} , біт	0,435	0,364	0,526	0,525
		I _{КЕ} , %	16,2		0,2	
Уцілому		H _{абс} , біт	2,486 ±0,017	2,020 ±0,024 ^a	2,408 ±0,021	2,094 ±0,034 ^a
		I _{КЕ} , %	18,7±1,0		13,1±4,7	

Примітки: ^a – достовірні відмінності ($p<0,05$) до та після КБК; V – виразність ознаки;

D_n – абсолютна кількість пацієнтів з діагностично значимим рівнем; $P \pm m$ – частота діагностування акцептор-індикатора; $V_{ст}$ – стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора; $I_{кр}$ – індекс клінічної реалізації; $h_{абс}$ – клініко-ентропійний показник відповідного акцептор-індикатора; $I_{ке}$ – індекс клінічної ефективності застосування КБК

- тенденцією до зменшення кількості осіб з високими рівнями особистісної тривожності (відповідно, до лікування – $(66,7 \pm 15,7)\%$, після – $(33,3 \pm 15,7)\%$, $p > 0,05$) та виразністю цього акцептор-індикатора (відповідно, до лікування $(44,2 \pm 0,23)б.$ до $(43,3 \pm 0,10)б.$, $p < 0,05$. Відповідно, змінився стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($B_{ст}$) та зріс індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) САСК, що у підсумку проявилось зростанням клініко-ентропійного показника цього акцептор-індикатора (h_{abc}) у групі пацієнтів з САСК та забезпечило досягнення ефективності корекції лише на рівні 6,3%;

- тенденцією до зменшення кількості осіб з діагностично значимим підвищеним рівнем нейротизму (відповідно, до лікування – $(66,7 \pm 15,7)\%$, після – $(33,3 \pm 15,7)\%$, $p > 0,05$) та достовірним зменшенням виразності цього акцептор-індикатора з $(44,2 \pm 0,23)б.$ до $(43,3 \pm 0,10)б.$, $p < 0,05$. Відповідно, дещо зменшився стандартизований індекс клінічної виразності акцептор-індикатора ($B_{ст}$) та зріс індекс клінічної реалізації ($I_{кр}$) САСК, що у підсумку проявилось зменшенням клініко-ентропійного показника (h_{abc}) та забезпечило досягнення ефективності корекції на рівні 6,3% (рис.).

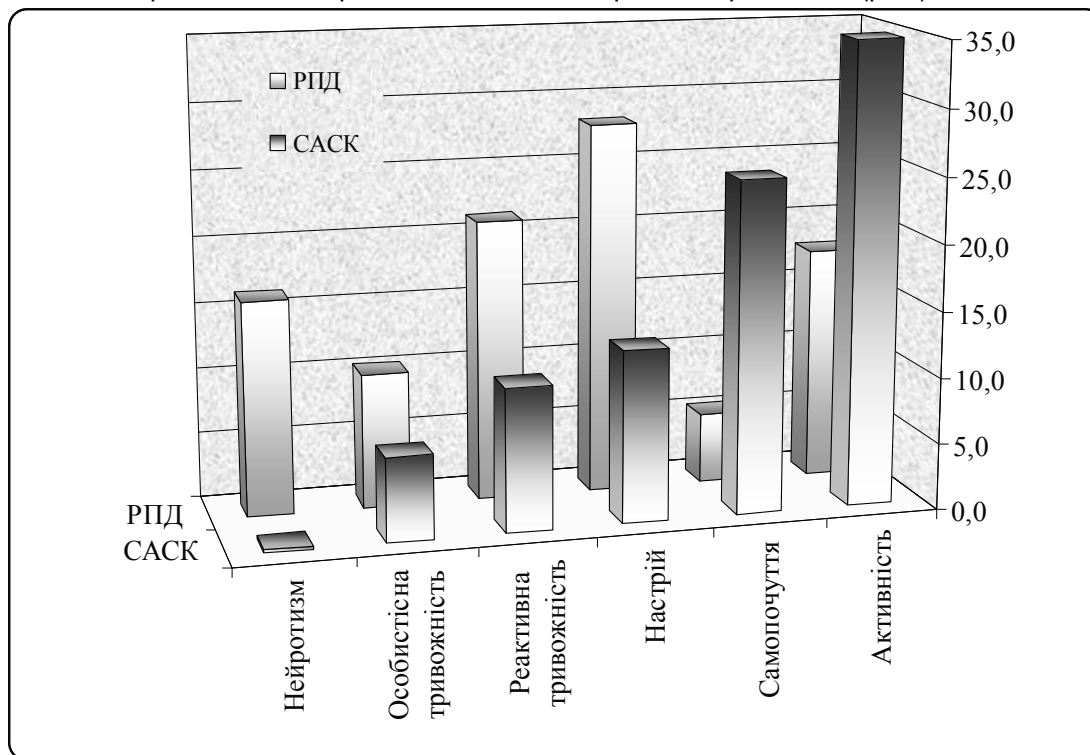


Рис. Ефективність (%) когнітивно-біхевіоральної терапії у пацієнтів з підвищеним кардіоваскулярним ризиком: динаміка змін акцептор-індикаторів при реакціях психічної дезадаптації та соматогенному астенічному симптомокомплексі.

Висновки

Серед осіб з підвищеним КВР та РПД найбільш ефективним виявився вплив КБК на підвищення настрою та зниження частоти і рівня особистісної тривожності; у цілому КБК характеризувалась узагальненим показником ефективності на рівні $(18,7 \pm 1,0)\%$. Серед осіб з підвищеним КВР та САСК найбільш ефективним виявився вплив КБК на зростання рівня буденної активності та самопочуття; у цілому КБК характеризувалась узагальненим показником ефективності на рівні $(13,1 \pm 4,7)\%$. Отже, селективно-диференційований вплив КБК серед пацієнтів з підвищеним КВР, коморбідним з неспсихотичними розладами психічної сфери дозволяє забезпечувати медико-психологічну складову зниження КВР.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням особливостей медико-психологічного супроводу пацієнтів з підвище-

ним КВР, коморбідним з іншими неспсихотичними розладами психічної сфери.

Література

1. Горбась І.М. Шкала SCORE у клінічній практиці: переваги й обмеження / І.М. Горбась // Здоров'я України. - 2008. - № 11 (1). - С. 40-41.
2. Личко А.Е. Медико-психологическое обследование соматических больных / А.Е. Личко, Н.Я. Иванов // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1980. - Т.80, № 8. - С. 1195-1198.
3. Нетяженко В.З. Пацієнт високого кардіоваскулярного ризику: як покращити прогноз / В.З. Нетяженко, О.Г. Пузанова // Внутрішня медицина. - 2008. - № 5-6. - С. 123-129.
4. Панченко М.С. Акцептор-індикатори поведінково-когнітивної корекції кардіоваскулярного ризику у молодому віці / М.С. Панченко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. - 2014. - Вип. 4 (124). - С. 242-250.
5. Панченко М.С. Кардіоваскулярний ризик та неспсихотичні порушення психічної сфери: медико-психологічний контент / М.С. Панченко // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - Вип. 3, Т. 2 (111). - С. 207-210.
6. Панченко М.С. Кардіоваскулярний ризик у молодому віці: частота та клінічні варіанти соматогенного астенічного симптомокомплексу / М.С. Панченко // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - Вип. 3, Т. 3 (112). - С. 183-186.

7. Панченко М.С. Прогностичне значення медико-психологічних факторів в оцінці серцево-судинного ризику / М.С. Панченко // Вісник проблем біології і медицини. - 2013. - Вип. 4, Т. 1 (104). - С. 193-197.
8. Панченко М.С. Психопатологічні симптоми при різних варіантах неспихотичних порушень у пацієнтів з підвищеним кардіоваскулярним ризиком / М.С. Панченко // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - Вип. 4, Т. 2 (114). - С. 172-176.
9. Панченко М.С. Реакції психічної дезадаптації в контексті обґрунтування диференційованого медико-психологічного супроводу пацієнтів з кардіоваскулярним ризиком / М.С. Панченко // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - Вип. 4, Т. 1 (113). - С. 168-171.
10. Приходько В.Ю. Пациент высокого риска - кто он? / В.Ю. Приходько // Здоров'я України. - 2010. - № 3. - С. 18-19.
11. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Заг. ред. В.М.Москаленко, Ю.В. Вороненко - Тернопіль, 2002. - С. 50-75.
12. Шальнова С.А. Оценка суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Комментарии к европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Шальнова, О.В. Вихирева // Рациональная фармакотерапия. - 2005. - № 3. - С. 54-56.
13. 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. - P. 180-189.

Реферат

КОГНИТИВНО-БИХЕВИОРАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕАКЦИЯМИ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ И СОМАТОГЕННЫМ АСТЕНИЧЕСКИМ СИМПТОМОКОМПЛЕКСОМ

Панченко Н.С.

Ключевые слова: медицинская психология, кардиоваскулярный риск, когнитивно-бихевиоральная коррекция.

В исследовании 47 пациентов с реакциями психической дезадаптации и 9 - с соматогенным астеническим симптомокомплексом и коморбидным с КВР, применена КБК. По результатам лечения выявлено, что среди лиц с повышенным КВР и РПД наиболее эффективным было влияние КБК на повышение настроения и снижения уровня и частоты личностной тревожности; в целом, КБК характеризовалась обобщённым показателем эффективности на уровне $(18,7 \pm 1,0)\%$. Среди лиц с повышенным КВР и САСК наиболее эффективным зарегистрировано влияние КБК на возрастание уровня активности и уровня самочувствия; в целом, КБК характеризовалась обобщённым показателем эффективности на уровне $(13,1 \pm 4,7)\%$. Продемонстрировано, что селективно-дифференцированное влияние КБК среди пациентов с повышенным КВР, который коморбиден с неспихотическими расстройствами психической сферы, позволяет обеспечивать медико-психологическую составляющую снижения КВР.

Summary

COGNITIVE AND BEHAVIOURAL CORRECTION OF CARDIOVASCULAR RISK: ESTIMATION OF ITS EFFICIENCY FOR PATIENTS WITH REACTIONS OF MENTAL DEADAPTATION AND SOMATOGENIC ASTHENIUM SYMPTOM COMPLEX

Panchenko N.S.

Key words: medical psychology, cardiovascular risk, cognitive-behavioural correction.

This article describes the effects produced by cognitive-behavioural correction (CBC) on 47 patients with reactions of mental deadaptation and 9 patients with somatogenic asthenia symptom complex and comorbid cardio-vascular reactions. According to the results of the treatment, it has been revealed that among the people with increased CVR and reactions of mental disadaptation, CBC produced the most marked effective on the mood improvement and decreased the level and frequency of personal anxiety. The CBC was characterized by efficiency at the level of $18.7 \pm 1.0\%$. Among the patients with elevated CVR and somatogenic asthenia symptom complex (SACS), the effect of CBC on the increase in the level of activity and well-being was the most pronounced. For these patients, the CSC was characterized by a generalized indicator of efficiency at the level $13.1 \pm 4.7\%$. It has been demonstrated that the selectively differentiated effect of CBC for the patients with elevated CVR, which is comorbid with nonpsychotic mental disorders makes it possible to provide the medical and psychological assistance for CVR reduction.

УДК 616.24–002–003.9:616.153.915:612

Пилипенко Н.О.

ПОРУШЕННЯ У СИСТЕМІ ПОЛ - АОЗ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ ТА ПНЕВМОКОНІОЗИ ПРОФЕСІЙНОГО ГЕНЕЗУ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Хвороби органів дихання пилової етіології – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та пневмокніоз (ПК) займають провідне місце в структурі професійної патології і призводять до суттєвого погіршення якості життя, стійкого порушення працездатності та інвалідизації. Рання діагностика цих захворювань викликає суттєві складності через слабку виразистість клінічних проявів і потребує подальшого пошуку критеріїв і методів оцінки показників ранніх метаболічних зрушень. На думку ряду авторів, первинні патогенетичні зрушення при формуванні патології дихальної системи тісно взаємопов'язані з перенапруженням механізмів утилізації активних форм кисню і ступенем порушень у системі ПОЛ-АОЗ, та в значній мірі визначаються станом імунної системи організму.

Ключові слова: пневмокніоз, система ПОЛ-АОЗ.

Робота була виконана на базі НДІ гігієни труда і професійних захворювань у рамках НДР інституту «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

Хвороби органів дихання пилової етіології – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та пневмокніоз (ПК) займають провідне місце в структурі професійної патології і призводять до суттєвого погіршення якості життя, стійкого порушення працездатності та інвалідизації [1,2]. Рання діагностика цих захворювань викликає суттєві складності через слабку виразистість клінічних проявів і потребує подальшого пошуку критеріїв і методів оцінки показників ранніх метаболічних зрушень [3,4].

На думку ряду авторів, первинні патогенетичні зрушення при формуванні патології дихальної системи тісно взаємопов'язані з перенапруженням механізмів утилізації активних форм кисню і ступенем порушень у системі ПОЛ-АОЗ, та в значній мірі визначаються станом імунної системи організму [5].

Як відомо, біологічні та біохімічні дані визначають головні складові гомеостазу крові, тому, наряду з вивченням імунологічної реактивності організму працюючих в умовах ливарного виробництва, було доцільним проаналізувати показники стану систем перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ), як найбільш інформативні ланки гомеостазу, оскільки їхній дисбаланс лежить в основі порушень метаболізму в цілому, і який, у значній мірі, відбивається на стані клітинних мембран. Крім того серед показників метаболізму при розвитку патології система ПОЛ-АОЗ відрізняється ранніми відхиленнями, у тому числі професійного генеза. Їм належить ведуча роль як у процесах адаптації здорового організму до екстремальних умов, так і в розвитку більш глибоких порушень при патології. Зокрема, вважається доведеним, що зміни в протіканні процесів ПОЛ є істотним патогенетичним механізмом у розвитку пилової патології легень. До вивчення були прийняті показники, що відображають стан початко-

вих, проміжних і кінцевих етапів ПОЛ: хемілюмінесценції сироватки при навантаженні Fe^+ ($\text{ХЛFe}^+\text{сп.}$, $\text{ХЛFe}^+\text{сум.}$), дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), а також показники, які нерозривно зв'язані з процесами ПОЛ – показники системи антиоксидантного захисту: хемілюмінесценція сироватки при навантаженні перекисом водню ($\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сп.}$, $\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сум.}$), а також активність одного з найбільш ємних антиоксидантів сироватки крові – церулоплазміну (ЦП) [6,7].

Мета дослідження

Вивчення показників ПОЛ та АОЗ у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень та пневмокніози професійного генезу.

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 107 осіб, які під час огляду лікарем-профпатологом були признані практично здоровими і хворі з встановленим діагнозом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) професійного генеза (101 особа) та пневмокніози (ПК) (41 особа), що було підтверджено даними професійного маршруту та умовами праці, описаними у санітарно-гігієнічній характеристиці робочого місця.

Виходячи із сучасних уявлень про механізми перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) в організмі та методичних підходів реєстрації інтенсивності окремих етапів ПОЛ, було обрано визначення інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ), а також швидкого спалаху та світлосуми хемілюмінесценції індукованої іонами двовалентного заліза ($\text{ХЛFe}^{2+}\text{сп.}$, $\text{ХЛFe}^{2+}\text{сум.}$) та перекису водню ($\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сп.}$, $\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сум.}$).

СХЛ відображає швидкість вільнорадикальних процесів у цілому, її рівень в контрольній групі – $(56,9 \pm 1,6)$ імп/с.

Іони Fe^{2+} визначають протікання ланцюгової реакції перекисного окислення наступним шляхом: вступаючи в реакцію з гідроперекисом, вони викликають появу вільних радикалів і розгалужування ланцюга окислення, взаємодіють з вільними радикалами і інгібують ланцюгове окислення. Експоненціально розвиток процесу окислення ліпідів істотно залежить від присутності іонів Fe^{2+} і їх концентрації: скорочення довжини ланцюгів перекисного окислення при збільшенні концентрації заліза; перемикає реакції сповільнюється на самоприскорення при зниженні кількості іонів Fe^{2+} , тому показники інтенсивності $\text{ХЛFe}^{2+}\text{сп.}$ та $\text{ХЛFe}^{2+}\text{сум.}$ використовувались для характеристики швидкості протікання проміжних етапів ПОЛ, їх рівень в групі контролю складав відповідно $(152,0 \pm 10,8)$ і $(126,9 \pm 10,3)$ імп/с.

Стан систем антирадикального і антиокислювального захисту визначався за показниками $\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сп.}$, $\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сум.}$ При навантаженні системи перекисом водню, система отримує додаткову кількість вільних радикалів, що утворюються в ході ланцюгової реакції, початковою ланкою якої є розкладання перекису водню ($2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{HO} + \text{O}_2$), далі молекулярний кисень взаємодіє з органічною сполукою з утворенням гідроперекисів і вільних радикалів. При активації молекули кисню розриваються не два, а тільки один хімічний зв'язок, в результаті чого утворюється перекисна група $-\text{O}-\text{O}-$, яка і приєднується, утворюючи перекис останнього. Головним або навіть єдиним первинним продуктом ферментативного окислення органічних сполук молекулярним киснем є гідроперекиси, що утворюються в резуль-

таті реакції: $\text{RH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROOH}$. Таким чином додана до зразку сироватці перекис водню розкладається біосистемою з утворенням вільних радикалів, які ініціюють ПОЛ, а інтенсивність ХЛ, ініційованої перекисом водню, відображає сумарну кількість біоантиокислювальної активності супероксиддисмутази та каталази, що дозволяє судити про стан АОС. Показники $\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сп.}$ та $\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сум.}$ в контрольній групі мали наступні значення: $(2760,0 \pm 149,0)$ та $(2088,0 \pm 48,0)$ імп/с відповідно.

Визначення інтенсивності ХЛ в сироватці крові проводилося на хемілюмінометрі ХЛМЦ-01, що дозволило вимірювати інтенсивність надслабкого світіння біопроб у діапазоні від 200 до 600 нм у режимі рахунку фотонів.

Комплекс прийнятих до вивчення біохімічних методів оцінки системи ПОЛ-АОЗ включав також визначення в сироватці і цільній крові обстежуваних первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) за допомогою спектрофотометрії при 233 нм, контрольний рівень ДК – $(4,78 \pm 0,11)$ мкМ/л. Стан системи ПОЛ також оцінювали по рівню одного з кінцевих продуктів ПОЛ – рівню малонового діальдегіду (МДА), який визначався за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (вміст МДА в контролі – $(8,11 \pm 0,32)$ мкМ/л), та церулоплазміну в сироватці крові, контрольні значення – $(13,8 \pm 0,64)$ мг%.

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі показників системи ПОЛ-АОЗ хворих працюючих в порівнянні зі здоровими (табл.), у хворих працюючих було виявлено ряд особливостей в залежності від патології.

Таблиця
Показники ПОЛ-АОЗ у обстежених

Показники	Здорові працюючі	Хворі працюючі	
		Хворі на ХОЗЛ	Хворі ПК
n	107	101	41
СХЛ	$68,1 \pm 5,3$	$38,9 \pm 3,5^*$	$32,7 \pm 8,0^*$
$\text{ХЛFe}^{2+}\text{сп.}$	$193,4 \pm 12,8$	$595,7 \pm 65,3^*$	$154,44 \pm 23,4$
$\text{ХЛFe}^{2+}\text{сум.}$	$125,6 \pm 4,3$	$141,3 \pm 6,1^*$	$79,1 \pm 11,3^*$
$\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сп.}$	$3769,5 \pm 302,0$	$4434,3 \pm 285,9^*$	$3722,1 \pm 511,0$
$\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сум.}$	$2188,3 \pm 184,0$	$2606,0 \pm 231,7^*$	$2485,8 \pm 163,2$
Дієнові кон'югати, мкМ/л	$5,24 \pm 0,87$	$6,22 \pm 0,65$	$5,14 \pm 0,79$
Малоновий діальдегід, мкМ/л	$8,79 \pm 0,51$	$13,63 \pm 1,78^*$	$10,68 \pm 2,25$
Церулоплазмін, мг%	$12,8 \pm 1,1$	$15,95 \pm 0,70^*$	$12,9 \pm 1,81$

Примітка: * – зрушення достовірні в порівнянні з групою контролю ($P < 0,05$).

У порівнянні зі здоровими працюючими ($68,1 \pm 5,3$) в обох групах виявлено достовірне зниження СХЛ. У групі хворих на ХОЗЛ ($38,9 \pm 3,5$) відхилення склали 49,2 % і значно більші – 52,9 % у хворих ПК ($32,7 \pm 8,0$).

Проведені дослідження показників системи ПОЛ зазначених вище груп дозволили виявити загальну закономірність – різноспрямованість зрушень по групах. Так, у хворих на ХОЗЛ в 3 рази збільшувалася інтенсивність швидкого спалаху з Fe^{2+} ($595,7 \pm 65,3$), при цьому зафіксовані зміни сумарного світіння ($\text{ХЛFe}^{2+}\text{сум.}$) ($141,3 \pm 6,1$) хоча і досягали достовірності, проте були менш вираженими – 12,5 %. Аналогічна спрямованість

змін спостерігалася і за змістом малонового діальдегіду ($13,63 \pm 1,78$), в цьому випадку здвиг склав 55,1 %. У змісті проміжних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів простежувалася аналогічна тенденція, проте, в цьому випадку достовірних змін не реєструвалося.

Для показників ПОЛ хворих ПК простежувалася протилежна за спрямованістю динаміка. Крім того, виявлені відхилення від показників здорових працюючих були не такими значними, як у хворих на ХОЗЛ. Так, в групі хворих ПК достовірні зміни фіксувалися лише по $\text{ХЛFe}^{2+}\text{сум.}$ ($79,0 \pm 11,34$) на 37,1 %. Рівень проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ: ДК ($5,14 \pm 0,79$) и МДА

(10,68±2,25) в цьому випадку були близькі до показників у здорових працюючих відповідно (5,24±0,87) і (8,79±0,51).

Динаміка зрушень показників системи АОЗ в групах працюючих хворих відповідала спрямованості, яка спостерігалась по системі ПОЛ. Як видно з отриманих даних, у хворих ПК показники зберігалися на рівні групи здорових працюючих. У хворих же ХОЗЛ система АОЗ активізувалась, про що можна судити по достовірним зрушенням ХЛН₂О₂сп. (4434,3±285,9) – на 17,6 %, ХЛН₂О₂сум. (2606,0±231,7) – на 19,1 % та вмісту церулоплазміну – на 24,6 %.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у здорових працюючих в умовах запиленості мали місце односпрямовані компенсовані зрушення за показниками системи ПОЛ-АОЗ, які знаходилися в прямій залежності від тривалості перебування обстежуваних у шкідливих умовах, що може свідчити про достатньо стійку систему антиоксидантного захисту у цього контингенту осіб.

Зміни, що реєструвалися в групах працюючих хворих, мали різний характер: у хворих на ХОЗЛ компенсаторні механізми на збільшення інтенсивності окремих етапів ПОЛ-АОЗ були недостатньо ефективні, оскільки швидкість протікання кінцевих етапів ПОЛ підвищувалась, крім того накопичувалися агресивні продукти гідроперекису ліпідів та МДА.

Висновки

1. В стані системи ПОЛ-АОЗ виявлено різноспрямованість зрушень в групах хворих: більш виражені відхилення від показників групи здорових працюючих були у осіб з ХОЗЛ, де по системі ПОЛ спостерігалось зростання інтенсивності швидкого спалаху з Fe⁺ та підвищення рівню

малонового діальдегіду, інтенсифікація процесів антиоксидантного захисту реєструвалась по збільшенню показників ХЛН₂О₂сп., ХЛН₂О₂сум. та кількості церулоплазміну в крові.

2. У хворих ПК спрямованість зрушень показників ПОЛ була протилежною за направленістю – достовірні зміни фіксувалися лише по ХЛFe⁺сум. У працюючих осіб з хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи було виявлено істотно порушення стану еритроцитарних мембран, яке більшою мірою виявлялося у хворих на ХОЗЛ.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними напрямками подальшого дослідження є вивчення в динаміці лікування стану системи ПОЛ-АОЗ та знаходження предикторів раннього розвитку вивчаємих хвороб.

Література

1. Еселевич С.А. О патогенетическом единстве пневмокониозов и пылевого бронхита / С. А. Еселевич, В. В. Разумов // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 7. – С. 28-32.
2. Лещенко И. В. Распространенность хронической обструктивной болезни легких на крупных промышленных предприятиях / И. В. Лещенко, И. И. Баранова, Н. А. Яковлева, М.В. Лозовская // Атмосфера. – 2004. – № 1. – С. 49-52.
3. Черняев А.Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // Consilium Medicum. – 2008. – № 10. – С. 57-63.
4. Полякова И. Н. Актуальные вопросы профессиональных заболеваний легких и перспективные направления исследований / И. Н. Полякова // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 7. – С. 1-5.
5. Dimopoulos G. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. [Text] / G. Dimopoulos [et al.] // Pulm Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 25(1). – P. 8-12.
6. Pham Q. Pneumoconiosis and asbestosis: Their global impact on lung diseases / Q. Pham // J Tuberc. and Lung Disease. – 2008. – Vol. 2, № 2. – P. 182-184.
7. Зарембо И. А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность / И. А. Зарембо // Аллергология. – 2006. – № 1. – С. 14-19.

Реферат

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПОЛ-АОЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ И ПНЕВМОКОНИОЗАМИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Пилипенко Н.О.

Ключевые слова: пневмокониоз, система ПОЛ-АОЗ.

Болезни органов дыхания пылевой этиологии - хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и пневмокониоз (ПК) - занимают ведущее место в структуре профессиональной патологии и приводят к существенному ухудшению качества жизни, устойчивого нарушения работоспособности и инвалидизации. Ранняя диагностика этих заболеваний вызывает существенные сложности из-за слабой выраженности клинических проявлений, и требует дальнейшего поиска критериев и методов оценки показателей ранних метаболических сдвигов. По мнению ряда авторов, первичные патогенетические сдвиги при формировании патологии дыхательной системы тесно взаимосвязаны с перенапряжением механизмов утилизации активных форм кислорода и степенью нарушений в системе ПОЛ-АОЗ, и в значительной степени определяются состоянием иммунной системы организма.

Summary

IMPAIRMENTS IN LIPID PEROXIDATION - ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND PNEUMOCONIOSIS OF OCCUPATIONAL GENESIS

Pylypenko N. O.

Key words: pneumoconiosis, lipid peroxidation □ antioxidant defence system, chronic obstructive pulmonary disease.

Dust-induced respiratory diseases, and in particular chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pneumoconiosis (PC) occupy a leading place in the structure of occupational pathology and lead to a significant deterioration in the quality of life, chronic health disorders and disability. Early diagnosis of these diseases is usually associated with significant difficulties due to their poor clinical manifestations, and requires

further search of criteria and evaluation methods for reliable indicators pointing out early metabolic changes. It is known, immunological and biochemical findings are the main indicators of blood homeostasis. Thus, along with the study of immunological reactivity of the persons working at foundry it was appropriate to analyze the performance status of lipid peroxidation (LP) and antioxidant protection (AP) as the most informative links of homeostasis. Moreover, any imbalances within this system suggest underlying metabolic disorders in general and reflect the state of the cell membranes. The indicators of the metabolism can also reflect the development of pathology and different early abnormalities in lipid peroxidation antioxidant defence system that plays a leading role in the process of body adaption to extreme conditions and the development of pathologies.

УДК: 616.381-002-001-089

Подлесний В.І., Лавренко Д.О., Лисенко Р.Б.

ТАКТИКА ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ «ВІДКРИТОГО ЖИВОТА» ПРИ ЛІКУВАННІ ПЕРИТОНИТУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В умовах хірургічного відділення багатoproфільного лікувального закладу м. Полтава ретроспективно проведено аналіз результатів лікування 127 осіб, у яких була застосована релапаротомія з 2011 по 2015 рр. До відкритого ведення черевної порожнини довелося вдаватися у 12 хворих. Вік хворих коливався від 16 до 94 років. Переважали пацієнти працездатного віку – 68(53,5%) осіб. Середній вік становив 55 років. В процесі лікування застосовано оригінальний спосіб тимчасового закриття черевної порожнини, при етапних оперативних втручаннях (Патент України на корисну модель № 101848 від 12.10.2015 бюл. № 19). Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок, що для покращення результатів лікування хірургічних хворих з розповсюдженими формами перитоніту, слід застосовувати методику «відкритого живота» та здійснювати пошук найбільш економічних та ефективних способів лапаростомії.

Ключові слова: релапаротомія, лапаростома, «відкритий живіт».

Вступ

Виконання повторних оперативних втручань з приводу розповсюдженого перитоніту і його ускладнень попри застосування значних матеріальних, технічних, організаційних та інтелектуальних ресурсів залишається однією із актуальних та невирішених проблем сучасної хірургії [2,10]. Частота розвитку післяопераційних ускладнень сягає від 10 до 23%, а летальність коливається на абсолютно неприйнятному рівні в 19-70% [3,5]. За умов необхідності виконання оперативних втручань при післяопераційному перитоніті летальність сягає до 90%. [6].

Поза дискусією медичної спільноти залишаються ключові принципи лікування перитоніту – максимально раннє усунення джерела та повноцінна санація черевної порожнини [1,4]. Однак питання вибору раціональної хірургічної тактики остаточно не вирішене, хоча й позиціонується хірургами як першочергове, відтісняючи адекватну антибактеріальну терапію та інтенсивне відновлення водно – електролітного балансу на другий план [5,7].

При виборі тактики лікування хворих з розповсюдженими формами перитоніту визначають дві принципові позиції – «коли?» та «скільки?». Це стосується строків виконання релапаротомії, та їхньої кількості, що базується на критеріях регресу вказаної патології [5,9].

На сучасному етапі розвитку хірургії тактика лікування розповсюдженого перитоніту залежить від того, як завершити первинну операцію – за-

кривати живіт, або ні. Під закритим методом лікування мають на увазі одноетапне оперативне втручання, яке є єдиним у конкретного хворого та передбачає зашивання лапаротомної рани. У тому випадку, коли лапаротомну рану не зашивають, а оперативне втручання завершують лапаростоєю, мова йде про спосіб «відкритого живота» [6,8,9].

«Відкритий живіт» – це метод, який передбачає використання технологій тимчасового закриття черевної порожнини шляхом формування діастазу країв шкіри та фасцій [9]. При «відкритому животі» (лапаростома) по всій довжині лапаротомного доступу або у більшій його частині рана відкрита, краї її вільно розведені, натяг паравульнарних тканин відсутній, тиск у черевній порожнині дорівнює атмосферному. При цьому відбувається ефект латералізації, або бокового зміщення країв м'язів черевної стінки, що перешкоджає одноетапному закриттю черевної порожнини [10].

Мета дослідження

Визначити місце методу «відкритого живота» при лікуванні перитоніту в структурі повторних оперативних втручань на органах черевної порожнини.

Матеріали та методи

У ретроспективне клінічне дослідження включені результати лікування 127 осіб, у яких була застосована релапаротомія з 2011 по 2015 рр. Інцидентність в групі склала 9,5%. До відкритого

ведення черевної порожнини довелося вдаватися у 12 хворих.

Пацієнти перебували на лікуванні в хірургічному відділенні багатопрофільного лікувального закладу м. Полтава. Вік хворих коливався від 16 до 94 років. Переважали пацієнти працездатного віку – 68(53,5%) осіб. Середній вік становив 55 років. Чоловіків було 66, жінок – 61.

Показаннями до відкритого ведення черевної порожнини вважали наступні стани: дефект передньої черевної стінки після травми або некротизуючого фасциїту, інфікованої евентрації, наявність набряку органів черевної порожнини та заочеревинного простору, термінальний перитоніт, синдром інтраабдомінальної гіпертензії, рецидивуючі перфорації гострих виразок кишечника.

Незалежно від етіологічного фактору та анамнезу захворювання, кожного хворого обстежували клінічно, лабораторно, виконували УЗД, фіброгастродуоденоскопію, комп'ютерну томографію, рентгенологічні дослідження, консультації суміжних фахівців. Дослідження були спрямовані на підтвердження абдомінальної патології, визначення тяжкості стану хворого.

Для об'єктивної оцінки стану хворих та визначення критеріїв вибору хірургічної тактики застосовували наступні шкали [5,7]:

1. Критерії діагностики сепсису з класифікацією ACCP/SCCM (1992).
2. Оцінка тяжкості стану хворого за системою APACHE II (1985 р).
3. Шкала SOFA (1994р).
4. Мангеймський індекс перитоніту (MPI)

(1987) та розрахунок прогнозованої летальності (1994).

5. Прогностичний індекс релапаротомії за J. F. Pujajo. (1993р).

6. Індекс черевної порожнини (1998р).

Багатофакторну хірургічну оцінку інтраопераційної ситуації проводили згідно класифікації «відкритого живота» за M. Bjorck (2009) [8]:

1. Відсутня фіксація;

1A: Чистий живіт, немає фіксації.

1B: Контамінований живіт, немає фіксації.

1C: Дефект порожнистого органу, немає фіксації.

2. Розвивається фіксація;

2A: Чистий живіт, розвивається фіксація.

2B: Контамінований живіт, розвивається фіксація.

2C: Дефект порожнистого органу, розвивається фіксація.

3. «Заморожений живіт»;

3A: Чистий, «заморожений живіт».

3B: Контамінований, «заморожений живіт».

4. Ентероатмосферна фістула, «заморожений живіт».

Результати та їх обговорення: серед 127 пацієнтів, яким виконували релапаротомію, у 24 (18,9%) осіб первинні операції носили плановий характер, за невідкладними показаннями первинні операції виконані 103 (81,1%) хворим.

Згідно нозологічних форм та кількісного показнику хворі розподілені наступним чином (табл.1).

Таблиця 1
Нозологічні форми абдомінальної патології.

№	Нозологічні форми абдомінальної патології	Кількість хворих	%
1	Злоякісні новоутворення	24	18,9
2	ЖКХ: Хронічний холецистит (свищи, жовтяниця)	13	10,2
3	Виразкова хвороба шлунку та ДПК	12	9,4
4	Порушення мезентеріального кровообігу	11	8,7
5	Гострий панкреатит	9	7,1
6	Гострий апендицит	8	6,3
7	Гостра кишкова непрохідність (спайкова)	7	5,5
8	Травма органів черевної порожнини	7	5,5
9	ЖКХ: Гострий холецистит	5	4,0
10	Хвороба Крона	4	3,1
11	Хронічний панкреатит (псевдокіста)	4	3,1
12	Флегмона заочеревинного простору	4	3,1
13	Защемлена грижа	4	3,1
14	Піосальпікс	3	2,4
15	Післяопераційна вентральна грижа	2	1,6
16	Абсцес печінки	2	1,6
17	Дивертикульоз товстої кишки	1	0,8
18	Свищи тонкої та товстої кишки	1	0,8
19	Первинний бактеріальний перитоніт	1	0,8
20	Перфорація прямої кишки	1	0,8
21	Аденома простати	1	0,8
22	Поліп сліпої кишки	1	0,8
23	Гострий гнійний парапроктит	1	0,8
24	Пролежні сечового міхура	1	0,8
	Всього	127	100

Серед 12 пацієнтів, у яких змушені були вдаватися до методу «відкритого живота», показаннями для проведення первинних оперативних втручань були наступні: перфоративна виразка шлунку та дванадцятипалої кишки – 3, рак товстої кишки – 2, мезентеріальний тромбоз – 2, перфорація прямої кишки, гострий апендицит, зовнішні кишкові нориці після алогерніопластики, перфорація сечового міхура, піосальпінкс – по одному випадку.

Вивчено основні причини, що вимагали виконання повторних оперативних втручань. Насамперед це термінальний перитоніт, абсцеси черевної порожнини та заочеревинного простору – 39 (30,6%), внутрішньочеревні кровотечі та гематоми – 18 (14,1%), післяопераційна рання спайкова кишкова непрохідність – 11 (8,7%), евістрація – 9 (7,1%), перфорація гострих виразок – 9 (7,1%), жовчний перитоніт – 8 (6,3%), нестійкість швів анастомозів – 8 (6,3%), search control та damage control – 6 (4,8%), післяопераційний панкреонекроз – 4 (3,1%), інші причини – 15 (11,9%). У 21 хворого спостерігалася комбінація ускладнень.

До методу «відкритого живота» при проведенні повторних оперативних втручань у 12 хворих вдавалися при наступних станах: термінальний перитоніт, абсцеси черевної порожнини та заочеревинного простору – 8 (66,7%), перфорація гострих виразок та свищи кишечника – 3 (25,0%), мезентеріальний ретромбоз – 1 (8,3%).

Клінічна інтерпретація проявів загальної запальної реакції згідно з критеріями ACCP/SCCM (1992) дозволила виявити сепсис та важкий сепсис у 100% хворих. У 2 пацієнтів був септичний шок. При оцінці важкості стану хворого за шкалою APACHE II виявлені середні цифри в 17,7 балів. Важкість органної дисфункції перед оперативним втручанням, що оцінювалася за шкалою SOFA, знаходилася в межах 0 – 24 балів. Середній рівень органної недостатності був 12,8 балів. Післяопераційна оцінка тяжкості перитоніту за Мангеймським перитонеальним індексом (MPI) виявила, що середнє значення MPI знаходилося на рівні 29,5 балів.

Застосування візуалізаційних методів оцінки характеру ураження органів черевної порожнини дозволило встановити середні параметри прогностичного індексу релапаротомії в 23,5 бали, індексу черевної порожнини - в 16,1 бал.

При виконанні первинної операції з приводу перитоніту метод «відкритого живота» за «програмою» застосовували у 7 осіб, після релапаротомії «за вимогою» – у 5. Всього у хворих з «відкритим животом» виконано 35 програмованих лапаросанаций. Їхня кількість у кожного конкретного пацієнта коливалася від 1 до 8.

Згідно з класифікацією «відкритого живота» за M.Bjorck (2009) форму 1A зустрічали під час 1 оперативного втручання, 1B – 9, 1C – 3, 2A – 5, 2B – 4, 2C – 3, 3A – 2, 3B – 3 операцій. Ентероатмосферна нориця (4 форма) мала місце під час

5 хірургічних втручань.

Серед відомих способів відкритої лапаростомії використовувалися наступні: власний спосіб – 4 пацієнта, спосіб «сандвіча» – 3, імпровізований спосіб – 2, застосування Bogota bag – 1, сітчастого імплантату – 1, вентрофілів – 1.

Власний спосіб тимчасового закриття черевної порожнини при етапних оперативних втручаннях (Патент України на корисну модель № 101848 від 12.10.2015 бюл. № 19) здійснюється наступним чином. Проводиться санація черевної порожнини та її дренивання за показаннями. Стерильною целофановою плівкою накриваються внутрішні органи. У рану черевної стінки вводиться поролонова прокладка, що відповідає за площею дефекту черевної стінки. Шкіра пацієнта після обробки антисептиком висушується. Фіксація країв операційної рани передньої черевної стінки здійснюється за допомогою плівки 3M Ioban (виробник «3M» США), яку наклеюємо широко по сторонах від рани, завдяки чому досягається герметизація черевної порожнини та створюється оптимальне розподілення внутрішньочеревного тиску.

Запропонований спосіб закриття лапаростомічної рани при використанні тактики «відкритого живота» дозволяє скоротити час доступу до черевної порожнини та тривалість її закриття для наступних санацій, регулює внутрішньочеревний тиск, знижує травматизацію тканин черевної стінки, забезпечує можливість візуального контролю ділянки оперативного втручання, герметизації черевної порожнини та попереджає розвиток вторинного інфікування.

Закриття лапаростомії здійснили у 6 (50%) хворих. Пошарову лапарографію вдалося виконати 1 пацієнту. Закриття живота за допомогою лише шкірно-підшкірного шару передньої черевної стінки виконали у 3 осіб. По одному випадку мали місце способи закриття лапаростомії сітчастим імплантатом з аутошкірою та за допомогою сепараційної абдомінопластики за Раміресом.

Серед 12 хворих з «відкритим животом» летальні наслідки мали місце у 8 (66,7%) осіб. 3 одужанням виписані 4 (33,3%) пацієнта.

Висновки

Згідно проведеного статистичного аналізу, спрямованого на визначення якості надання комплексної медичної допомоги хворим які потребували використання методики «відкритий живіт» вважаємо визначити наступні параметри: 1. Відкрите ведення черевної порожнини при абдомінальній патології є лікувальним заходом, який повинен бути застосований виключно за показаннями. 2. Для об'єктивізації оцінки стану хворих та визначення критеріїв вибору хірургічної тактики доцільно застосовувати наступні інтегральні системи: APACHE II, шкалу SOFA, Мангеймський індекс перитоніту, прогностичний індекс релапаротомії, індекс черевної порожнини,

критерії діагностики сепсису з класифікацією АССР/SCCM. 3. Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок, що основною причиною летальних наслідків є поліорганна недостатність на тлі сепсису. 4. Для покращення результатів лікування хірургічних хворих з розповсюдженими формами перитоніту слід застосовувати методику «відкритого живота» та здійснювати пошук найбільш економічних та ефективних способів лапаростомії.

Література

1. Андрющенко В.П. Програмована і вимушена релапаротомія у невідкладній абдомінальній хірургії / В.П. Андрющенко, Л.Р. Федоренко, С.Т. Чайковська // Харківська хірургічна школа. – 2006. – № 1(20). – С. 137 – 140.
2. Бойко В.В. Влияние цитокиноориентированной терапии на частоту развития гнойно-септических осложнений и выживаемость больных с послеоперационным перитонитом / В.В. Бойко, Ю.В. Иванова // Хірургія України. – 2011. – № 2(38). – С.54 – 59.
3. Лаберко Л.А. Индивидуальный прогноз тяжести течения послеоперационного периода и исхода распространенного перитонита / Л.А. Лаберко, Г.В. Кузнецов, А. Д. Родоман [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 2. – С. 29-33.

4. Лифшиц Ю.З. Лапаростомия в сочетании с вакуум-терапией в комплексном лечении вторичного генерализованного перитонита / Ю.З. Лифшиц, П.А. Зайченко, В.Л. Валецкий [и др.] // Хирургия України. – 2012. – № 2. – С.37 – 40.
5. Савельев В. С. Перитонит. Практическое руководство / В. С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – Москва: Литтерра, 2006. – 208 с.
6. Парфенова О.В. Оценка риска повторных оперативных вмешательств у пациентов с распространенным перитонитом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.17 «Хирургия» / О.В. Парфенова. – Челябинск, 2014. – 21 с.
7. Anderson O. Short and long term outcome of laparostomy following intra-abdominal sepsis / O. Anderson, A. Putnis, R. Bhardwaj [et al.] // Colorectal Dis. – 2011. – 13(2). – P. 20-32.
8. Bjorck M. Classification—important step to improve management of patients with an open abdomen / M. Bjorck, A. Bruhin, M. Cheatham, [et al.] // World J Surg. – 2012. – P.1154–1157.
9. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med. – 2013. – No.39(7). – P. 1190-1206.
10. Verdam F.J. Delayed primary closure of the septic open abdomen with a dynamic closure system / F.J. Verdam, D.E. Dolmans, M.J. Loos [et al.] // World J Surg. – 2011. – No.35(10). – P.2348-2355.

Реферат

ТАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА «ОТКРЫТОГО ЖИВОТА» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНИТА

Подлесный В.И., Лавренко Д.А., Лысенко Р.Б.

Ключевые слова: релапаротомия, лапаростомия, «открытый живот».

В условиях хирургического отделения многопрофильного лечебного учреждения г. Полтава ретроспективно проведен анализ результатов лечения 127 человек, у которых была применена релапаротомия с 2011 по 2015 гг. У 12 пациентов вынуждено пришлось использовать открытое ведение брюшной полости. Возраст больных колебался от 16 до 94 лет. Преобладали пациенты трудоспособного возраста - 68 (53,5%) человек. Средний возраст составил 55 лет. В процессе лечения использован оригинальный способ временного закрытия брюшной полости, при этапных оперативных вмешательствах (Патент Украины на полезную модель № 101848 от 12.10.2015 бюл.№19).

Открытое ведение брюшной полости при абдоминальной патологии является лечебным мероприятием, применение которого должно быть исключительно по показаниям. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что для улучшения результатов лечения хирургических больных с распространенными формами перитонита следует применять методику «открытого живота» и осуществлять поиск наиболее экономичных и эффективных способов лапаростомии.

Summary

TACTICS OF OPEN ABDOMEN PROCEDURE IN INTEGRATED TREATMENT OF PERITONITIS

Podlesniy V.I., Lavrenko D.A., Lysenko R.B.

Key words: relaparotomy, laparostoma, open abdomen procedure.

In the conditions of the surgical department of the general medical setting in Poltava we carried out retrospective analysis of the outcomes of the treatment of 127 people who had had relaparotomy for 2011 – 2015. 12 patients were managed by using open abdominal procedure. The age of patients ranged from 16 to 94 years, with the prevalence of the patients aged 68 (53.5%). The average age was 55 years. During the surgery, the original technique of temporary closure of the abdominal cavity was used with stage-by-stage surgical interventions (Patent of Ukraine for utility model No. 101848 dated 12.10.2015, Bull. No. 9). Open abdominal management with abdominal pathology is a curative measure, which should be applied exclusively according to the indications. The analysis of the obtained results allows us to draw a conclusion that in order to improve the results of treatment of surgical patients with common forms of peritonitis, the open abdomen technique can be quite effective and searching for the most economical and effective methods of laparotomy is promising approach.

УДК 617.3:612.7:616.74-577

Радченко В.О., Скіданов А.Г., Морозенко Д.В., Перфільєв О.В., Пionтковський В.К.

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ СТАНУ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНИХ М'ЯЗІВ У ХВОРИХ НА ГРИЖІ ТА СТЕНОЗИ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків

*Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті розглядається питання значення біохімічних маркерів сироватки крові та м'язової тканини для оцінки стану паравертебральних м'язів у хворих із грижами та стенозами поперекового відділу хребта. Зниження активності креатинфосфокінази (КФК) у крові у хворих з грижами була на 45,3 % і складала $68,6 \pm 7,52$ U/L ($p < 0,001$), із стенозом – на 44,1 %, $70,1 \pm 14,41$ U/L ($p < 0,05$) порівняно з показником клінічно здорових осіб – $125,3 \pm 5,57$ U/L. Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові клінічно здорових осіб складала $318,6 \pm 11,29$ U/L, у хворих на грижі – $620,3 \pm 56,9$ U/L ($p < 0,001$), на стенози – $647,2 \pm 49,4$ U/L ($p < 0,001$). Збільшення ЛДГ в сироватці крові в обох групах пацієнтів свідчить про розвиток запально-дистрофічного процесу у м'язах поперекового відділу хребта, і корелює із зниженням КФК у сироватці крові ($r = 0,91$). Низька КФК у крові корелює із зниженням вмісту креатинфосфату в тканині багатороздільного м'яза ($r = 0,83$). Вміст креатинфосфату у багатороздільному м'язі був знижений на 55,3 % у хворих на грижі поперекового відділу хребта порівняно із середнім показником у здорових людей. Зниження активності КФК та зростання активності ЛДГ у сироватці крові пацієнтів із грижами та стенозами поперекового відділу хребта можуть вказувати на структурно-функціональні порушення стану паравертебральних м'язів.

Ключові слова: паравертебральні м'язи, поперековий відділ хребта, грижа, стеноз, креатинфосфокіназа, лактатдегідрогеназа, креатинфосфат.

Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи за 2016–2018 рр. «Дослідити структурно-метаболичні порушення у м'язовій та сполучній тканинах у хворих на дегенеративні захворювання поперекового відділу хребта та вплив на них коморбідної патології», № держ. реєстрації 0116U001085.

Вступ

Дегенеративні захворювання хребта у всьому світі є однією із найбільш поширених причин втрати працездатності. В Україні дегенеративні захворювання хребта діагностують у 5 % працівників індустріальної сфери, щорічно по медичну допомогу з приводу дегенеративних захворювань хребта звертаються більше 1 млн. пацієнтів, близько 16 тисячам з них встановлюють інвалідність. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта, сколіози невстановленої етіології складають від 7,7 до 42,0 % від загальних захворювань хребта. Із великої кількості захворювань хребта виділяють дегенеративні, диспластичні, неопластичні й запальні. На основі аналізу проведених досліджень було встановлено, що ця група захворювань відноситься до мультифакторних [1]. Порушення структури паравертебральних м'язів як стабілізаторів хребтових рухових сегментів відносять до факторів ризику розвитку дегенеративних захворювань поперекового відділу хребта [2,3]. Паравертебральні м'язи відіграють значну роль у забезпеченні механічної стабільності хребта, захищаючи його структури від руйнування внаслідок навантаження. Зміни паравертебральних м'язів з віком, у результаті травм або дегенеративних процесів неминує призводити до порушення їх функції, що може спричинити хронічний біль у поперековому відділі хребта [4,5,6,7].

Певну увагу фахівці приділяють впливу паравертебральних м'язів на розвиток спондилодезу, який все ще залишається «золотим стандартом»

лікування пацієнтів з різноманітними захворюваннями і травматичними ушкодженнями хребта [8,9,10,11,12]. Однак за даними літератури кількість незрощень досягає 40,0 % [13]. У деяких випадках причини невдачі зрозумілі й можуть бути пов'язані з важкою супутньою патологією (наприклад цукровим діабетом або тютюнопалінням, які заважають процесам нейроваскуляризації), невдалою інструментацією. Але частіше розуміння істинних причин незадовільних результатів виконання спондилодезу відсутнє. Тому багато робіт присвячено вивченню біологічних механізмів формування спондилодезу [9,14,15,16,17,18,19]. Доведено, що паравертебральні м'язи відіграють важливу роль для утворення спондилодезу хребта (spinefusion) та зрощення інших кісток скелета. Показано, що м'язи забезпечують проростання судин у зону зрощення кісток, служать джерелом кисню, факторів росту, створюють умови для клітинної міграції [9,20,21].

Структурно-функціональні зміни паравертебральних м'язів у пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта та в експерименті на щурах показали необхідність більш глибокого вивчення цих процесів з метою визначення найбільш інформативних, у тому числі біохімічних, маркерів [12,19,22]. Загальноприйнято, що фізичні вправи впливають на структурно-функціональні особливості паравертебральних м'язів та результати консервативного лікування [4]. Проте вплив м'язової активності на результат хірургічного лікування, а саме утворення повноцінного заднього спондилодезу, залишається маловивченим. Таким чином, визначення стану

метаболізму м'язової тканини на основі результатів біохімічних досліджень у хворих на дегенеративні захворювання хребта є передумовою ефективного їх хірургічного й консервативного лікування, що покращить якість медичної допомоги.

Мета дослідження

Визначити стан паравертебральних м'язів на основі біохімічних маркерів сироватки крові та м'язової тканини у пацієнтів із грижами та стенозами поперекового відділу хребта.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводились упродовж 2016 року на базі відділів інструментальної та малоінвазивної хірургії хребта і лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та судобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України». Було проведено обстеження 32 пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта віком від 24 до 72 років, яких розподілили на дві групи: перша група – хворі із грижами поперекового відділу хребта ($n=23$), друга – хворі із стенозом у поперековому відділі хребта ($n=9$). Контрольну групу складали 30 практично здорових людей віком від 27 до 50 років. Серед них 13 чоловіків та 17 жінок. Контрольну групу складали 30 практично здорових людей, віком від 27 до 50 років,

серед них 13 чоловіків та 17 жінок. У якості матеріалу для дослідження була використана сироватка крові та фрагменти тканин багатороздільних м'язів хребта. Проби крові для досліджень відбирали з ліктьової вени натщесерце, фрагменти м'язової тканини (*m. multifidus*) видаляли під час декомпресивно-стабілізуючих операцій в процесі скелетування хребців під час доступу до поперекового відділу хребта.

Під час лабораторного обстеження хворих у сироватці крові було визначено активність ферментів креатинфосфокінази (КФК) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) – кінетичними методами [23]. Вміст креатинфосфату у м'язовій тканині визначали за вмістом фосфору, визначеному методом Фіске – Суббароу [24]. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів проводили за параметричним критерієм Ст'юдента. Кореляцію між вмістом креатинфосфату у м'язовій тканині та активністю КФК сироватки крові визначали за Спірменом [25].

Результати досліджень та їх обговорення

Активність КФК у крові була знижена в обох групах пацієнтів, проте активність ЛДГ, навпаки, підвищувалася (рис. 1).

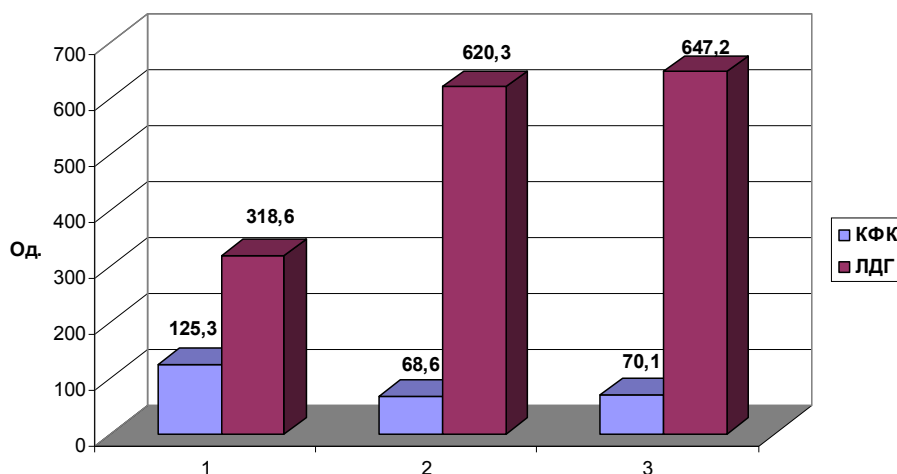


Рис. 1. Активність маркерних ферментів м'язової тканини у крові у пацієнтів із дегенеративними захворюваннями поперекового відділу хребта: 1 – клінічно здорові ($n=30$); 2 – грижі ($n=23$); 3 – стеноз ($n=9$).

Зниження активності КФК у крові у хворих з грижами була на 45,3 % і складала $68,6 \pm 7,52$ U/L ($p < 0,001$), із стенозом – на 44,1 %, $70,1 \pm 14,41$ U/L ($p < 0,05$) порівняно з показником клінічно здорових осіб – $125,3 \pm 5,57$ U/L. Активність ЛДГ у крові клінічно здорових осіб складала $318,6 \pm 11,29$ U/L, у хворих на грижі – $620,3 \pm 56,9$ U/L ($p < 0,001$), на стенози – $647,2 \pm 49,4$ U/L ($p < 0,001$). Очевидно, це пов'язано із тим, що у пацієнтів з дегенеративними захворюваннями поперекового відділу хребта відбуваються порушення функціонального стану паравертебральних м'язів. Сутність цих

порушень полягає у тому, що пацієнти мало рухаються внаслідок вираженого больового синдрому, і це, як наслідок, призводить до дистрофічних змін у паравертебральних м'язах. Це віддзеркалюється у суттєвому зниженні активності КФК – ферменту, який зазвичай є маркером активності м'язової тканини. Низька активність КФК у крові пов'язана із зниженням вмісту у тканині багатороздільного м'яза креатинфосфату ($r=0,83$) – основного макроергу, який синтезується у м'язових волокнах за участі КФК (рис. 2).

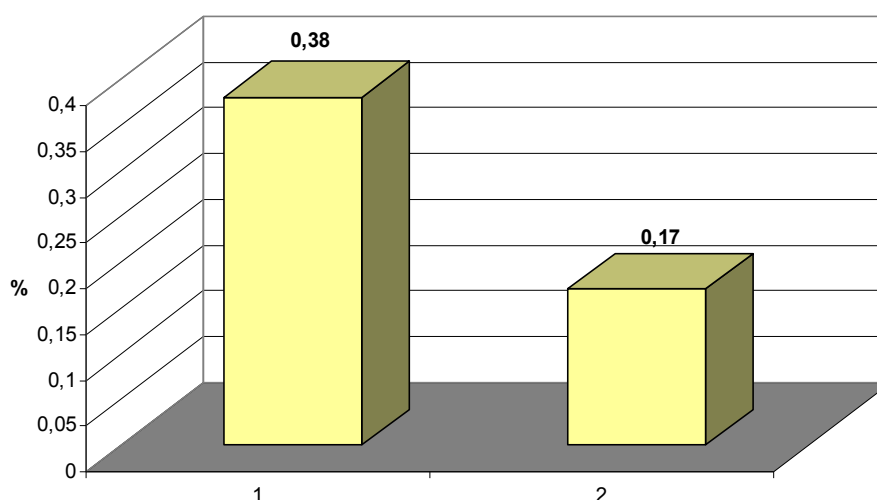


Рис. 2. Вміст креатинфосфату в тканині паравертебральних м'язів у хворих із грижами поперекового відділу хребта: 1 – у здорових людей (0,20–0,55 %, у середньому 0,38 %); 2 – хворі (0,15 – 0,20 %, в середньому – 0,17 %, n=8).

За даними наших досліджень, вміст креатинфосфату у багатороздільному м'язі був знижений на 55,3 % у хворих на грижі поперекового відділу хребта порівняно із середнім показником у здорових людей [26]. Це, очевидно, підтверджує наявність дистрофічних порушень у паравертебральних м'язах, що віддзеркалюється у зниженні активності КФК у сироватці крові. Таким чином, можна припустити, що зниження такого біохімічного маркера як КФК у сироватці крові пацієнтів із грижами поперекового відділу хребта непрямым чином вказує на структурно-функціональні порушення з боку паравертебральних м'язів, а також підтверджує зниження рухової активності пацієнтів. Очевидно, збільшення активності ЛДГ в сироватці крові в обох групах пацієнтів (у хворих із грижами – на 94,7 %, із стенозом – у 2 рази) свідчить про розвиток запально-дистрофічного процесу у м'язах поперекового відділу хребта і корелює із зниженням активності КФК у сироватці крові ($r=0,91$). Адже відомо, що суттєве зростання активності ЛДГ може спостерігатися за будь-якого патологічного процесу, який супроводжується руйнуванням клітин та втратою ними цитоплазми, в тому числі – при травмах та атрофії скелетних м'язів. Однак, з нашого дослідження такі хворі були виключені.

Висновки

1. У хворих на грижі та стенози поперекового відділу хребта відбуваються зміни активності ферментів в сироватці крові – знижується активність КФК і підвищується активність ЛДГ.

2. Низька активність КФК крові у пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта (грижі, стенози) може служити діагностичним показником структурно-функціональних розладів багатороздільних м'язів у ділянці попереку.

Перспективи подальших досліджень

Планується проведення подальших досліджень щодо визначення діагностичної значущості біохімічних маркерів метаболізму м'язової та сполучної тканини для оцінки стану паравертебральних м'язів при дегенеративних захворюваннях поперекового відділу хребта та їх прогностичної значущості для оцінки результатів хірургічного лікування.

Література

1. Корж Н. А. Патогенетическая классификация дегенеративных заболеваний позвоночника / Н. А. Корж, А. И. Продан, А. Е. Барыш // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2004. – № 3. – С. 5–13.
2. Crossman K. Chronic low back pain-associated paraspinal muscle dysfunction is not the result of a constitutionally determined «adverse» fiber-type composition / K. Crossman, M. Mahon, P. J. Watson [et al.] // Spine. – 2004. – Vol. 29 (6). – P. 628–634.
3. Hultman G. Body composition, endurance, strength, cross-sectional area, and density of MM Erector Spinae in men with and without low back pain / G. Hultman, M. Nordin, H. Saraste [et al.] // J. Spinal Dis. – 1993. – Vol. 6. – P. 114–123.
4. Rissanen A. Back muscles and intensive rehabilitation on patients with chronic low back pain. Effects on back muscle structure and function and patient disability / A. Rissanen. – Jyväskylä : University of Jyväskylä, 2004. – 90 p.
5. Crawford R.J. Rate of lumbar paravertebral muscle fat infiltration versus spinal degeneration in asymptomatic populations: an age-aggregated cross-sectional simulation study / R.J. Crawford, T. Volken, S. Valentin [et al.] // Scoliosis Spinal Disord. – 2016. – № 11. – P. 21.
6. Скіданов А.Г. Оцінювання паравертебральних м'язів тканин за допомогою комп'ютерної томографії / А.Г. Скіданов, О.Г. Аврун, М.Ю. Тимкович [та ін.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 3. – С. 61–65.
7. Скіданов А.Г. Функциональное состояние мышц спины у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника / А.Г. Скіданов, Д.Р. Дуплий, И.В. Котульский [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 4. – С. 59–67.
8. Радченко В. А. Практикум по стабилизации грудного и поясничного отделов позвоночника / В. А. Радченко, Н. А. Корж. – Харьков : Прапор, 2004. – 154 с.
9. Радченко В.А. Формування заднього спондилодезу залежно від різної фізичної активності у тварин / В.А. Радченко, А.Г. Скіданов, Н.О. Ашукіна [та ін.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2016. – № 2. – С. 55–59.
10. Справочник ортопеда / Под. ред. Н. А. Коржа, В. А. Радченко. – К. : ООО «Доктор медиа», 2011. – 378 с.
11. Kotani Y. Effect of minimally invasive lumbar posterolateral fusion using percutaneous pedicle screw on paravertebral muscle change

- and postoperative residual low back pain / Y. Kotani, K. Abumi, H. Sudo [et al.] // *Spine*. – 2011. – Vol. 11, Suppl. 10. – P. 103–104.
12. Скіданов А.Г. Структурні особливості багатороздільного м'язу шурів після транспедікулярної фіксації хребців за умов різної рухової активності / А.Г. Скіданов, Н.О. Ашукіна, З.М. Данишук [та ін.] // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2015. – № 2. – С. 85–92.
 13. Boden S.D. Biology of lumbar spine fusion and use of bone graft substitutes: present, future, and next generation / S.D. Boden // *Tissue Eng.* – 2000. – № 6. – P. 383–399.
 14. Bawa Maneesh Paraspinal Muscle Vasculature Contributes to Posterolateral Spinal Fusion / Maneesh Bawa, Aimee L. Schimizzi, Bryan Leek [et al.] // *Spine*. – 2006. – Vol. 31, № 8. – P. 891–896.
 15. Theiss S.M. The effect of nicotine on gene expression during spine fusion / S.M. Theiss, S.D. Boden, G. Hair [et al.] // *Spine*. – 2000. – № 25. – P. 2588–2594.
 16. Boden S.D. Biology of lumbar spine fusion and bone graft materials. In: International Society for Study of the Lumbar Spine Editorial Committee, ed. The Lumbar Spine, 2nd ed. / S.D. Boden, J.H. Schimandle. – Philadelphia : Saunders, 1996. – P. 1284–1306.
 17. Grauer J.N. Evaluation of OP-1 as a graft substitute for intertransverse process lumbar fusion / J.N. Grauer, T.C. Patel, J.S. Erulkar [et al.] // *Spine*. – 2001. – № 26. – P. 127–133.
 18. Радченко В.А. Оценка состояния паравертебральных мышц поясничного отдела позвоночника с помощью компьютерной томографии (обзор литературы) / В.А. Радченко, А.Г. Скіданов, Ю.А. Змиенко [и др.] // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2013. – № 4. – С. 128–133.
 19. Радченко В.О. Структурные особенности паравертебральных мышц в норме, при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника и после хирургического вмешательства (обзор литературы) / В.О. Радченко, Н.В. Дедух, Н.О. Ашукіна [та ін.] // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2014. – № 4. – P. 122–127.
 20. Connolly J.F. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions / J.F. Connolly, R. Guse, J. Tiedeman [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1991. – № 266. – P. 259–270.
 21. Cierny G. Primary versus delayed soft tissue coverage for severe open tibial fractures: a comparison of results / G. Cierny, H.S. Byrd, R.E. Jones // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1983. – № 178. – P. 54–63.
 22. Скіданов А.Г. Біохімічні маркери для оцінювання стану м'язів за умов дегенеративних захворювань хребта (огляд літератури) / А.Г. Скіданов, Ф.С. Леонтьєва, Д.В. Морозенко [та ін.] // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2016. – № 4. – С. 119–124.
 23. Клінічна біохімія: навчальний посібник / [О.П. Тимошенко, Л.М. Вороніна, В.М. Кравченко та ін.]. – Харків : Золоті сторінки, 2003. – 239 с.
 24. Губич О.И. Биознергетика: методическое пособие к лабораторным занятиям, задания для самостоятельной работы и контроля знаний студентов / О.И. Губич, С.И. Мохорева. – Минск : БГУ, 2010. – 40 с.
 25. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
 26. Хмелевский Ю.В. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии / Ю.В. Хмелевский, О.К. Усатенко. – К.: Здоровье, 1987. – 160 с.

Реферат

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СОСТОЯНИЯ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНЫХ МЫШЦ У БОЛЬНЫХ С ГРЫЖАМИ И СТЕНОЗАМИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Радченко В.А., Скіданов А.Г., Морозенко Д.В., Перфильев А.В., Пионтковский В.К.

Ключевые слова: паравертебральные мышцы, поясничный отдел позвоночника, грыжа, стеноз, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, креатинфосфат.

В статье рассматривается вопрос значения биохимических маркеров сыворотки крови и мышечной ткани для оценки состояния паравертебральных мышц у больных с грыжами и стенозом поясничного отдела позвоночника. Активность креатинфосфокиназы (КФК) в крови у больных с грыжами была снижена на 45,3 % и составляла $68,6 \pm 7,52$ U/L ($p < 0,001$), со стенозом – на 44,1 %, $70,1 \pm 14,41$ U/L ($p < 0,05$) по сравнению с показателем клинически здоровых лиц – $125,3 \pm 5,57$ U/L. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови клинически здоровых лиц составляла $318,6 \pm 11,29$ U/L, у больных с грыжами – $620,3 \pm 56,9$ U/L ($p < 0,001$), со стенозом – $647,2 \pm 49,4$ U/L ($p < 0,001$). Увеличение ЛДГ в сыворотке крови в обеих группах пациентов свидетельствует о развитии воспалительно-дистрофического процесса в мышцах поясничного отдела позвоночника, и коррелирует со снижением КФК в сыворотке крови ($r = 0,91$). Низкая КФК в крови коррелирует со снижением содержания креатинфосфата в ткани многораздельной мышцы ($r = 0,83$). Содержание креатинфосфата в многораздельной мышце было снижено на 55,3 % у больных с грыжами поясничного отдела позвоночника по сравнению со средним показателем у здоровых людей. Снижение активности КФК и возрастание активности ЛДГ в сыворотке крови пациентов с грыжами и стенозами поясничного отдела позвоночника могут указывать на структурно-функциональные нарушения состояния паравертебральных мышц.

Summary

BIOCHEMICAL MARKERS OF PARAVERTEBRAL MUSCLES IN PATIENTS WITH HERNIAS AND LUMBAR SPINE STENOSIS

Radchenko V. O., Skidanov A. G., Morozenko D. V., Perfiliev O. V., Piontkovsky V. K.

Key words: paravertebral muscles, lumbar spine, hernia, stenosis, creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase, phosphocreatine.

The article discusses the importance of biochemical markers of blood serum and muscle tissue for the assessment of paravertebral muscles in patients with hernias and stenosis of the lumbar spine. Reduced activity of creatine phosphokinase (CPK) in the blood of patients with hernias was 45.3 % and made up 68.6 ± 7.52 U/L ($p < 0.001$), in patient with stenosis it formed 44.1 %, 70.1 ± 14.41 U/L ($p < 0.05$) compared with the values of healthy individuals, who had 125.3 ± 5.57 U/L. Lactate dehydrogenase (LDH) activity in the blood of healthy persons was 318.6 ± 11.29 U/L, in the patients with hernia – 620.3 ± 56.9 U/L ($p < 0.001$), with stenosis – 647.2 ± 49.4 U/L ($p < 0.001$). Increased LDH in serum in both groups of patients shows the development of inflammatory and degenerative processes in the muscles of the loin, and correlates with a decrease in serum CPK ($r = 0.91$). Low CPK in the blood correlates with the decrease of creatine in multifid muscle tissue ($r = 0.83$). The content of phosphocreatine in multifid muscle was reduced to 55.3% in the patients with lumbar hernias compared to healthy people. Reduced CPK activity and increased LDH activity in the blood serum of the patients with hernias and stenosis of the lumbar area may indicate structural and functional disorders in paravertebral muscles.

УДК 615.036.8:615]-02

Скрипніков А.М., Кидонь П.В.

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ФОРМУ ШИЗОФРЕНІЇ, ПОЄДНАНУ З ВЖИВАННЯМ КАНАБІНОЇДІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою роботи було вивчити вплив на позитивні симптоми шизофренії атипичних нейролептиків у хворих на параноїдну форму шизофренії, які вживають канабіноїди. Були обстежені 173 пацієнта за допомогою клініко-психопатологічного, клініко-катамнестичного та психодіагностичного методів. Для об'єктивізації дослідження психопатологічної симптоматики та бальної оцінки кожного симптому була використана частина шкали позитивної та негативної симптоматики (PANSS), яка стосувалася саме позитивних симптомів. Виявлено, що відповідь на антипсихотичну терапію у хворих на параноїдну форму шизофренії, поєднану з вживанням канабіноїдів, є гіршою, ніж у хворих на шизофренію, без супутньої наркологічної патології. Збудження, маячні ідеї величч та ворожість гірше редукувалися під впливом антипсихотичної терапії у пацієнтів, хворих на параноїдну форму шизофренії, поєднану з вживанням канабіноїдів ($p < 0,05$). Отримані дані можуть бути використані при проведенні лікувально-реабілітаційних заходів у даної групи хворих.

Ключові слова: шизофренія, канабіноїди, нейролептики.

Робота є фрагментом НДР «Клініко-психопатологічні та патопсихологічні характеристики пацієнтів з шизофренією та шизофреноподібними психозами, поєднаними з вживанням канабіноїдів», державний реєстраційний номер 0113U001378.

Вступ

Незважаючи на тривалий термін вивчення шизофренії, вона й досі залишається однією з найактуальніших проблем сучасної медичної науки. Це відображено в звітах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), де контроль над дослідженнями шизофренії названий однією з її пріоритетних завдань [1]. Інтерес ВООЗ пояснюється величезними громадськими витратами, зумовленими шизофренією, та вкрай несприятливим впливом цього захворювання на показники здоров'я населення в цілому [2]. Даний факт, пояснює чому проблема вивчення лікарської відповіді при терапії загострення шизофренії є однією з провідних для сучасної психіатрії [3]. За різними даними, до 40% пацієнтів, незважаючи на проведені лікування, не досягають достатньої якості ремісії. З цієї проблемою в значній мірі перегукується питання складності емпіричного підбору терапії [4]. У той же час, наркотична залежність є однією з найбільш гострих проблем сучасності. Дані статистики свідчать про те, що в Україні розгортається епідемія адиктивної патології [5]. Тому дослідження шизофренії, обтяженої вживанням канабіноїдів (найпоширенішої наркотичної речовини) є дуже актуальним та соціально значимим. Вищевказані факти спонукали і визначили вибір і напрямки даного наукового дослідження.

Мета роботи

Метою роботи було вивчити вплив на позитивні симптоми шизофренії атипичних нейролептиків у хворих на параноїдну форму шизофренії, які вживають канабіноїди.

Матеріал та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети після отримання інформованої згоди було обстежено 173 чоловіків віком від 19 до 47 років хворих на параноїдну форму шизофренії, які проходили ста-

ціонарне лікування в Полтавській обласній клінічній психіатричній лікарні ім. О.Ф. Мальцева в 2011-2016 рр. Діагноз параноїдної форми шизофренії ґрунтувався на підставі діагностичних критеріїв рубрики F20.0 МКХ-10. Стан усіх обстежених на момент початку дослідження характеризувався як загострення параноїдної шизофренії. Усіх обстежених було розподілено на дві клінічні групи: основну та контрольну. Основну групу склали 83 (47,98%) хворих, на параноїдну форму шизофренії (F20.0), які вживали канабіс не менше 6 місяців. Контрольну групу склали 90 (52,02%) пацієнтів, хворих на параноїдну форму шизофренії, які не мали систематичного вживання чи залежності від будь-яких наркотичних речовин, окрім нікотину.

Шляхом рандомізації пацієнтам з обох груп в приблизно рівному співвідношенні були призначені наступні атипичні нейролептики: рисперидон, паліперидон, оланзапін та кветіапін. Призначення нейролептиків ґрунтувалося на актуальних протоколах лікування параноїдної форми шизофренії. В основній групі цей розподіл виглядав наступним чином: рисперидон отримували 21 (25,3%) пацієнт, паліперидон – 21 (25,3%), оланзапін – 21 (25,3%), кветіапін – 20 (24,1%). В контрольній групі рисперидон був призначений 23 (25,6%) хворим, паліперидон – 23 (25,6%), оланзапін – 22 (24,4%), кветіапін – 22 (24,4%).

Всі хворі були обстежені за допомогою клініко-психопатологічного, клініко-катамнестичного та психодіагностичного методів. Для об'єктивізації дослідження психопатологічної симптоматики та бальної оцінки кожного симптому була використана частина шкали позитивної та негативної симптоматики (PANSS), яка стосувалася саме позитивних симптомів. Шкала застосовувалася під час госпіталізації (стан хворого кваліфікувався як загострення) та безпосередньо перед випискою з психіатричного стаціонару (стан хворого кваліфікувався як ремісія).

Таким чином нами були проаналізовані наступні пункти шкали: маячення, концептуальна дезорганізація, галюцинаторна поведінка, збудження, ідеї величі, ідеї переслідування, ворожість, кожний з яких розділений на 7 градацій за тяжкістю відповідних проявів – від 1 (відсутність) до 7 (крайній ступінь вираженості) [6].

Статистична обробка отриманих даних проводилася методами математичної статистики за допомогою програми Microsoft Excel пакету програми Microsoft Office 2010. Методом оцінки достовірності різниці між порівнюваними даними був критерій Ст'юдента. Різниця вважалася ймовірною при $p < 0,05$ [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення рівнів вираженості позитивних синдромів за допомогою шкали PANSS показало, що маячні ідеї у пацієнтів обох груп редукувалися під впливом призначеної терапії. У пацієнтів основної групи середній бал під час загострення становив 4,82, під час ремісії – 3,36, у контрольній групі середній бал був 4,41 та 3,18 відповідно.

Виразеність дезорганізації мислення у пацієнтів обох груп також зменшилася, не виявляючи значимої різниці в бальних показниках. Під час госпіталізації середній бал становив 3,82 в основній групі та 3,21 у контрольній. На момент становлення ремісії – 3,41 в основній групі та 2,81 у контрольній.

Найбільшу терапевтичну відповідь можна було спостерігати в галюцинаторній симптоматиці, наявній у пацієнтів. Під впливом сучасної антипсихотичної терапії вона була майже відсутня на момент виписки. У основній групі бал становив 1,19 (під час госпіталізації – 3,60), у контрольній – 1,17 (під час госпіталізації – 3,87).

За критерієм «збудження» були виявлені наступні результати. У пацієнтів основної групи середній бал під час загострення становив 4,99,

під час ремісії – 4,36, у контрольній групі середній бал був 3,76 та 1,81 відповідно. Незважаючи на прийом антипсихотиків, пацієнти основної групи залишалися гіперактивними, дратівливими, емоційно лабільними.

За критерієм «маячні ідеї величі» були виявлені наступні результати. У пацієнтів основної групи середній бал під час загострення становив 4,59, під час ремісії – 4,11, у контрольній групі середній бал був 2,09 та 1,18 відповідно. На момент виписки у пацієнтів основної групи часто спостерігалися підвищена самооцінка і необґрунтована переконаність в своїй перевазі, включаючи ідеї володіння особливими здібностями, багатством, знаннями, славою, владою або моральною правотою.

Виразеність підозріливості у пацієнтів обох груп під впливом терапії зменшилася. Під час госпіталізації середній бал становив 3,45 в основній групі та 3,93 у контрольній. На момент становлення ремісії – 2,13 в основній групі та 2,93 у контрольній.

За критерієм «ворожість» були виявлені наступні результати. У пацієнтів основної групи середній бал під час загострення становив 5,11, під час ремісії – 4,23, у контрольній групі середній бал був 3,32 та 1,15 відповідно. На момент виписки у пацієнтів основної групи спостерігалися вербальна агресія, в тому числі сарказм, пасивно-агресивна поведінка, загрози і відкритий напад.

У пацієнтів основної групи середній сумарний бал за шкалою позитивних симптомів під час загострення становив 30,38, під час ремісії – 22,79, у контрольній групі середній сумарний бал був 24,59 та 14,23 відповідно.

Дані, отримані за допомогою шкали PANSS під час загострення та ремісії параноїдної шизофренії, відображено в Табл. 1.

Таблиця 1
Результати дослідження за шкалою PANSS в обстежених групах пацієнтів

Група	Основна (N=83)		Контрольна (N=90)	
	Загострення	Ремісія	Загострення	Ремісія
P1. Маячення	4,82	3,36	4,41	3,18
P2. Дезорганізація мислення	3,82	3,41	3,21	2,81
P3. Галюцинаторна поведінка	3,60	1,19	3,87	1,17
P4. Збудження	4,99	4,36	3,76	1,81
P5. Маячні ідеї величі	4,59	4,11	2,09	1,18
P6. Підозріливість / переслідування	3,45	2,13	3,93	2,93
P7. Ворожість	5,11	4,23	3,32	1,15
Разом (шкала позитивних симптомів)	30,38	22,79	24,59	14,23

Провівши статистичне опрацювання отриманих даних, виявлено, що редукція таких симптомів, як збудження, маячні ідеї величі та ворожість у пацієнтів основної групи статистично достовірно менша ($p < 0,05$). Також статистично достовірно є більшим середній сумарний бал у пацієнтів основної групи ($p < 0,05$).

Висновки

1. Відповідь на антипсихотичну терапію у хворих на параноїдну форму шизофренії, поєднану з вживанням канабіноїдів, є гіршою, ніж у хворих на шизофренію, без супутньої наркологічної патології. Даний факт підтверджує фармакологічну неоднорідність цих груп хворих.

2. Збудження, маячні ідеї величі та ворожість гірше редукувалися під впливом антипсихотичної терапії у пацієнтів хворих на параноїдну форму шизофренії, поєднану з вживанням канабіноїдів ($p < 0,05$).

Література

1. Давыдов Д. Е. Первичный анализ акушерских, гинекологических и перинатальных факторов риска шизофрении / Д. Е. Давыдов [и др.] // Психиатрия. – 2005. – № 6. – С. 24-29.
2. Щербакова И. В. Особенности врожденного и приобретенного иммунитета при высоком риске возникновения шизофрении и в процессе ее развития (клинико-иммунологические аспекты): автореф. дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.18 «Психиатрия», 03.00.04 «Биохимия» // Ирина Валентиновна Щербакова. – Москва, 2006. – 21 с.

3. Guloksuz S. European Federation of Psychiatric Trainees' Research Group. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? / S. Guloksuz [et. al.] // BMC Psychiatry. – 2012. – №12. – P. 27.
4. Kahn R. S. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial / R. S. Kahn, W.W. Fleischacker, H. Boter // The Lancet. – 2008. – № 9618. – P. 1085–1097.
5. Всемирный доклад о наркотиках. 2013 / UNODC. – 2013. – 13 с.
6. Гончаров В. Е. Использование шкалы PANSS и нейропсихологических тестов при дифференциации шизофрении и коморбидной патологии / В. Е. Гончаров // Клиническая психиатрия. – 2010. – № 3. – С. 52-56.
7. Зюзін В. О. Статистичні методи в охороні здоров'я та медицині / В. О. Зюзін, А. В. Костріков, В. Л. Філатова. – Полтава, 2002. – 150 с.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ФОРМОЙ ШИЗОФРЕНИИ, СОЧЕТАННОЙ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ КАННАБИНОИДОВ

Скрыпников А.Н., Кидонь П.В.

Ключевые слова: шизофрения, каннабиноиды, нейролептики.

Целью работы было изучить влияние на позитивные симптомы шизофрении атипичных нейролептиков у больных параноидной формой шизофрении, которые употребляют каннабиноиды. Были обследованы 173 пациента с помощью клинико-психопатологического, клинико-катамнестического и психодиагностического методов. Для объективизации исследования психопатологической симптоматики и балльной оценки каждого симптома была использована часть шкалы позитивной и негативной симптоматики (PANSS), которая касалась именно позитивных симптомов. Обнаружено, что ответ на антипсихотическую терапию у больных параноидной формой шизофрении, сочетанной с употреблением каннабиноидов, был хуже, чем у больных шизофренией без сопутствующей наркологической патологии. Возбуждение, бредовые идеи величия и враждебность хуже редуцировались под влиянием антипсихотической терапии у пациентов больных параноидной формой шизофрении, сочетанной с употреблением каннабиноидов ($p < 0,05$). Полученные данные могут быть использованы при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий у данной группы больных.

Summary

FEATURES OF THERAPEUTIC RESPONSE IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA UNDER CANNABINOID CONSUMPTION

Skrypnikov A.M., Kydon' P.V.

Key words: schizophrenia, cannabinoids, antipsychotics.

The aim of this work was to examine the effect of atypical antipsychotics on positive symptoms of schizophrenia in patients with paranoid schizophrenia, who take cannabinoids. 173 patients passed through clinical, psychopathological, catamnestic, and psycho diagnostic assessment. The part of the positive and negative symptoms scale (PANSS) was used for the objectification of the study of psychopathology and scoring of each symptom, which was targeted specifically at positive symptoms. It was revealed that response to antipsychotic therapy in the patients with paranoid schizophrenia who took cannabinoids was worse than in the patients with schizophrenia who did not consume the drugs. Agitation, delusions of grandeur and hostility were reduced worse under antipsychotic therapy in the patients with paranoid schizophrenia who consumed cannabinoids ($p < 0.05$). The obtained data can be used in the treatment and developing rehabilitation measures for this group of patients.

УДК 616.735:616.741-004.1-089

Стебловська І.С.

ВПЛИВ ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ВНУТРІШНЬООЧНОЇ РІДИНИ НА СТАН СІТКІВКИ ПІСЛЯ ФАКОЕМУЛЬСИФІКАЦІЇ КАТАРАКТИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Зниження гостроти зору після видалення катаракти в більшості випадків обумовлено виникненням кістозного макулярного набряку. Тому метою дослідження було виявити особливості цитокінового профілю внутрішньоочної рідини при проведенні факоемульсифікації катаракти та їх вплив на рівень, частоту та характер змін сітківки в різні терміни післяопераційного періоду. Було обстежено 54 хворих (54 ока), в яких було встановлено наявність змутніння кришталика та яким була прооперована катаракта методом факоемульсифікації (ФЕК). Дослідження виконувалось на базі очного відділення ПОКЛ. Досліджувану внутрішньоочну рідину забирали за допомогою інсулінового шприца при парацентезі рогівки. Об'єм рідини складав близько 0,3-0,4 мл. Рідину передньої камери ока досліджували на рівень TNF- α і bFGF

Ключові слова: кістозний макулярний набряк, факоемульсифікація, катаракта, внутрішньоочна рідина, цитокіни.

Вступ

Кількість звернень пацієнтів з приводу катаракти в Україні становить від 980 до 1200 на 100 тис. населення [1,5]. Набряк макулярної ділянки є одним з найбільш частих ускладнень після факоемульсифікації, та складає 1,2-2% [2,6]. Проте, при використанні сучасних діагностичних методик - оптичної когерентної томографії (ОКТ) - частота виявленого кістозного макулярного набряку (КМН) може дорівнювати 20-28% [3].

Патогенез виникнення КМН після операції по видаленню змутненого кришталика є до кінця не з'ясованим, але активно обговорюється можливий вплив запальних медіаторів, зокрема деяких видів інтерлейкінів та простагландинів, кількість яких підвищується у відповідь на хірургічну травму, на зміни морфології сітківки [3,4].

Мета

Виявити та дослідити зміни цитокінового профілю (TNF- α і bFGF) внутрішньокамерної рідини пацієнтів при проведенні факоемульсифікації катаракти та їх вплив на характер і частоту морфологічних змін сітківки.

Матеріали та методи

У дослідженні брало участь 54 хворих (54 ока), що мали змутніння кришталика та яким проводилось хірургічне лікування катаракти методом факоемульсифікації (ФЕК) на базі офтальмологічного відділення ПОКЛ. Внутрішньокамерну рідину забирали через парацентез рогівки одноразовим інсуліновим шприцом в об'ємі 0,3-0,4 мл. Після взяття вологи передньої камери її переливали в пробірку для центрифугування об'ємом 10 мл з 0,5 мл консервуючого розчину і охолоджували її. Дослідження вмісту TNF- α і bFGF проводили за допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартних комерційних наборів реактивів DIACLON (Франція). Пробірки розморожували саме в день проведення аналізів. Проведення всіх досліджень виконувалось виключно по інструкції, що додається до набору фірмою-виробником. Інтенсивність забарвлення продукту ферментативної реакції кількісно оцінювали на рідері PR2100 Sanofi

Diagnostic Pasteur (Франція).

Математичну обробку результатів визначення оптичної щільності проводили за калібрувальної кривої методом logit-log-перетворення з використанням ліцензійного пакета програм «Уран». Результати аналізу виражали в пкг/мл.

Статистичну обробку одержаних цифрових даних проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми STATISTICA for Windows XP і таблиць Microsoft Excel 2003. Для порівняння середніх значень у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney test), який є найбільш потужною непараметричною альтернативою t-критерієм Стюдента. При вивченні динаміки зміни середніх значень у досліджуваних групах використовували T-критерій Вілкоксона (Wilcoxon test) для двох залежних (парних) вибірок.

З метою встановлення достовірності відмінності в середніх величинах досліджуваних ознак ми розраховували H-критерій Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis test).

Результати та їх обговорення

При дослідженні рівня TNF- α у внутрішньоочної рідини було виявлено, що він становив від 1,01 пкг/мл до 135,35 пкг/мл; середнє значення дорівнювало $26,51 \pm 7,23$ пкг/мл. Рівень TNF- α у внутрішньо камерної рідини у хворих з катарактою після ФЕК не залежав від статі пацієнтів. Рівень TNF- α внутрішньоочної рідини у чоловіків був дещо підвищеним, але збільшення даного показника є статистично недостовірним.

Також було встановлено, що рівень TNF- α внутрішньоочної рідини не залежав від віку пацієнтів. Значення Kruskal-Wallis test і його рівень значимості склав $H = 3,34$, $p = 0,34$. У віці 40-49 років показник $\bar{X} \pm \sigma_x$ (TNF- α) склав $38,72 \pm 15,19$, у 50-59 років - $12,42 \pm 4,36$, 60-69 років - $28,78 \pm 11,32$ та $19,42 \pm 10,93$ у віці 70 і старше.

Не виявлено залежності ступеня щільності ядра кришталика за Buratto від рівня TNF- α , що вказано в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Кореляція рівня TNF- α внутрішньоочної рідини в залежності від ступеня щільності ядра кришталика за Buratto

Ступінь щільності ядра кришталика за Buratto	TNF- α $\bar{x} \pm \sigma x$	Значення Kruskal-Wallis test і його рівень значимості
I	30,29 \pm 8,21	H = 3,18 p = 0,36
II	23,41 \pm 10,7	
III	30,33 \pm 16,26	

При дослідженні рівня bFGF внутрішньоокамерної рідини було встановлено, що він коливався від 1,33 пкг/мл до 15,14 пкг/мл із середнім показником $4,15 \pm 0,24$ пкг/мл. Дослідження показали, що рівень bFGF у внутрішньоочної рідині хворих катарактою після ФЕК також не залежав

від статі та віку пацієнтів.

В результаті досліджень виявлено пряму залежність рівня TNF- α і bFGF внутрішньоокамерної рідини хворих з катарактою після ФЕК на морфологічні змін сітківки та розвиток макулярного набряку. Ця залежність вказана в табл. 2.1.

Таблиця 2.1.

Вплив рівня TNF- α у внутрішньоочної рідині у пацієнтів після ФЕК на частоту виникнення макулярного набряку

Кількість пацієнтів	Частота макулярного набряку 1-а доба після операції (% , P)	Частота макулярного набряку 1 місяць після операції (% , P)	Частота макулярного набряку 1 рік після операції (% , P)
1. Всього (n=82)	4,88	7,32	3,66
2. Пацієнти з рівнем TNF- α внутрішньоочної рідини 36,36 пкг/мл і вище (n=6)	66,67	100	50,0
3. Пацієнти з рівнем TNF- α внутрішньоочної рідини 20,03 пкг/мл і нижче (n=76)	—	—	—
P2-3	<0,01	<0,05	

Таблиця 3.1.

Вплив рівня bFGF внутрішньоочної рідини на товщину сітківки макулярної ділянки

Середня товщина сітківки макулярної ділянки (мкм)	Рівень bFGF внутрішньоочної рідини (пкг/мл)
150-200	1-3,32
201-300	3,53-7,23
301-400	7,78-13,14

Значення середньої товщини сітківки макулярної зони в залежності від рівня bFGF внутрішньоочної рідини наведено в табл. 3.1.

Під час досліджень встановлено прямий кореляційний зв'язок (коефіцієнт Спірмена $r = 0,747$; $p < 0,05$) між показником середньої товщини макулярної зони сітківки і рівнем bFGF внутрішньоочної рідини.

Обговорення

Дослідження рівня TNF- α та bFGF внутрішньоочної рідини вказують на факт наявності місцевих імунних порушень органу зору у хворих з катарактою після видалення кришталика. У процесі спостережень був встановлений факт прямого кореляційного зв'язку між рівнем внутрішньоочної рідини двох цитокінів – TNF- α і bFGF, а також їх вплив на частоту розвитку макулярного набряку та показника середньої товщини сітківки в макулярній ділянці.

Було виявлено, що протизапальний фактор TNF- α має вплив на розвиток макулярного набряку в ранніх та відстрочених періодах після факоемулсифікації катаракти, а рівень даного показника впливає на частоту цього ускладнення.

Висновки

В результаті наших досліджень було встановлено:

1. Підвищення рівня TNF- α у внутрішньоочній

рідині хворих катарактою після ФЕК, призводить до збільшення можливості розвитку макулярного набряку.

2. Збільшення показника рівня bFGF у внутрішньоочної рідини хворих катарактою після ФЕК призводить до потовщення середнього значення сітківки в макулярній ділянці.

3. Фактор росту і регулятор ангиогенезу – фактор росту фібробластів bFGF – впливає на центральну товщину сітківки після проведення ФЕК.

Література

1. Мартоплас К. В. Сравнение отдаленных результатов факоэмульсификации катаракты у больных сахарным диабетом II типа (по данным оптической когерентной томографии) / К. В. Мартоплас, М. П. Кульбида, С. К. Дмитриев [и др.] // Офтальмол. журнал. - 2011. - № 2. - С. 15-18.
2. Фадеева Т.В. Клініко-функціональні результати факоемулсифікації з імплантацією інтраокулярної лінзи у пацієнтів з ранніми формами вікової макулярної дегенерації : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.08 «Офтальмологія» / Т.В. Фадеева. – М., 2012.
3. Ching H. Y. Cystoid macular edema and changes in retinal thickness after phacoemulsification with optical coherence tomography // Eye. - 2006. - No. 20. - P. 297-303.
4. Masood I. The -174G/C interleukin-6 promoter polymorphism influences the development of macular oedema following uncomplicated phacoemulsification surgery / I. Masood, A. Negi, S. A. Vernon, P. Comeglio, A. H. Child // Eye. - 2007. - №2. - P. 1412-1415
5. Perente I. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography / I. Perente, C. A. Utine, C. Ozturker [et al.] // Curr. Eye. Res. - 2007. - No. 32. - P. 241-247.
6. Nunes S. Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in the eye with CSME / Nunes, S., I. Pereira, A. Santos [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2010. - No. 94. - P. 1201-1204.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ НА СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ

Стебловская И.С.

Ключевые слова: кистозный макулярный отек, факоэмульсификация, катаракта, внутриглазная жидкость, цитокины.

Снижение остроты зрения после удаления катаракты, в большинстве случаев, обусловлено возникновением кистозного макулярного отека. Поэтому, целью исследования было выявить особенности цитокинового профиля внутриглазной жидкости при проведении факоэмульсификации катаракты и их влияние на уровень, частоту и характер изменений сетчатки в различные сроки послеоперационного периода. Было обследовано 54 больных (54 глаза), в которых было установлено наличие помутнения хрусталика и которым была прооперирована катаракта методом факоэмульсификации (ФЭК). Исследование выполнялось на базе глазного отделения ПОКЛ. Внутриглазную жидкость забирали с помощью инсулинового шприца при парацентезе роговицы. Объем жидкости составлял около 0,3-0,4 мл. Жидкость передней камеры глаза исследовали на уровень TNF- α и bFGF

Summary

IMPACT OF CHANGES IN CYTOKINE PROFILE OF INTRAOCULAR FLUID ON RETINA AFTER CATARACT PHACOEMULSIFICATION

Steblovskaya I. S.

Key words: cystic macular oedema, phacoemulsification, cataract, intraocular fluid, cytokines.

The decrease in visual acuity after cataract surgery in most cases is due to the occurrence of cystoid macular oedema. Therefore, the aim of the study was to identify the features of cytokines profile of intraocular fluid during phacoemulsification, and their impact on the level, frequency and character of changes in the retina at different time intervals of the postoperative period. The study involved 54 patients (54 eyes) who were diagnosed to have cataract and subjected to phacoemulsification. The research was carried out at the Ophthalmology Department of Poltava Regional Clinical Hospital. Intraocular fluid was taken by an insulin syringe with paracentesis of the cornea. The fluid volume was about 0.3-0.4 ml. The fluid of the anterior chamber of the eye was checked for the levels of TNF- α and bFGF.

УДК 616.831-009.11-0532-0851.82

Страшко Є.Ю.

РЕАБІЛІТАЦІЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ДЦП, ШЛЯХОМ ВПЛИВУ НА РУХОВИЙ СТЕРЕОТИП

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Проблема реабілітації дітей, які страждають на дитячий церебральний параліч, актуальна у всьому світі. М'язові ланцюги тіла людини мають будову взаємно симетричних спіралей-антагоністів. При ДЦП гармонійна кінематика м'язових спіралей-антагоністів порушена. Антропологічно і фізіологічно обґрунтовано впливати методами реабілітації одночасно на м'язи-антагоністи. Мета - гармонізація їх взаємодії. Запропоновані методи прості й економічні, дозволяють скласти індивідуальні програми впливу на м'язові спіралі, підвищувати ефективність лікування дітей, які страждають на дитячий церебральний параліч.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, м'язові спіралі, тригерні м'язові пункти, порушення постави, реабілітація, оптимальні пози і руху, руховий стереотип.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і валеології Одеського національного медичного університету «Дослідження методів підвищення ефективності, організації, контролю і керування процесом корекції функціонального стану і фізичної підготовленості різних контингентів, що займаються фізичною культурою і спортом, з використанням інноваційних підходів, заснованих на застосуванні нових сучасних технологій фізичного виховання і лікувальної фізичної культури», № держ. реєстрації 0108U010376.

Лікування дітей, хворих на дитячий церебральний параліч (ДЦП) є однією з найскладніших проблем медичної реабілітації. Щорічно статус «дитина-інвалід» в Україні отримує близько 16 тис. дітей, або 20 осіб на 10 тис. дітей, із них 18 683 – хворі на ДЦП. Загальна кількість соціально дезадаптованих дітей в Україні становить близько 50 тис.

Так, у 30 % дітей, хворих на ДЦП, хвороба проявляється насамперед нездатністю хворого самостійно утримувати вертикальне положення тіла, виконувати довільні рухи, також характер-

ними рисами ДЦП є порушення м'язового тону, дискоординація рухів, патологічні пози та рухи, порушення психомоторного розвитку, дефект відчуття власного тіла у просторі.

Медична реабілітація дітей, хворих на ДЦП, потребує вироблення адекватної стратегії і тактики заходів, комплексного підходу, застосування, по можливості, немедикаментозних методів (фізіотерапія, кінезотерапія). Концепція доказової медицини застерігає лікаря від широкого використання медикаментів в реабілітаційному процесі. Важливим чинником є проста та матеріально не-

обтяжлива для родини хворої дитини програма «домашньої роботи» в період збереження та потенціювання ефекту між курсами стаціонарного та санаторно-курортного лікування.

До найбільш ефективних авторських комплексних інтегральних методів реабілітації дітей, хворих на ДЦП, належать: система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації В.І. Козявкіна [1] (в якій вперше застосовувався вплив на м'язові спіралі хворих на ДЦП біодинамічним коректором рухів «Спіраль»); динамічна пропріоцептивна корекція за К.О. Семеновою, Бобат – терапія, Войта – терапія, метод сенсорної інтеграції Аерса, модель «тандем-партнерство» [3].

Застосовуючи елементи цих методик у власній лікарській практиці, ми вважаємо антропологічно та фізіологічно обґрунтованим та доцільним використання додатково до існуючих відомих методів їх модифікованих, доповнених варіантів. Методика базується на принципах спіралеподібної побудови м'язових кінематичних ланцюгів, особливість полягає в комплексному впливі на декілька м'язових спіралей (МС) одночасно під час виконання різних реабілітаційних процедур, виходячи з принципу, що кожен м'яз виконує дві функції: одна – місцевого значення на регіональному рівні, друга – проявляється в синергії загального рівня у складі всієї спіралі. Білатеральна симетрія кінематичних м'язових спіралей забезпечує різноманітність рухів і здійснює адаптацію людини в гравітаційному полі Землі [5].

Реабілітаційний процес необхідно розглядати як системний, комплексний, багатокomпонентний, багаторівневий вплив на пацієнта [2]. Недостатньо вирішеною проблемою на теперішній час є недостатньо вивчений комплексний вплив на спіралеподібні м'язові ланцюги.

Аналіз останніх досліджень і публікацій, присвячених методам реабілітації дітей, хворих на ДЦП, свідчить про їх альтернативність і полярність, та виникає низка невирішених питань цієї проблеми.

Мета дослідження

Оцінка ефективності реабілітаційних заходів у хворих на спастичні форми дитячого церебрального паралічу.

Матеріал та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 168 дітей віком від 3 до 7 років, зі спастичними формами дитячого церебрального паралічу (спастична диплегія – 68 дітей, геміплегія – 63, подвійна геміплегія – 37 хворих). Усі діти підрозділялися на дві групи спостереження: основна група, яким проводився запропонований курс реабілітації (n=98) та контрольна, що проходили курс загальноприйнятого реабілітаційного змісту (n=70). Основна група представлена 98 дітьми, що пройшли курс реабілітації на базі Центру реабілітації дітей з органічним ураженням нервової

системи Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні за період 2009-2015 рр. Контрольну групу склали 70 аналогічних за віком та статтю дітей, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні. Обстеження контрольної групи проводили одночасно з обстеженням хворих основної групи [4].

Реабілітаційне втручання у обох групах спостереження було спрямоване на вирішення наступних завдань: нормалізація довільних рухів у суглобах верхніх і нижніх кінцівок, формування навички правильної постави і правильного положення ступнів, корекція сенсорних розладів, корекція координаційних порушень (дрібно моторики кисті, статичної та динамічної рівноваги, ритмічності рухів, орієнтування в просторі), тренування м'язово-суглобового відчуття, профілактика та корекція контрактур, нормалізація дихальної функції, активізація психічних процесів та пізнавальної діяльності. Діти контрольної групи отримували стандартний комплекс відновлювальної терапії: лікувальна гімнастика, масаж, фізіотерапевтичні процедури [4,5].

Реабілітацію дітей основної групи здійснювали за запропонованим нами способом лікування дітей, хворих на спастичні форми ДЦП, за допомогою комплексного фізіотерапевтичного впливу на м'язові спіралі (МС) шиї, тулубу і кінцівок, розтягуючи всю уражену МС, біомеханічної стимуляції м'язів та апаратного впливу синусоїдальним модульованим струмом на місця перехрестя МС-антагоністів, проведення мануальної терапії, грязьових аплікацій, корекції всієї м'язової спіралі шляхом укладання пацієнта на спеціальному наборі м'яких предметів для «перевиховання» патологічних рухових стереотипів і фіксації досягнутого стереотипу. Такий саногенетичний комплексний підхід дозволяв проводити деактивацію м'язових тригерних пунктів на підставі впливу на всю патозначиму МС з одномоментною активацією МС-антагоніста, що, в свою чергу, значно покращувало результати реабілітації не тільки у дітей з ДЦП, які самостійно ходять, сидять, але й у таких, що прикуті до ліжка, а також у цілому поліпшити якість життя дітей, хворих на спастичні форми ДЦП [4,5,6].

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Від батьків кожного пацієнта отримано письмову згоду на проведення дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

Для уточнення діагностики та контролю ефективності лікувально-реабілітаційних заходів бу-

ло використано гоніометричний метод дослідження умовно-скелетованих епюр з комп'ютерною обробкою положень сигнальних точок та розрахунком кутів відхилення від нормальних величин у фронтальній площині [2].

Для дослідження кутів відхилення у фронтальній площині були використані наступні анатомічні орієнтири (рис.).

Нижній край грудного регіону – одночасно верхній край поперекового регіону: лінія, що з'єднує найнижчі точки нижніх країв 10-х ребер (точки кріплення маркерів – найнижчі пункти нижніх країв 10-х ребер).

Нижня межа поперекового регіону - лінія, що сполучає верхні передні клубові ості (точки кріплення маркерів – найбільш випуклі сегменти передніх верхніх клубових остей).

Об'єктивні дані відновлення реабілітаційними заходами порушень постави дітей, хворих на ДЦП (фронтальна площина), представлені в таблицях 1-3.

Як видно з даних, представлених в таблиці 1, цифрові дані кута αF та кута βF , отримані в обох групах, до лікування статистично не відрізнялися, що свідчить про коректний відбір дітей як в контрольну групу, так і в групу спостереження.

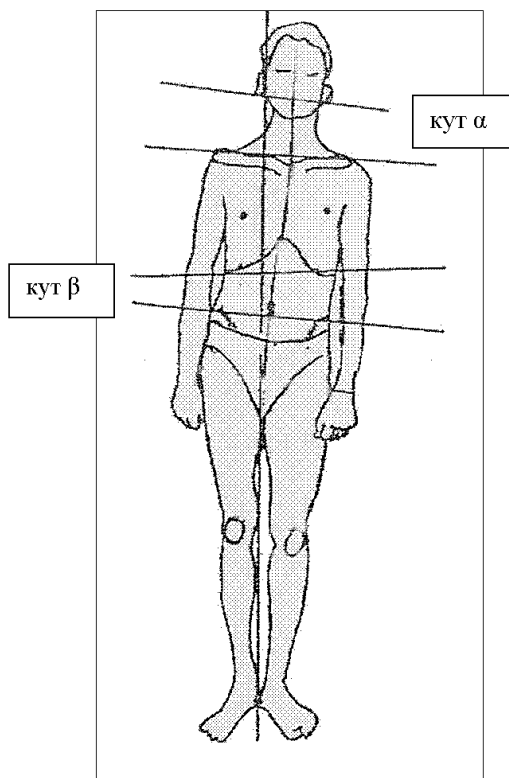


Рис. Анатомічні орієнтири для дослідження кутів відхилення у фронтальній площині.

Примітка: Верхній край шийного регіону – лінія, що з'єднує козелки правої та лівої вушних раковин (які співпадають з зовнішніми слуховими проходами), маркери кріпляться на козелки вушних раковин.

Нижній край шийного регіону – лінія, що з'єднує акроміально-ключичні суглоби (точки знаходяться в місці акроміально-ключичного сполучення)

Таблиця 1

Показники відхилення кутів характеристики постави дітей 3-7 років, хворих на ДЦП, до, після лікування (спастична геміплегія, фронтальна площина), градуси, $M \pm m$

	ДЦП (спастична геміплегія) контрольна група (n = 31)	ДЦП (спастична геміплегія) група спостереження (n = 17)
До лікування		
кут αF	$25,9 \pm 0,6$	$25,9 \pm 0,5$
кут βF	$26,0 \pm 0,6$	$25,8 \pm 0,3$
Після лікування		
кут αF	$24,5 \pm 0,7$ $p > 0,05$	$18,6 \pm 0,5$ $p < 0,05$
кут βF	$23,7 \pm 0,7$ $p < 0,05$	$18,0 \pm 0,3$ $p < 0,05$

Примітка: p – порівняння з величинами до та після лікування

Таблиця 2

Показники відхилення кутів характеристики постави дітей 3-7 років, хворих на ДЦП, до, після лікування (спастична диплегія, фронтальна площина) $M \pm m$

	ДЦП (спастична диплегія) контрольна група (n = 27)	ДЦП (спастична диплегія) група спостереження (n = 15)
До лікування		
кут αF	$16,9 \pm 0,7$	$16,2 \pm 0,6$
кут βF	$17,9 \pm 0,5$	$18,0 \pm 0,7$
Після лікування		
кут αF	$14,9 \pm 0,7$ $p < 0,05$	$8,4 \pm 0,7$ $p < 0,05$
кут βF	$15,870 \pm 0,7$ $p < 0,05$	$13,530 \pm 0,6$ $p < 0,05$

Примітка: p – порівняння з величинами до- та після лікування.

Безпосередньо після проведеного курсу реабілітації кути, що характеризують поставу в шийному регіоні фронтальної площини, змінилися неоднозначно:

– у дітей групи спостереження, яким була застосована запропонована програма реабілітації, обидва кути зменшились вірогідно ($p < 0,05$) в бік наближення до фізіологічної норми, і склали відповідно: кут αF – $18,6 \pm 0,5$ проти $25,9 \pm 0,6$ до лікування, та кут βF – $18,0 \pm 0,3$ проти $25,8 \pm 0,3$ з величиною зниження близько 6 градусів;

– у дітей контрольної групи, яким проводили стандартну (програму реабілітації кут αF залишився незмінним, а кут βF зменшився вірогідно ($p < 0,05$) в бік наближення до фізіологічної норми, але величина зниження складала лише близько 2 градусів.

Таким чином, застосування запропонованої методики лікування дітей, хворих на ДЦП (спастична геміплегія) виявило достатній ступінь ефективності безпосередньо після лікування.

Характеристика постави дітей 3-7 років, хворих на ДЦП, до, та після лікування (спастична диплегія, фронтальна площина), представлена в таблиці 2.

Як впливає з даних таблиці 2, порушення постави дітей, хворих на ДЦП (спастична диплегія), до проведення лікувальних заходів в обох групах мало аналогічний характер. Це свідчить про коректний відбір дітей як в контрольну групу,

так і в групу спостереження і дає можливість в процесі подальших спостережень – після лікування та за віддаленими наслідками – аргументовано спиратися на ідентичний базовий рівень стану порушення постави дітей.

Після проведених курсів лікування в обох групах дітей ми отримали статистично вірогідний позитивний результат – зменшення значень кутів αF та βF по вектору наближення до фізіологічної норми. Однак важливим моментом є те, що зниження кутів відбулося неоднозначно: в контрольній групі кути знизились приблизно на 2 градуси, а в групі спостереження кут αF зменшився майже на 8 градусів (до лікування складав $16,2 \pm 0,56$, а після – $8,4 \pm 0,7$ градусів), кут βF – на 5 градусів (до лікування складав $18,0 \pm 0,7$, а після $13,5 \pm 0,6$ градусів). Це свідчить про більш ефективне реабілітаційне лікування дітей групи спостереження запропонованою комплексною методикою.

За показниками таблиці 2 можна констатувати, що використання розробленої методики лікування дітей, хворих на ДЦП (спастична диплегія) дозволило досягти достатньої ефективності лікування після проведеного курсу.

Характеристика постави дітей 3-7 років за показниками кута αF (шийний регіон) та кута βF (поперековий регіон), хворих на ДЦП, до, після лікування (спастичний тетрапарез, фронтальна площина) представлена в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники відхилення кутів характеристики постави дітей 3-7 років, хворих на ДЦП, до, після лікування (тетрапарез, фронтальна площина) $M \pm m$

	ДЦП (тетрапарез) контрольна група (n = 14)	ДЦП (тетрапарез) група спостереження (n = 9)
До лікування		
кут αF	$16,7 \pm 0,8$	$14,0 \pm 0,9$
кут βF	$16,7 \pm 0,9$	$16,1 \pm 0,8$
Після лікування		
кут αF	$15,3 \pm 0,6$ $p > 0,05$	$11,7 \pm 0,8$ $p < 0,05$
кут βF	$14,4 \pm 0,9$ $p > 0,05$	$12,8 \pm 0,8$ $p < 0,05$

Примітка: p – порівняння з величинами до- та після лікування.

Дані таблиці 3 демонструють, що, як і в попередніх дослідженнях групи спостереження підібрані коректно – вихідні рівні порушень статистично не відрізняються як в контрольній, так і в основній групах. Але потрібно відмітити, що діти, що склали дані дослідні групи, відрізняються більш тяжким характером перебігу ДЦП зі спастичним тетрапарезом.

Безпосередньо після проведеного курсу реабілітації кути, що характеризують поставу в шийному та поперековому регіонах фронтальної площини, змінилися неоднозначно – у дітей контрольної групи не спостерігалось статистично вірогідного покращення характеристики постави.

У дітей групи спостереження, яким була застосована запропонована нами методика реабілітаційного лікування, відмічено покращення характеристик постави, а саме:

– кут αF (шийний регіон) зменшився до величини $11,7 \pm 0,8$ градусів проти $14,0 \pm 0,9$ градусів до лікування ($p < 0,05$);

– кут βF (поперековий регіон) змінився за вектором покращення до величини $12,9 \pm 0,8$ градусів проти $16,1 \pm 0,8$ градусів до лікування ($p < 0,05$).

За показниками таблиці 3 можна констатувати, що використання запропонованої методики лікування дітей, хворих на ДЦП (спастичний тетрапарез) дозволило досягти достатнього ступеню ефективності лікування безпосередньо після проведеного курсу.

Висновки

Об'єктивна оцінка ефективності лікування дітей, хворих на ДЦП (спастичні форми), за показниками відновлення порушень постави у фронтальній та сагітальній площинах безпосередньо після проведеного курсу реабілітації показала позитивні відмінності запропонованої методики в корекції статичного стереотипу в порівнянні зі стандартизованою методикою. В усіх групах спостереження (спастична геміплегія, спастична диплегія, спастичний тетрапарез) вдалося досягти високого ступеню ефективності лікування – контрольовані показники статистично вірогідно покращились ($p < 0,05$).

Порівняльна оцінка ефективності комплексної реабілітації дітей, хворих на спастичні форми ДЦП шляхом впливу на м'язові спіралі, за інтегральними показниками порушення постави в шийному та поперековому регіонах у фронтальній площині продемонструвала достатню ефективність запропонованої методики в порівнянні зі стандартною загальноприйнятою безпосередньо після проведеного лікування.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується інтегрувати запропоновану методику комплексної медичної реабілітації дітей хворих на спастичні форми ДЦП в загальноприйняті методики реабілітаційного впливу.

Література

1. Козьякин В. И. Детские церебральные параличи. Медико-психологические проблемы / В. И. Козьякин, Л. Ф. Шестопалова, В. С. Подкорытов. – Львів : Українські технології, 1999. – 133 с.
2. Мерхольц Ян. Ранняя реабилитация после инсульта / Ян Мерхольц. – М. : Мединформ, 2014. – 239 с.
3. Семенова К.А. Новые возможности в реабилитации церебрального паралича у детей / К.А. Семенова // Детская неврология. – 2008. – № 2. – С. 7-17.
4. Страшко Є.Ю. Збільшення обсягу рухів шийної ділянки хребта як критерій ефективності реабілітаційного впливу на м'язові спіралі у хворих на спастичні форми ДЦП / Є.Ю. Страшко, О.Г. Юшковська // Медичинська реабілітація, курортотерапія, фізіотерапія. – 2013. – № 1 (73). – С. 43-46.
5. Шапаренко П.П. Анатомія людини / П.П. Шапаренко, Л.П. Смольський. – Київ : Здоров'я, 2003. – 376 с.
6. Strashko E.Y. Correction of movement in patients with spastic forms of CP / E.Y. Strashko, L.E. Bobyeva // TEKA Polish Academy of Sciences. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 21-25.

Реферат

РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ, ПУТЁМ ВЛИЯНИЯ НА ДВИГАТЕЛЬНЫЙ СТЕРЕОТИП

Страшко Е. Ю.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, мышечные спирали, триггерные мышечные пункты, нарушение осанки, реабилитация, оптимальные позы и движения, двигательный стереотип.

Проблема реабилитации детей, страдающих детским церебральным параличом, актуальна во всём мире. Мышечные цепи тела человека имеют строение взаимно симметричных спиралей-антагонистов. При ДЦП гармоничная кинематика мышечных спиралей-антагонистов нарушена. Антропологически и физиологически обосновано воздействовать методами реабилитации одновременно на мышцы-антагонисты. Цель – гармонизация их взаимодействия. Предложенные методы просты и экономичны, позволяют составлять индивидуальные программы воздействия на мышечные спирали, повышать эффективность лечения детей, страдающих детским церебральным параличом.

Summary

REHABILITATION OF CHILDREN WITH INFANTILE CEREBRAL PALSY BY CHANGING IN MOTORIAL STEREOTYPE

Strashko Ye. Yu.

Key words: infantile cerebral palsy, muscular spirals, posture destruction, muscular points, rehabilitation, optimal postures and movements, motor stereotype.

The improvement of rehabilitation approaches for children with infantile cerebral paralysis is of great importance over the world. Muscular spirals of human's body are built as reciprocally symmetric spirals-antagonists. The well balanced work of muscular spirals is disturbed with the infantile cerebral paralysis. It has been proven both from anthropological and physiological views that directed stimulation influence of rehabilitation measures onto the antagonistic muscles are effective approach. The goal is to harmonize their interaction. The proposed methods are simple and cost-effective and allow us to develop patient-centred programs to stimulate muscle spirals, to increase the effectiveness of the treatment of children with infantile cerebral palsy.

УДК [616.12-005.4+616.379-008.64]-078:577.125

Сипало А.О., Кравчун П.Г., Кадикова О.І.

РОЛЬ СОРТИЛІНУ У ФОРМУВАННІ РІЗНИХ ТИПІВ ДИСЛІПІДЕМІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет

У статті оцінено роль сортиліну у формуванні різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Обстежено 105 хворих на ІХС та цукровий діабет ЦД 2 типу. Визначення рівня сортиліну проводили за допомогою методів імуноферментного дослідження з використанням набору реактивів Human SORT 1 ELISAKit (США) всім обстеженим хворим. При визначенні рівня сортиліну було виявлено, що у групі хворих на ІХС та ЦД 2 типу рівень сортиліну склав $241,03 \pm 46,57$ нг/л, порівняно з групою хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу, де значення цього показника дорівнювало $214,165 \pm 33,23$ нг/л, та контрольною групою з рівнем зазначеного маркера $123,63 \pm 18,88$ нг/л, що на 11,20 % та 48,96 % вище, ніж у хворих без супутнього ЦД 2 типу та контрольній групі ($p < 0,05$). У хворих на ІХС та ЦД 2 типу відзначалися більш значні порушення ліпідного обміну, ніж у хворих без діабету. У ході нашого дослідження вірогідних відмінностей щодо сортилінемії в залежності від типів дисліпідемії встановлено не було, проте відзначено тенденцію до збільшення рівня сортиліну відповідно більш атерогенним типам дисліпідемій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

Ключові слова: сортилін, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом», № державної реєстрації 0111U001395.

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) продовжує займати провідну роль у структурі захворюваності та смертності в економічно розвинених країнах світу. Згідно зі статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), від серцево-судинних захворювань (ССЗ) щорічно помирає понад 16 млн осіб. Поширеність ССЗ збільшується у зв'язку зі старінням населення, зміною способу життя. Очікують, що до 2020 року від ССЗ у світі буде померати приблизно 25 млн осіб на рік, причому в половині випадків - від ІХС [1,6].

В останні десятиліття цивілізації загрожує інша проблема, яка набирає все більш «епідемічні» обриси - це цукровий діабет (ЦД). До числа найбільш поширених захворювань відноситься ЦД 2 типу, який характеризується неухильним зростанням. Прогнозована кількість хворих до 2040 року становитиме близько 642 млн осіб. Високий ризик судинних ускладнень на тлі ЦД дав підставу Американській кардіологічній асоціації віднести це захворювання до серцево-судинних. Доведено, що 6-7 пацієнтів з 10 з ЦД помирають від серцево-судинної патології, що в 2-4 рази вище, ніж у загальній популяції [4,13,15].

ЦД прирівнюється до ІХС не тільки внаслідок високої вірогідності первинної захворюваності ІХС, але і через типову для нього асоціацію з множинними факторами ризику атеросклерозу та ІХС. Так, дисліпідемія при ЦД 2-го типу зустрічається в 2 рази частіше, ніж без нього. При цьому вважається, що вплив будь-якого фактора ризику на рівень серцево-судинної смертності у хворих на діабет у 3 рази вище, ніж в осіб без діабету [4,11].

Незважаючи на інтенсивні дослідження атеросклерозу, асоційованого з діабетом, механізми тісного взаємозв'язку між ЦД і ІХС поки що остаточно не з'ясовано. На сьогоднішній день відбувається пошук нових маркерів ранньої діагностики дисліпідемії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Особлива увага приділяється сортиліну.

Сортилін - мультилігандний рецептор-асоційований білок, який кодується геном SORT 1, синтезується у вигляді білка-попередника і розщеплюється фурином з утворенням активного сортиліну в апараті Гольджі. Утворення холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) починається в гранулярному ендоплазматичному ретикулумі із синтезу і ліпідизації основного компонента - аполіпопротеїну В (апоВ). Подальша модифікація апоВ відбувається в апараті Гольджі з утворенням частинок ХС ЛПДНЩ [12].

Сортилін діє за трьома механізмами сприяє міграції апоВ, які містяться в печінці і таким чином знижують плазмовий рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ); сприяє зниженню ХС ЛПНЩ шляхом зменшення продукції / секреції ХС ЛПДНЩ; гіперекспресія сортиліну стимулює звільнення ХС ЛПДНЩ у печінці і збільшує плазмовий рівень ХС ЛПНЩ [14].

З'являється все більше даних на підтримку ролі сортиліну в регуляції секреції аполіпопротеїну В (апоВ) і ХС ЛПДНЩ, захоплення ХС ЛПНЩ печінкою і макрофагами. У базальному стані сортилін печінки розщеплюється в апараті Гольджі, після чого функціонує в якості шаперону секреції ХС ЛПДНЩ / апоВ. При високих рівнях експресії перевищується розщеплювальна здатність ферментів апарату Гольджі, і в такій ситуації сортилін транспортує ХС ЛПДНЩ / апоВ з апарату Гольджі в лізосоми для руйнування. У

плазмі під дією ферменту ліпопротеїніліпази (ЛПЛ) ХС ЛПДНЩ перетворюються на ХС ЛПНЩ. Сортилін також сприяє захопленню ХС ЛПНЩ і направляє їх для руйнування в лізосомах печінки. Нещодавно було продемонстровано, що сортилін полегшує захоплення ХС ЛПНЩ макрофагами в стінках судин, сприяючи утворенню пінистих клітин і атеросклерозу [9,10].

На сьогоднішній день зацікавленість науковців прикута до визначення ролі сортиліну у формуванні різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

Мета дослідження

Визначити роль сортиліну у формуванні різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи дослідження

Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 105 хворих з ІХС та ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні №27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Основну групу склали 75 хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Групу порівняння склали 30 хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу. До контрольної групи увійшло 30 практично здорових осіб. У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз установлювався у відповідності з діючими наказами МОЗ України. Наказ МОЗ України № 816 від 23.11.2011 «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Ішемічна хвороба серця. Стабільна стенокардія напруження», Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження.

Вміст сортиліну в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «HumanSORT 1 ELISAKit» (США).

Визначення показників ліпідного обміну, а саме рівня загального холестерину (ЗХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), рівня тригліцеридів (ТГ) проводили за стандартною біохімічною методикою. Розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) проводили за формулою Клімова А.М.: $КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$; рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) = $ТГ / 2,2 \times 0,45$, (ммоль/л); рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) = $ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ)$, (ммоль/л).

Типи дисліпідемії визначалися за допомогою класифікації гіперліпопротеїнемії ВООЗ, яка розроблена на основі класифікації Фредріксона (D. Fredrickson).

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm SD$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами було оцінено рівень сортиліну в обстежених хворих. При визначенні рівня сортиліну було виявлено, що у групі хворих на ІХС та ЦД 2 типу рівень сортиліну склав $241,03 \pm 46,57$ нг/л, порівняно з групою хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу, де значення цього показника дорівнювало $214,165 \pm 33,23$ нг/л, та контрольною групою з рівнем зазначеного маркера $123,63 \pm 18,88$ нг/л, що на 11,20% та 48,96 % вище ніж у хворих без супутнього ЦД 2 типу та в контрольній групі ($p < 0,05$) (табл.1).

Таблиця 1
Рівень сортиліну у хворих на ІХС в залежності від наявності ЦД 2 типу ($M \pm SD$)

Групи	Хворі на ІХС, (n=30)	Хворі на ІХС та ЦД 2 типу, (n=75)	Контрольна група, (n=30)
Показник			
Сортилін, (нг/л)	$214,165 \pm 33,23^*$	$241,03 \pm 46,57^{* \#}$	$123,63 \pm 18,88$

Примітка: * $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю, # $p < 0,05$ при порівнянні з основною групою.

Таким чином, наявність супутнього ЦД 2 типу у хворих на ІХС асоціювалась із вірогідно вищим рівнем сортиліну, що може бути патогенетично обґрунтовано опосередкованим впливом сортиліну на розвиток і прогресування дисліпідемій, що за даними багатьох авторів [3,5], як доведено раніше, пов'язано з негативним впливом на перебіг коморбідної патології.

Також у нашому дослідженні встановлено, що у хворих на ІХС рівень сортиліну був вірогідно вищим за такий у хворих контрольної групи,

що знаходить підтвердження у роботах інших авторів. Так, у дослідженні Hu D. і співавторів [7] було встановлено підвищення рівня сортиліну у хворих на ІХС.

Рівень ЗХС у хворих на ІХС та ЦД 2 типу склав $5,57 \pm 1,41$ ммоль/л і був на 11,49 % та 28,04% вище, ніж у хворих на ІХС без діабету та контрольної групи; ХС ЛПНЩ - $3,89 \pm 1,39$ ммоль/л і був на 23,90% та 23,13 % вище, ніж у групі порівняння та контролю; КА склав $3,89 \pm 1,3$ ммоль/л і був на 17,22% та 25,19% вище, ніж у

групі хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу та контрольній групі; рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, у хворих на ІХС та ЦД 2 типу склав $1,15 \pm 0,18$ ммоль/л і був нижчий за такий на 3,36 % та 7,25% у групі хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу та в контрольній групі; рівень ТГ склав $1,17 \pm 0,34$ ммоль/л і був на 32,36 % та 96,96 %

нижче, ніж у групі порівняння та в контрольній групі; ХС ЛПДНЩ дорівнював $0,53 \pm 0,15$ ммоль/л, що нижче зазначеного показника у хворих ІХС без ЦД 2 типу та контрольної групи на 64,63 % та 33,96 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2
Показники ліпідного профілю в обстежених хворих ($M \pm SD$)

Групи Показники	Хворі на ІХС, (n=30)	Хворі на ІХС та ЦД 2 типу, (n=75)	Контрольна група, (n=30)
ЗХС, (ммоль/л)	$4,93 \pm 1,497^*$	$5,57 \pm 1,41^{* \#}$	$4,008 \pm 0,476$
ХС ЛПВЩ, (ммоль/л)	$1,19 \pm 0,16$	$1,15 \pm 0,18^*$	$1,24 \pm 0,07$
ТГ, (ммоль/л)	$1,73 \pm 0,75^*$	$1,17 \pm 0,34^{* \#}$	$0,594 \pm 0,11$
ХС ЛПНЩ, (ммоль/л)	$2,96 \pm 1,39$	$3,89 \pm 1,39^{* \#}$	$2,99 \pm 0,25$
ХС ЛПДНЩ, (ммоль/л)	$0,82 \pm 0,436^*$	$0,53 \pm 0,15^{* \#}$	$0,35 \pm 0,086$
КА	$3,22 \pm 1,39$	$3,89 \pm 1,3^{* \#}$	$2,91 \pm 0,15$

Примітка: $^*p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю, $^{\#}p < 0,05$ між групами порівняння.

Отже, результати дослідження засвідчили, що найбільш характерними ознаками дисліпідемії у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу є більш значущі порушення ліпідного обміну в порівнянні з хворими без діабету, що проявляються в наростанні рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ, КА та зниженні ХС ЛПВЩ, тим самим підвищуючи рівень атерогенності та кардіоваскулярний ризик. Дисліпідемія може виникнути як наслідок самого ЦД 2 типу, а може бути пов'язана з дією гіперглікемії, гіперінсулінемії й інсулінорезистентності на ліпідний обмін.

Такі самі результати було отримано й іншими дослідниками. У роботі Кравчуна П.П. [2] встановлено, що найбільше значення у формуванні порушень ліпідного обміну атерогенного характеру у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням мають ХС ЛПВЩ, ЛПДНЩ й ТГ. Дані дослідження UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) також демонструють наявність взаємозв'язку ризику ІХС і концентрації ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД 2 типу: збільшення концентрації ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л супроводжується 1,57-кратним збільшенням ризику розвитку ІХС [15].

У ході нашого дослідження важливим, на наш погляд, було проведення аналізу частоти виявлення різних типів дисліпідемій в обстежених хворих і встановлення взаємозв'язку з рівнем сортилінемії.

В основній групі нормодисліпідемія визначалася в 3 хворих (4%), I тип – у 4 хворих (5,33%), IIa тип – у 25 хворих (33,33%), IIb тип – у 23 хворих (30,67 %), IV тип – у 20 хворих (26,67%). У групі порівняння нормоліпідемія виявлена у 1 хворого (3,33%), I тип – у 2 хворих (6,67%), IIa тип – у 12 хворих (40%), IIb тип – у 8 хворих (26,67%), IV тип – у 7 хворих (23,33%). III і IV типів дисліпідемій в обстежених хворих встановлено не було.

Дослідження сортилінемії у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу та без діабету показало відсутність вірогідних відмінностей, окрім рівня сортиліну у хворих на ІХС з нормоліпідемією та IV типом дисліпідемії. Нормоліпідемія у хворих на ІХС характеризувалася меншим рівнем сортиліну ($206,16 \pm 35,78$ нг/л) в порівнянні з пацієнтами підгрупи з IV типом дисліпідемії, де значення цього показника дорівнювало $241,25 \pm 41,83$ нг/л ($p < 0,05$) (рис.).

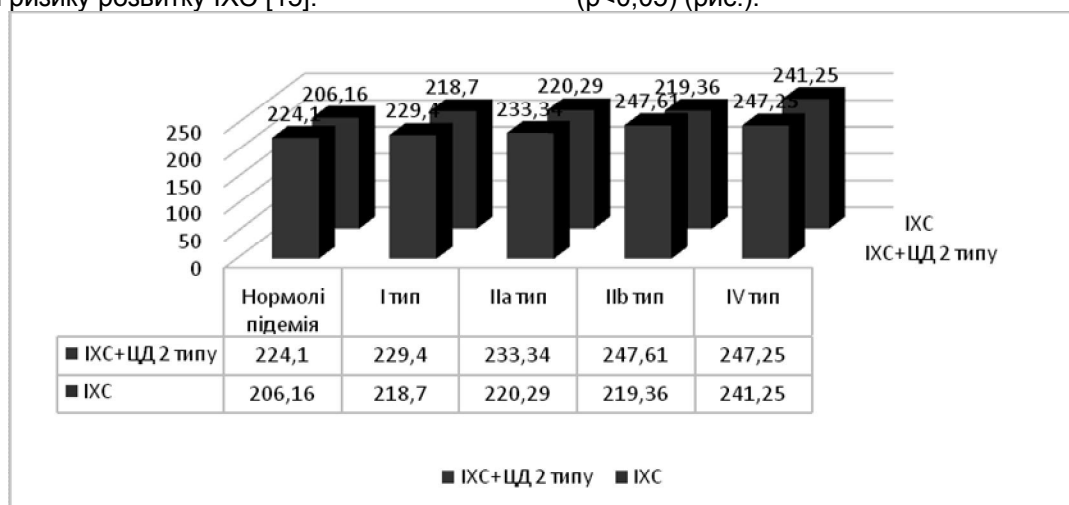


Рис. Рівень сортиліну в залежності від типів дисліпідемій.

Проте, нами відзначено тенденцію до збільшення рівня сортиліну у хворих обох груп незалежно від наявності діабету, відповідно більш атерогенним типам дисліпідемій. А також встановлено позитивний вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем сортиліну та ХС ЛПНЩ ($r=0,2994$; $p<0,05$), що засвідчує внесок гіперсортилінемії в розвиток атерогенної перебудови ліпідного обміну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

Тобто, за результатами нашого дослідження, можна вважати сортилін маркером підвищеного ризику гіперхолестеринемії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Поясненням цьому факту є проведені напередодні дослідження, у ході яких встановлено, що гіперекспресія сортиліну стимулює вивільнення печінкових ліпопротеїнів і збільшує плазмовий рівень ХС ЛПНЩ [8].

Наведені результати підтверджуються дослідженнями інших лабораторій, зокрема німецької. Так, П. Лінзель-Ніцше, Н. Самані та Х. Шункерт повідомляють про надлишкову експресію SORT1 в НЕК293-клітинах, а також про збільшення поглинання ХС ЛПНЩ, анульоване в разі спільної інкубації з певними лігандами, зокрема RAP і ХС ЛПНЩ [9].

Команда норвезьких авторів на чолі з К. Тве-теном довела, що надлишкова експресія сортиліну в клітинах HeLa-T-REX збільшує зв'язування поверхні ХС ЛПНЩ і поглинання Sort1, який локалізується в плазматичній мембрані, і дефіцит якого спричиняє порушення взаємодії клітинної поверхні між Sort 1 і ХС ЛПНЩ [16]. Додаткове дослідження, здійснене тими ж авторами, також продемонструвало порушений кліренс ХС ЛПНЩ і хіломікронів у контексті зниження експресії Sort1.

Такі результати узгоджуються з роллю Sort1 в оформленні апоВ-ліпопротеїнів і демонструють, що рівень печінкового сортиліну впливає на ХС ЛПНЩ за рахунок сприяння її поглинання і деградації.

Висновки

1. У хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу рівень сортиліну був вище на 11,20%, ніж у хворих без діабету, що дорівнює $241,03 \pm 46,57$ нг/л, а у контрольній групі нижче на 48,96%, і склав $123,63 \pm 18,88$ нг/л.

2. Найбільш характерними ознаками дисліпідемії у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу є більш значущі порушення ліпідного обміну в порівнянні з хворими без діабету, що проявляються в нарізанні рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, КА та зниженні ХС ЛПВЩ, тим самим підвищуючи рівень атерогенності та кардіоваскулярний ризик.

3. У ході нашого дослідження вірогідних від-

мінностей щодо сортилінемії в залежності від типів дисліпідемії встановлено не було, проте відзначено тенденцію до збільшення рівня сортиліну відповідно більш атерогенним типам дисліпідемій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується визначити роль сортиліну задля розширення уявлення про значення цього маркера в діагностиці кардіогемодинамічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

Література

- Амосова К. М. Ефективність комплексної освітньо-лікувальної програми з досягнення ліпідних цілей у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця за допомогою призначення статинів без титрування доз: найближчі результати / К. М. Амосова, Є. В. Андреев, Ю. В. Руденко // Серце і судини. – 2012. – № 3. – С. 20–25.
- Кравчук П. П. Особливості ліпідного обміну у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням / П. П. Кравчук // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. – № 2. – С. 93–98.
- Николаев Ю. А. Динамика распространенности дислипидемий у трудящихся западно-якутского промышленного района / Ю. А. Николаев, В. Г. Селятицкий, И. М. Митрофанов [та ін.] // Атеросклероз. – 2012. – № 1. – С. 21–26.
- Росул М. М. Вплив цукрового діабету 2-го типу на перебіг ішемічної хвороби серця / М. М. Росул // Буковинський медичний вісник. – 2002. – № 3. – С. 78–80.
- Mooradian A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus / Mooradian A. D. // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2009. – № 5. – P. 150–159.
- Piepoli M. F. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation / M. F. Piepoli, V. Conraads, U. Corra // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – V.13(4) – P. 347–357.
- Hu D. Increased sortilin and its independent effect on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in statin-naïve patients with coronary artery disease / D. Hu, Y. Yang, D. Peng // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 227. – P.61–65.
- Kjølby M. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export / M. Kjølby, O. M. Andersen, T. Breiderhoff [et al.] // Cell Metab. – 2010. – № 12. – С. 213–223.
- Linsel-Nitschke P. Sorting out cholesterol and coronary artery disease / P. Linsel-Nitschke, N. Samani, H. Schunkert // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363(25). – P. 2462–2463.
- Linsel-Nitschke P. Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL-uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease / P. Linsel-Nitschke, J. Heeren, Z. Aherrahrou // Atherosclerosis. – 2010. – № 208. – P. 183–189.
- Nathan D. M. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson // Diabetes Care. – 2009. – V.32(1). – P. 193–203.
- Musunuru K. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus / K. Musunuru, A. Strong, M. Frank-Kamenetsky [et al.] // Nature. – 2010. – № 466. – P. 714–719.
- Stamler J. Multiple Risk Factor Intervention Trial Revisited: A New Perspective Based on Nonfatal and Fatal Composite Endpoints, Coronary and Cardiovascular, During the Trial / J. Stamler, J. D. Neaton, J. D. Cohen. // JAMA. – 2012. – P. 1–7.
- Strong A. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism / A. Strong, Q. Ding, A. Edmondson // J. Clin. Invest. – 2012. – № 122. – P. 2807–2816.
- Genuth S. The UKPDS and its global impact / S. Genuth // Diabet Med. – 2008. – V.25, Suppl.2 - P. 57–62.
- Tveten K. Mutations in the SORT1 gene are unlikely to cause autosomal dominant hypercholesterolemia / K. Tveten, T. B. Strom, J. Cameron // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 225(2). – P. 3705.

Реферат

РОЛЬ СОРТИЛИНА В ФОРМИРОВАНИИ РАЗНЫХ ТИПОВ ДИСЛИПИДЕМИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Сыпало А.О., Кравчун П.Г., Кадыкова О.И.

Ключевые слова: сортилин, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия.

В статье оценена роль сортилина в формировании разных типов дислипидемий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Обследовано 105 больных ИБС и СД 2 типа. Определение уровня сортилина проводили с помощью методов иммуноферментного исследования с использованием набора реактивов «Human SORT 1 ELISA Kit» (США) всем обследованным больным. При определении уровня сортилина было обнаружено, что в группе больных ИБС и СД 2 типа уровень сортилина составил $241,03 \pm 46,57$ нг / л по сравнению с группой больных ИБС без сопутствующего СД 2 типа, где значение этого показателя равнялось $214,165 \pm 33,23$ нг / л, и контрольной группой с уровнем указанного маркера $123,63 \pm 18,88$ нг / л, что на 11,20% и 48,96% выше чем у больных без сопутствующего СД 2 типа и контрольной группе ($p < 0,05$). У больных ИБС и СД 2 типа отмечались более значительные нарушения липидного обмена, чем у больных без диабета. В ходе нашего исследования достоверных различий по сортилинемии в зависимости от типов дислипидемии установлено не было, однако отмечена тенденция к увеличению уровня сортилина соответственно более атерогенным типам дислипидемий у больных ИБС и СД 2 типа.

Summary

SORTILIN IN DEVELOPMENT OF VARIOUS TYPES OF DISLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS 2 TYPE

Sypalo A.O., Kravchun P.G., Kadykova O.I.

Key words: sortilin, coronary heart disease, diabetes mellitus 2 types, dislipidemia.

The article describes the role of sortilin in the development of various types of dislipidemia in patients with the coronary heart disease (CHD) and the diabetes mellitus (DM) 2 types. The study involved 105 patients with CHD and DM 2 type. The assessment of sortilin level was carried out by ELISA (Human SORT 1 ELISA Kit, USA). Indicators of lipid metabolism, and, in particular, the total cholesterol of high density lipoproteins (HDL), and the level of triglycerides (TG) were measured by applying standard biochemical techniques. Calculation of the atherogenic coefficient (AC) was based on Klimov A. M. formula: $AC = (GCS - LPHD) / LPHD$; level of lipoproteins of very low density (LPVLD) = $TG / 2,2 \times 0,45$, (mmol/l); level of lipoproteins of low density (LPLD) = $GCS - (LPVLD + LPHD)$, (mmol/l). The types of dislipidemia were classified based on WHO hyperlipoproteinemia classification, which originated from D. Fredrickson's classification. When determining level of sortilin it was revealed that in the group of the patients with CHD and DM 2 type, the level of sortilin was $241,03 \pm 46,57$ ng/l in comparison with the group of the patients with CHD and without concomitant DM 2 type, where values of this indices equalled $214,165 \pm 33,23$ ng/l, and control group with the level of the specified marker of $123,63 \pm 18,88$ ng/l that by 11,20% and 48,96% were higher than in the patients without the concomitant DM 2 type and in the control group ($p < 0,05$). During our research there were no reliable differences concerning sortilinemia depending on types of dislipidemia, however, there was a tendency toward the growth of sortilin level according to more expresses atherogenous types of dislipidemia in the patients with CHD and DM 2 type.

УДК 616.853-056.7:615.355-08

Танцура Л.Н., Коляда А.К., Пилипец Е.Ю., Третьяков Д.В., Танцура Е.А.

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ПРЕОДОЛЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИЙ

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», отдел детской психоневрологии и пароксизмальных состояний, г. Харьков

Институт геронтологии имени Д.Ф.Чеботарёва НАМН Украины, г. Киев

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Проведено фармакогенетическое тестирование пациентов с истинно фармакорезистентными эпилепсиями, принимающими от 2-х до 4-х антиэпилептических препаратов (АЭП). Длительность заболевания и его лечения с использованием АЭП составила от 4 до 16 лет. Все обследованные были европеоидной расы и проживают в Харьковской области. Только в одном случае приступы носили первично-генерализованный характер, у остальных 13 отмечались фокальные и фокальные с вторичной генерализацией припадки. Среди обследованных пациентов, у 50% выявлены мутации генов, которые кодируют изоферменты цитохрома P-450 - CYP2C9 и CYP2C19, участвующие в биотрансформации большинства АЭП. Несмотря на тот факт, что по данным большинства исследователей изоформа цитохрома P-450 CYP3A4 метаболизирует большинство лекарственных препаратов (47%), в обследованной группе пациентов, изменений в гене, который кодирует этот фермент, мы не выявили. Анализ лечения показал, что во всех тех случаях, когда генотипирование выявило мутации генов, пациенты в течение многих лет принимали лечение в виде политерапии, которое подбиралось без учета индивидуальных особенностей и было неэффективным. На клиническом примере проанализирована причина возникновения фармакорезистентной эпилепсии, разработаны пути ее преодоления. Показаны преимущества персонализированной медицины при лечении эпилепсий, в частности – возможности прогнозирования ответа на терапию, ее эффективности и, соответственно, уменьшение экономических затрат при ее использовании.

Ключевые слова: эпилепсии, фармакорезистентность, генетическое тестирование, изоферменты цитохрома P-450, оптимизация лечения.

Статья выполнена в рамках НДР «Визначити значення поліморфізму генів системи цитохромів P-450 в механізмах виникнення фармакорезистентних форм епілепсій у дітей, оптимізувати підходи до діагностики та лікування».

По данным Европейской комиссии по эпилепсии, около 50 миллионов человек в мире страдают эпилепсиями [1]. Большинство авторов подтверждают факт, что около 70% пациентов хорошо поддаются медикаментозной коррекции, у них удается добиться полного исчезновения или существенного снижения частоты приступов. Оставшиеся 30% – это большая группа больных с труднокурабельными или так называемыми фармакорезистентными эпилепсиями, которые требуют особого внимания и подхода, как в терапевтическом, так и диагностическом плане [2,3].

Кроме непосредственного влияния на здоровье, частые, стойкие к лечению эпилептические приступы имеют психосоциальные, поведенческие и познавательные последствия, приводящие к социальной изоляции пациентов [4].

В течение длительного периода большинство исследований эпилепсий, изучение эпилептогенеза, были сосредоточены на изучении дисфункции нейронов головного мозга. Только в последние десятилетия появились исследования, доказывающие вклад генетических факторов в течение заболеваний [5]. Серьезный прорыв в изучении и описании генного аппарата человека связан с выполнением программы «Геном человека», которая стартовала в 1998 году. В рамках этого исследования появились данные, свидетельствующие о неадекватной реакции отдельных групп пациентов на лекарст-

венные средства из-за их генетических особенностей [6].

По данным управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов - FDA (Food and Drug Administration) регистрируется 2 миллиона нежелательных лекарственных реакций (НЛР) ежегодно, 100-200 тысяч из них заканчиваются смертью. Около 10-16% госпитализаций связаны с НЛР, а 10-20% расходов, идущих на здравоохранение, тратится на лечение пациентов с НЛР [7].

Изучение генетических особенностей людей легло в основу развития фармакогенетики и персонализированной медицины, позволяющей еще в начале лечения прогнозировать индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам, в том числе и антиэпилептического действия, и таким образом повысить эффективность и безопасность терапии.

Доказано, что немаловажную роль в биотрансформации антиэпилептических препаратов играют изоферменты семейства цитохрома P-450, именно CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 [8,9,10,11].

До настоящего времени фармакогенетические аспекты формирования фармакорезистентных эпилепсий остаются одними из наименее изученных, требуют проведения дальнейших исследований, что может рассматриваться как один из путей преодоления резистентности к терапии.

Цель исследования

Уточнить частоту, с которой встречается полиморфизм генов системы цитохрома P-450, определить их аллельный состав у пациентов с фармакорезистентными эпилепсиями.

Материалы и методы исследования

Для диагностики эпилепсий применялись общепринятые современные методы обследования, рекомендованные Международной противэпилептической лигой (ILAE), позволяющие не только установить диагноз, причины возникновения, но и форму эпилепсии, характер припадков, подтвердить их рефрактерность к терапии. С целью выявления возможной причины рефрактерности было проведено генетическое исследование полиморфизма генов системы цитохрома P-450, которые участвуют в метаболизме антиэпилептических препаратов, и их аллельный состав. Так как обследованные пациенты в плановом порядке не получали препараты группы бензодиазепинов, генотипирование гена, кодирующего изофермент CYP2D6, отвечающий за метаболизм препаратов бензодиазепинового ряда, не проводилось.

Было обследовано 14 пациентов в возрасте от 4 до 22 лет, (мужского пола – 8, женского – 6) с тяжелыми, резистентными к медикаментозному лечению эпилепсиями. Все пациенты были европеоидной расы, проживают на территории Харьковской области Украины. Длительность заболевания и лечения с использованием АЭП составила от 4 до 16 лет. Только в одном случае приступы носили первично-генерализованный характер, в остальных 13 отмечались фокальные и фокальные с вторичной генерализацией припадки. Пациенты с прогрессирующими заболеваниями ЦНС в данное исследование не включались. Значимых нарушений со стороны внутренних органов (а особенно желудочно-

кишечного тракта) у исследуемых пациентов не было.

Пациенты принимали в возрастных терапевтических дозах (с постепенным титрованием) и различных комбинациях, следующие антиэпилептические препараты: леветирацетам, ламотриджин, карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты, топирамат, окскарбазепин, фенобарбитал. Количество лекарственных средств, которые принимали обследуемые пациенты, колебалось от 2-х до 4-х.

Результаты генетических исследований и их обсуждение

Полученные результаты генетических исследований показали, что у половины обследованных пациентов (у 7 из 14) с фармакорезистентными эпилепсиями наблюдались мутации в генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме АЭП.

Основой наследственного различия между людьми, выявляемого при фармакогенетических исследованиях, является однонуклеотидный полиморфизм (Single nucleotide polymorphism SNP) – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме или между гомологичными участками гомологичных хромосом. Нуклеотидные полиморфизмы возникают в результате точечных мутаций.

Несмотря на тот факт, что, по данным большинства исследователей, изоформа цитохрома P-450 CYP3A4 метаболизирует большинство лекарственных препаратов (47%), в обследованной группе пациентов, изменений в гене, который кодирует этот фермент, мы не выявили [10,11].

В таблице представлены АЭП, подвергающиеся биотрансформации изоферментами CYP2C9 и CYP2C19 системы цитохрома P-450 [12,13].

Таблица
Антиэпилептические препараты, метаболизирующиеся изоферментами CYP2C9 и CYP2C19

Фермент	АЭП
CYP2C9	Фенобарбитал, фенитоин, вальпроаты
CYP2C19	Фелбамат, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, вальпроаты, барбитураты, диазепам

Как видно из таблицы, изофермент CYP2C19 более значим для биотрансформации АЭП, с его помощью метаболизируются большинство из них.

У обследованных нами пациентов наиболее часто встречался полиморфизм генов CYP2C19 и CYP2C9: в гене CYP2C19 – у 4-х (28,6%) пациентов, CYP2C9 – у 3-х (21,4%) пациентов. Многочисленные популяционные исследования показали, что генные вариации с различной частотой встречаются у представителей различной расовой принадлежности: африканцев, азиатов, европейцев. Так, популяционные исследования, проведенные в Санкт-Петербурге, показали, что

ген, кодирующий CYP2C19 без мутаций, наблюдался у 90%, а с мутацией по 1-й аллели – у 10% европейцев, дикая аллель гена, кодирующего CYP2C9 – у 75% представителей европеоидной расы, а мутации во 2-й и 3-й аллели – у 25%.

Частота мутаций по первой аллели гена CYP2C19, выявленная в нашем исследовании, значительно превышала (28,6% против 10%) такие же показатели в общей популяции. Полиморфизм гена CYP2C9 по 2-й и 3-й аллели в общей популяции и у обследованных пациентов практически не отличались (25% против 21,4% соответственно) [14,15].

Наличие мутаций в гене CYP2C9 в нашем

исследовании заключалось в аминокислотной замене аргинина на цистеин в 144 положении и нуклеотидной замене цитидилового нуклеотида на тимидиловый в 430-м положении (вариант CYP2C9*2). Замена изолейцина на лейцин в 359-м положении и замена аденилового нуклеотида на цитидиловый в 1075-м положении характеризовало вариант CYP2C9*3. Наличие подобных мутаций у пациентов ведет к снижению каталитической активности ферментов, которые участвуют в метаболизме АЭП. По данным исследований, наличие генной мутации CYP2C9*2 снижают метаболизм до 15%, а CYP2C9*3 - до 5% от нормальной активности.

Среди обследованных пациентов носителей аллели CYP2C9*3 было 3, а у одного пациента наблюдались мутации по двум аллелям – CYP2C9*2 и CYP2C9*3.

В результате генотипирования у пациентов с фармакорезистентными эпилепсиями выявлена мутация гена CYP2C19 в виде CYP2C19*2 аллели, для которой характерной является замена гуанилового нуклеотида на адениловый в 681 положении.

У 4-х обследованных пациентов нами выявлена аллель CYP2C19*2 гена CYP2C19. Результатом такой мутации является снижение активности ферментов, которые участвуют в метаболизме АЭП, и является значимым генетическим фактором в формировании фармакорезистентных эпилепсий.

Клинический пример.

Ребенок И., 5 лет. Диагноз: Криптогенная фокальная (лобная) фармакорезистентная эпилепсия, частые припадки.

Жалобы родителей на то, что у ребенка наблюдаются частые эпилептические приступы – от 3-4 до 30-35 ежедневно, чаще в ночное время, со склонностью к серийности. Отмечается несколько видов приступов: 1) псевдоабсансы – замирание до 1-й минуты, с отведение глаз и головы вправо, иногда без поворота головы, а с расширением зрачков; 2) миоклонии – в виде подергиваний конечностей, чаще при засыпании; 3) серии ночных билатерально-тонических, с напряжением преимущественно верхних конечностей, судорог с поворотом головы и глаз вправо. Если приступы происходят в дневное время, после приступа жалуются на головную боль, просится в туалет.

По данным анамнеза: родился от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, беременность сохранялась. Роды в срок, после стимуляции. Ребенок выписан из роддома на 3-и сутки. Этапы раннего развития без отставания. Перенесенные заболевания: экссудативно-катаральный диатез, частые респираторные инфекции, на фоне которых на губах появляются герпетические высыпания. В связи с наличи-

ем эпилептических припадков, пациент был обследован в медико-генетическом центре, была рекомендована диета с низким содержанием белка.

Болеет с возраста 1-го года, когда на фоне фебрильной (39,8° С) температуры, развился первый генерализованный тонический приступ, все последующие приступы возникали без видимой причины. Обследовался и лечился во многих медицинских учреждениях Украины, России.

В неврологическом статусе: рассеянная симптоматика, без признаков очагового поражения, нарушения тонкой моторики. Мальчик отличается повышенной возбудимостью, нарушением внимания, страхами, капризностью.

Проведенные исследования: МРТ (множественно), последние – в январе и июне 2016г. – без клинически значимых патологических нарушений.

ЭЭГ (множественно) – рутинные, с нагрузками (фотостимуляция, гипервентиляция); ЭЭГ - видеомониторинг, ЭЭГ ночного сна. По данным ЭЭГ-мониторинга бодрствования и ночного сна: в бодрствовании зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность с амплитудным акцентом в лобных отделах полушарий, S>D, с распространением на соседние структуры полушарий. Во сне зарегистрировано увеличение индекса представленности и амплитуды диффузной эпилептиформной активности, появление региональной эпилептиформной активности в правой или левой лобной областях, периодически с вторичной билатеральной синхронизацией. В ходе исследования во время сна зарегистрированы миоклонические эпилептические приступы, всего 7 приступов. Данных о региональном начале приступов в ЭЭГ не получено.

При проведении генотипирования выявлена мутация гена CYP2C9 в виде наличия его аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3.

Терапия: препараты вальпроевой кислоты (депакин в виде сиропа) барбитураты, леветирацетам, ламотриджин, зонизамид в возрастных дозировках – без эффекта. Для купирования серийных приступов применяются раствор сернокислой магнезии и раствор бензодиазепаина внутримышечно в возрастных дозировках. С момента начала лечения базовым препаратом был депакин, в связи с отсутствием эффекта, добавлялись другие АЭП, проводилась их замена.

В настоящее время получает комбинацию АЭП: леветирацетам 35 мг/кг в сутки; ламотриджин 6 мг/кг в сутки; вальпроевая кислота 20 мг/кг в сутки.

Согласно литературным данным, CYP2C9 влияет на метаболизм АЭП: фенитоина, фенобарбитала, препаратов вальпроевой кислоты. В

то же время, сами по себе препараты вальпроевой кислоты дополнительно ингибируют систему цитохрома P-450, таким образом, еще более замедляя его. Отметим, что препараты вальпроевой кислоты считаются препаратами первой линии выбора при большинстве типов эпилептических припадков, не вызывают их аггравации, имеют широкий спектр противосудорожного действия. Назначение депакина в данном клиническом случае и его прием в течение нескольких лет в качестве базового было оправданным (учитывая клиническую картину заболевания, результаты параклинических исследований). Однако, в связи с индивидуальными особенностями, организм ребенка не мог полноценно усваивать данный лекарственный препарат и, соответственно, эффективным он быть не мог. Описанный пример в полной мере позволяет оценить значимость учета индивидуальных, генетически детерминированных особенностей метаболизма АЭП в клинической практике. В настоящее время принято решение о замене препарата вальпроевой кислоты на топирамат.

Заключение и перспективы дальнейших исследований

Знания о генетически детерминированных, индивидуальных особенностях организма, которые обуславливают фармакокинетические и фармакодинамические процессы, позволяют персонализировать лечение, избежать возникновения непредвиденных лекарственных реакций и формирование фармакорезистентности, уменьшить экономические затраты на неэффективное лечение, в частности, при эпилепсиях.

Фармакогенетическое тестирование в Украине все более широко внедряется в повседневную клиническую практику. Особенно фармакогенетические исследования актуальны в лечении эпилепсий, так как его продолжительность составляет, как правило, годы, многие АЭП

имеют широкий спектр нежелательных лекарственных реакций и узкий терапевтический диапазон.

Литература

1. Brodie M.J. Fast Facts: Epilepsy / M.J. Brodie, S.C. Schachter, P. Kwan // Heals Press Oxford. – 2005. – 127 с.
2. Айвазян С.О. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступные в РФ / С.О. Айвазян, Ю.С. Ширяев // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 22-28.
3. Wiebe S. Epilepsy. Outcome patterns in epilepsy surgery – the long-term view / S. Wiebe // Nat. Rev. Neurol. – 2012. – Vol. 8 (3). – P. 123-124.
4. Лебедева А.В. Фармакорезистентные эпилепсии : дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / Лебедева А.В. – Москва, 2007. – 298 с.
5. Авдеев Р.М. Генетический полиморфизм и этнические аспекты фармакогенетики / Р.М. Авдеев, А.Л. Пирузян, М.К. Саркисова // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 11-15.
6. Обжерина А.Ю. Полиморфизм CYP2C9: новый фактор риска развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Ю. Обжерина, Ю.В. Сычев, Ю.В. Муравьев [и др.] // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2009. – Т. 2, № 5. – С. 20-25.
7. FDA Changing the Future of Drug Safety: FDA Initiatives to Strengthen and Transform the Drug Safety System // Report to congress. – July 2009. – 85 с.
8. Биотрансформация лекарственных препаратов / Под редакцией академика РМН, проф. В.Г. Кукеса. – М.: Палей-М, 2001. – 133 с.
9. Лисица А.В. База знаний о цитохроме P-450: разработка и применение: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора биол. наук : спец. 03.00.28 «Биоинформатика» / А.В. Лисица. – М., 2007. – 44 с.
10. Hannemann F. Cytochrome P450 systems—biological variations of electron transport chains / F. Hannemann [et al.] // Biochim. et Biophys. Acta. – 2007. – Vol. 1770. – P. 330-344.
11. Sadeghi Sheila J. Breakthrough in P450 bioelectrochemistry and future perspectives / Sheila J. Sadeghi // Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – Vol. 1814. – С. 237-248.
12. Герасимова К.В. Клиническая фармакогенетика: фармакоэкономические аспекты / К.В. Герасимова, Д.А. Сычев, М.В. Авксентьева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 4. – С. 87-89.
13. Жердев В.П. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P-450 CYP2C9 / В.П. Жердев, Г.В. Литвин, А.А. Колыванов // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 1. – 467 с.
14. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей) / Д.А. Сычев. – Москва, 2011. – 89 с.
15. Сироткина О.В. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О.В. Сироткина, А.С. Улитина, А.Е. Тараскина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 6. – С. 47-51.

Реферат

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ В ПОДОЛАННІ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕПІЛЕПСІЙ

Танцура Л.М., Коляда О.К., Пилипець О.Ю., Третьяков Д.В., Танцура Є.О.

Ключові слова: епілепсія, фармакорезистентність, генетичне тестування, ізоферменти цитохрому P-450, оптимізація лікування.

Проведено фармакогенетичне тестування пацієнтів з істинно фармакорезистентними епілепсіями, які приймали від 2-х до 4-х антиепілептичних препаратів (АЕП). Тривалість захворювання та його лікування із застосуванням АЕП склала від 4 до 16 років. Всі обстежені були європеоїдної раси та проживають в Харківській області. В одному випадку епілептичні приступи мали первинно-генералізований характер, у решти 13 відмічалися фокальні і фокальні з вторинною генералізацією напади. Серед обстежених пацієнтів у 50% випадків були виявлені мутації генів, що кодують ізоферменти цитохрому P-450 CYP2C9 і CYP2C19 та беруть участь в біотрансформації більшості АЕП. Незважаючи на факт, що, за даними більшості дослідників, ізоформа цитохрому P-450 CYP3A4 метаболізує більшість лікарських засобів (47%), в групі обстежених пацієнтів змін в гені, який кодує цей фермент, ми не виявили. Аналіз лікування показав, що у всіх тих випадках, коли генотипування виявило мутації генів, пацієнти упродовж багатьох років приймали лікування у вигляді політерапії, яка підбиралася без урахування індивідуальних особливостей і була неефективною. На клінічному прикладі проаналізована причина виникнення фармакорезистентної епілепсії, розроблені шляхи її подолання. Показані переваги персоналізованої медицини при лікуванні епілепсій, зокрема – можливості прогнозування відповіді на терапію, її ефективності та, відповідно, зменшення економічних витрат при її застосуванні.

Summary

PHARMACOGENETIC TESTING IN OVERCOMING EPILEPSY PHARMACORESISTANCE

Tantsura L.M., Koliada O. K., Pylypets O.Yu., Tretyakov D.V., Tantsura Ye.O.

Key words: epilepsy, pharmacoresistance, genetic testing, isoenzymes of cytochrome P-450, therapy.

We carried out a pharmacogenetic testing of patients with drug-resistant epilepsy, who took from 2 to 4 antiepileptic drugs (AEDs). The duration of the disease and its treatment with AEDs ranged from 4 to 16 years. All surveyed individuals are Caucasians and live in Kharkiv region. In one case, epileptic seizures were of primary generalized character, and 13 of them were recorded as focal seizures and focal seizures with secondary generalization. Among the patients studied in 50% of cases we found mutations in the genes encoding isoenzymes of cytochrome P-450 CYP2C9 and CYP2S19, which involved in the biotransformation of most AEDs. Despite the fact that, according to most researchers, isoform of cytochrome P-450 CYP3A4 metabolize drugs majority (47%), we have found no changes in the gene that codes for this enzyme in the group of the patients under the observation. Analysis of the treatment outcomes showed that in all cases where the genotyping revealed gene mutations, the patients were receiving polytherapy for many years, which was selected without regard to individual characteristics and, thus, was ineffective. We demonstrated a clinical case of drug-resistant epilepsy, its development and ways to overcome it. We also demonstrated the advantages of patient-centered approach in the treatment of epilepsy, and in particular, the possibility of predicting response to the therapy, its efficiency, that can save costs.

УДК 616.12–008.331.1–009.72–056.5

Тесленко Ю. В.

МУЛЬТИМОРБІДНІСТЬ ЯК ІНТЕГРАЛЬНИЙ ФАКТОР РИЗИКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ, ПОЄДНАНОЮ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Враховуючи розповсюдженість, спільні механізми патогенезу, а також взаємообтяжуючий перебіг ішемічної хвороби серця, ОА та ожиріння вивчення впливу даного мультиморбідного стану на розвиток та прогресування артеріальної гіпертензії є актуальною проблемою внутрішньої медицини. Метою проведеного дослідження було визначення основних закономірностей розвитку та прогресування АГ у хворих з ССН, поєднаною з ОА та ожирінням. Окрім загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів, дослідження хворих включало проведення ДМАТ та визначення індексу маси тіла. Результати проведеного дослідження засвідчили достовірний вплив поєднаної супутньої патології на рівень АТ. Поєднання ССН, ОА та ожиріння у осіб з підвищеним АТ обумовлює прогресивне зростання ступеня та несприятливо впливає на клінічний перебіг АГ. Погіршення показників ДМАТ у хворих на ССН, поєднану з ОА та ожирінням у хворих з супутньою АГ пропорційне збільшенню індексу маси тіла, що свідчить про важливу роль ожиріння у перебігу та прогресуванні АГ у хворих з мультиморбідною патологією.

Ключові слова: мультиморбідність, артеріальна гіпертензія, стабільна стенокардія напруги, остеоартроз, ожиріння.

Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини з доглядом за хворими «Роль запалення в патогенезі коронарних і некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії» № держреєстрації 0107U004808

Вступ

У сучасних наукових публікаціях досить широко обговорюються питання поєднаного перебігу захворювань, коморбідності та мультиморбідності [1,2]. Мультиморбідність (multimorbidity), як поєднання трьох і більшої кількості захворювань є проблемою як вітчизняної, так і світової медицини [3–6]. Вивчення особливостей перебігу та прогресування мультиморбідної патології, оцінка впливу супутньої патології на перебіг основного захворювання, а також розробка ефективної діагностичної та лікувальної тактики є актуальним питанням сучасної медицини.

Рівень захворюваності та смертності в Україні від серцево-судинних захворювань займає провідні позиції в Європі [7]. Згідно даних Державної служби статистики, у 2013 році близько

66% смертей було обумовлено ССЗ. Розповсюдженість артеріальної гіпертензії серед дорослого населення в Україні сягає 35%. У хворих на АГ у 3–4 рази частіше розвивається ІХС [8–12].

Захворювання серцево-судинної системи, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС) та одна з її основних форм – стабільна стенокардія напруги (ССН) – досить часто поєднується з іншими захворюваннями, наприклад, ураженнями опорно-рухового апарату. Найбільш поширеним вік-асоційованим захворюванням суглобів є остеоартроз (ОА), на який страждає приблизно 15–20% населення світу, серед яких близько 65 % – люди віком від 60 років [13,14]. Разом із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) ОА є головною причиною функціональної недостатності суглобів і втрати працездатності дорослого на-

селення [15,16,17]. Ожиріння – первинний чинник ризику для ОА та ІХС [18,19].

Враховуючи розповсюдженість, спільні механізми патогенезу, а також взаємообтяжуючий перебіг ІХС, ОА та ожиріння вивчення впливу даного мультиморбідного стану на розвиток та прогресування АГ є актуальною проблемою внутрішньої медицини.

Мета дослідження

Визначення основних закономірностей розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії у хворих з стабільною стенокардією напруги, поєднаною з остеоартрозом та ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 145 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) (стабільна форма стенокардії II-III функціональний клас (ФК). Дослідну групу (ДГ) склали 115 хворих із ССН, поєднаною з ОА та надлишковою масою тіла (НМТ) чи ожирінням. Хворих з II ФК стабільної стенокардії було 83 (72,2%), з III ФК – 32 (27,8%). Середній вік хворих – 60,7±0,89 років. Чоловіків було 45 (39,1%), жінок – 70 (60,9%). Враховуючи індекс маси тіла (ІМТ) хворі ДГ були розподілені на 4 підгрупи. У першу (1) підгрупу увійшло 10 хворих з НМТ (Гр. НМТ) згідно ІМТ від 25 до 30 кг/м². В другу (2) підгрупу увійшло 30 хворих з ожирінням I ступеню (Гр. Ож. I) згідно ІМТ від 30 до 35 кг/м². В третю (3) підгрупу увійшло 40 хворих з ожирінням II ступеню (Гр. Ож. II) згідно ІМТ від 35 до 40 кг/м². В четверту (4) підгрупу увійшло 35 хворих з ожирінням III ступеню (Гр. Ож. III) згідно ІМТ ≥40 кг/м².

Контрольну групу (КГ) склали 30 хворих із ССН без ОА та з нормальною масою тіла згідно індексу маси тіла (ІМТ), з яких хворих на ІХС: Стабільна стенокардія напруги II ФК було 22 (73,3%), хворих на ІХС: Стабільна стенокардія напруги III ФК 8 (26,7%). Чоловіків було 21 (70%), жінок 9 (30%). Вік хворих коливався в межах від 45 до 83 років. Середній вік був 58,6±1,5 років. У

всіх хворих КГ та ДГ діагностовано супутню артеріальну гіпертензію (АГ).

Окрім загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів, дослідження хворих включало проведення добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) (апарат АВРМ-04, 2008) з визначенням мінімального, середнього та максимального показника: систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), пульсового артеріального тиску (ПАТ); показників варіабельності систолічного та діастолічного артеріального тиску (BCAT та ВДАТ), а також добового індексу САТ та ДАТ (ДІСАТ та ДІДАТ). Враховувалось значення показників ДМАТ в денний, нічний період та протягом доби.

Для визначення ступеню відповідності маси тіла до зросту та оцінки ступеню ожиріння визначався індекс маси тіла за формулою: $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$.

При статистичній обробці результатів проведеного дослідження використовувався параметричний критерій t Стюдента.

Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора Mobile DualCore Intel Pentium T4300 за допомогою пакету прикладних програм STATISTICA 7.0 фірми StatSoft Inc. для персонального комп'ютера в системі Windows та прикладних програм Microsoft Office (Word, Excel).

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз отриманих середніх значень показників ДМАТ засвідчив чітку тенденцію до зростання показників максимального САТ, ДАТ, ПАТ, BCAT, ВДАТ протягом доби, а також зниження ДІСАТ та ДІДАТ у хворих ДГ (n=115) порівняно з цими показниками у хворих КГ (n = 30).

Показники ДМАТ у хворих КГ (n=30) ілюструє таблиця 1.

Таблиця 1.
Показники ДМАТ у хворих КГ (n=30)

№	Показник	Мінімальний	Рівень у хворих КГ, M±m
1.	САТ _{24 год.} , мм. рт. ст.	Мінімальний	106,4±0,77
2.		Максимальний	152,93±2,29
3.		Середній	130,03±1,51
4.	САТ _{д.} , мм. рт. ст.	Мінімальний	110,47±0,94
5.		Максимальний	152,93±2,29
6.		Середній	133,07±1,45
7.	САТ _{н.} , мм. рт. ст.	Мінімальний	108,03±1,52
8.		Максимальний	138,83±2,04
9.		Середній	122,2±1,75
10.	ДАТ _{24 год.} , мм. рт. ст.	Мінімальний	66,3±0,82
11.		Максимальний	101,03±1,87
12.		Середній	83,43±0,99
13.	ДАТ _{д.} , мм. рт. ст.	Мінімальний	66,3±0,82
14.		Максимальний	101,03±1,87
15.		Середній	84,57±1,03
16.	ДАТ _{н.} , мм. рт. ст.	Мінімальний	69,33±1,09
17.		Максимальний	90,4±0,98

		Продовження таблиці 1	
18.		Середній	79,33±0,86
19.		Мінімальний	36,4±0,97
20.	ПАТ _{24 год.} , мм. рт. ст.	Максимальний	60,1±1,89
21.		Середній	47,43±1,09
22.		Мінімальний	40,37±1,09
23.	ПАТ _{д.} , мм. рт. ст.	Максимальний	61,5±1,84
24.		Середній	49,17±1,07
25.		Мінімальний	37,43±1,30
26.	ПАТ _{н.} , мм. рт. ст.	Максимальний	54,17±1,83
27.		Середній	43,87±1,47
28.	ВСАТ _{24 год.} , мм. рт. ст.		14,7±0,38
29.	ВСАТ _{д.} , мм. рт. ст.		13,5±0,54
30.	ВСАТ _{н.} , мм. рт. ст.		14,1±0,64
31.	ВДАТ _{24 год.} , мм. рт. ст.		11,5±0,36
32.	ВДАТ _{д.} , мм. рт. ст.		11,03±0,40
33.	ВДАТ _{н.} , мм. рт. ст.		9,1±0,32
34.	ДІСАТ, %		8,23±0,76
35.	ДІДАТ, %		6,37±0,56

Примітка: САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ПАТ – пульсовий артеріальний тиск; В – варіабельність; ДІ – добовий індекс; _{24 год.} – протягом доби; _{д.} – вдень; _{н.} – вночі.

Заслугує на увагу статистично достовірною (р<0,05; р<0,01) різниця між цими показниками у підгрупах ДГ відповідно до зростання ІМТ (кг/м²). Так, середнє значення максимального САТ_{24 год.} у підгрупах ДГ зростає від 167,7±1,18 до 184,06±0,56 порівняно з 152,93±2,29 мм. рт. ст. у хворих КГ. Середнє значення максимального ДАТ_{24 год.} у підгрупах ДГ зростає від 108,7±0,60 до 118,63±0,19 порівняно з 101,03±1,87 мм. рт. ст. у хворих КГ. Середнє значення максималь-

ного ПАТ_{24 год.} у підгрупах ДГ зростає від 59,0±1,29 до 65,43±0,60 порівняно з 60,1±1,89 мм. рт. ст. у хворих КГ (Рисунок 1).

Показники ВСАТ_{24 год.} та ВДАТ_{24 год.} зростають у хворих ДГ від 16,3±0,21 до 22,89±0,60 та від 14,3±0,21 до 21,17±0,13 порівняно з цими ж показниками у хворих КГ, де середнє значення їх складало відповідно 14,7±0,38 та 11,5±0,36 мм. рт. ст. (Рисунок 2).

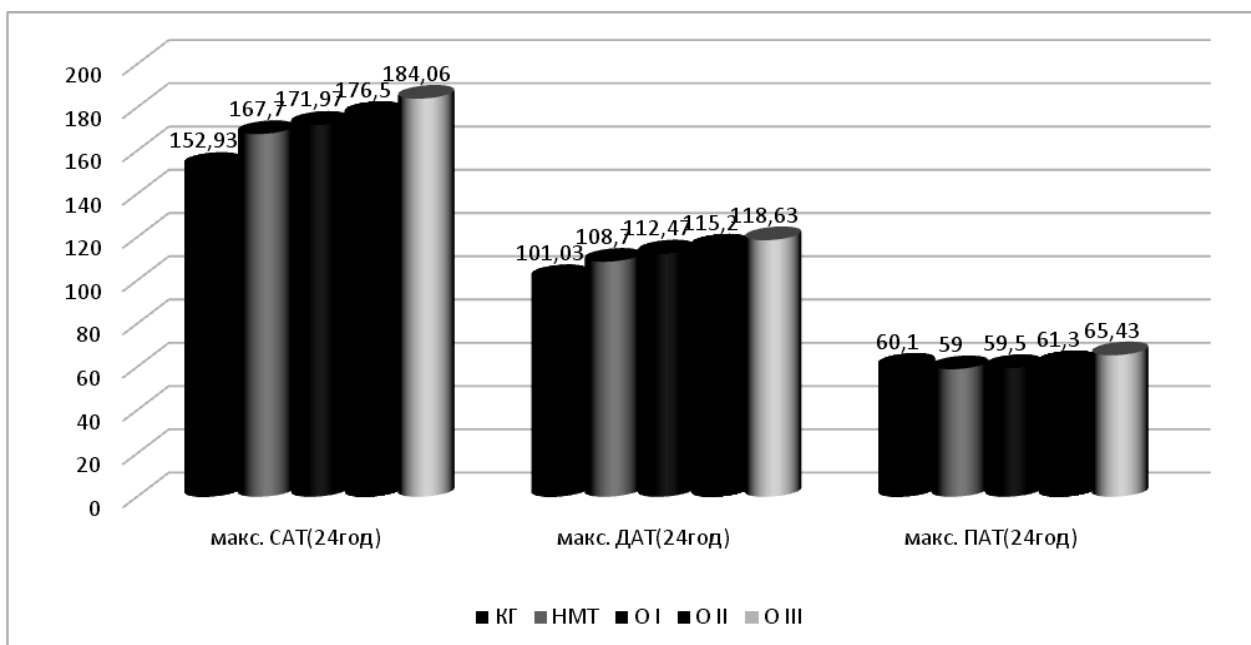


Рис. 1. Показники ДМАТ (макс.: САТ₂₄; ДАТ₂₄; ПАТ₂₄, мм. рт. ст.) у хворих КГ та ДГ.

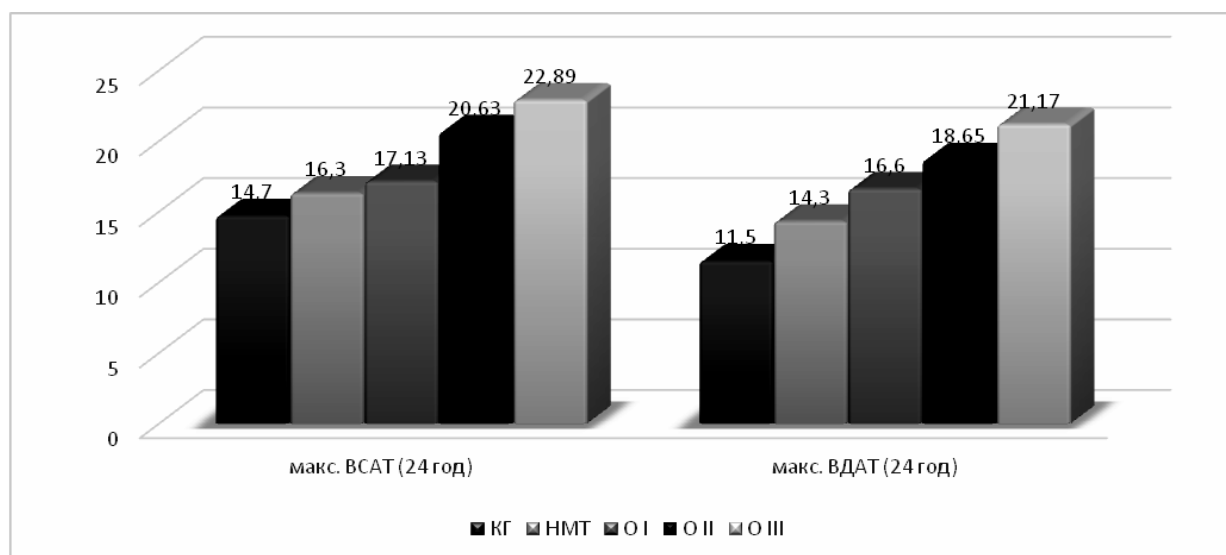


Рис. 2. Показники ДМАТ (макс.: ВСАТ₂₄; ВДАТ₂₄; ПАТ₂₄, мм. рт. ст.) у хворих КГ та ДГ.

Зниження середнього значення ДІСАТ та ДІДАТ у підгрупах хворих ДГ було від $7,30 \pm 0,91$ до $-1,34 \pm 0,23$ та від $5,0 \pm 0,92$ до $-2,63 \pm 0,28$ порівняно з показниками у КГ, які склали відповідно $8,23 \pm 0,76$ та $6,37 \pm 0,56$ % (Рисунок 3).

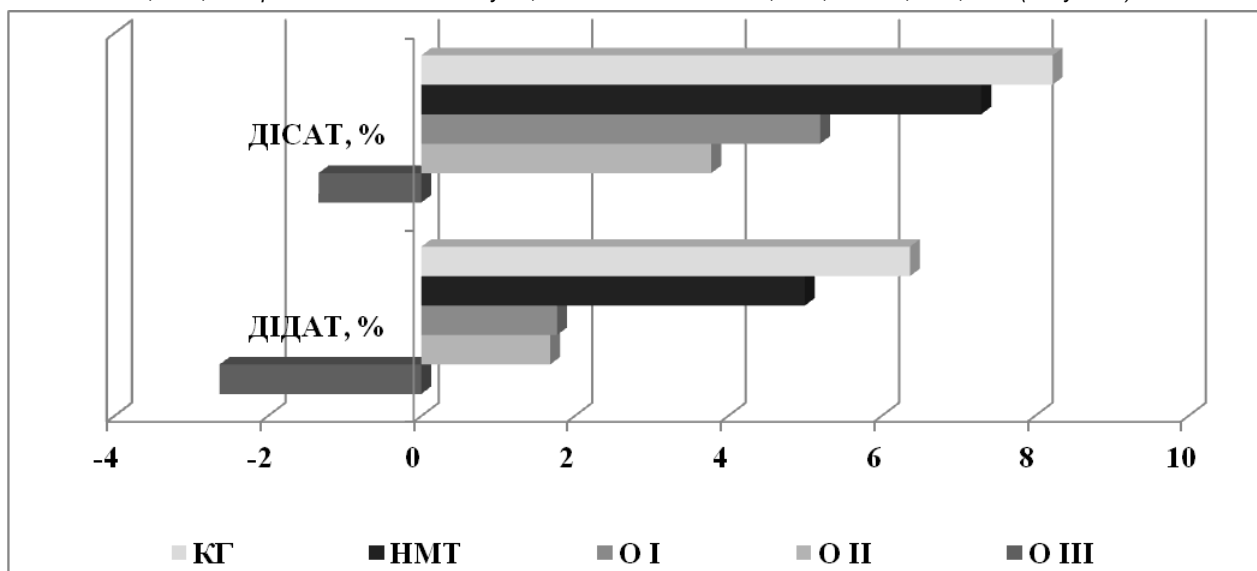


Рис. 3. Показники ДМАТ (ДІСАТ; ДІДАТ, %) у хворих КГ та ДГ.

Таблиця 2.
Показники ДМАТ у хворих ДГ, $M \pm m$ (n=115).

№	Показник Мінімальний, максимальний, середній*	Гр. НМТ (n=10)	Гр. Ож. I (n=30)	Гр. Ож. II (n=40)	Гр. Ож. III (n=35)
1.	САТ _{24 год.} , мм. рт. ст.*.	114,3±0,65	120,93±0,50	132,53±0,29	143,0±0,58
2.		167,7±1,18	171,97±0,56	176,5±0,41	184,06±0,56
3.		135,0±0,76	140,23±0,44	146,33±0,53	155,11±0,41
4.	САТ _{д.} , мм. рт. ст.*.	116,8±0,57	120,87±0,50	135,65±0,34	144,57±0,62
5.		171,4±1,57	171,7±0,64	174,48±0,50	184,06±0,56
6.		137,9±1,03	141,0±0,64	149,9±0,43	151,57±0,40
7.	САТ _{н.} , мм. рт. ст.*.	113,9±0,72	122,0±0,54	132,53±0,29	143,0±0,58
8.		144,5±0,87	163,1±0,73	173,9±0,75	182,17±0,63
9.		127,0±0,60	133,73±0,38	144,15±0,36	153,86±0,40
10.	ДАТ _{24 год.} , мм. рт. ст.*.	67,4±0,79	72,87±0,37	75,28±0,23	82,83±0,40
11.		108,7±0,60	112,47±0,30	115,2±0,18	118,63±0,19
12.		85,8±1,16	90,17±0,30	95,43±0,28	101,29±0,50
13.	ДАТ _{д.} , мм. рт. ст.*.	67,5±0,78	75,1±0,39	75,68±0,24	84,2±0,45
14.		110,9±0,99	112,07±0,25	115,2±0,18	117,77±0,25
15.		87,9±0,46	92,53±0,35	94,65±0,30	99,43±0,28

Продовження таблиці 2

16.	ДАТ _{н.}	68,9±1,27	72,87±0,37	75,28±0,23	82,83±0,40
17.	ММ. рт. ст.*.	93,2±0,77	109,63±0,72	113,73±0,23	118,37±0,23
18.		83,5±0,90	90,9±0,24	92,95±0,31	102,06±0,30
19.	ПАТ _{24 год.}	46,9±0,99	48,07±0,55	57,25±0,31	60,17±0,62
20.	ММ. рт. ст.*.	59,0±1,29	59,5±0,59	61,3±0,49	65,43±0,60
21.		49,2±1,62	50,07±0,38	50,9±0,67	53,83±0,62
22.	ПАТ _{д.}	49,3±0,82	45,77±0,59	59,98±0,40	60,4±0,68
23.	ММ. рт. ст.*.	60,5±1,83	59,63±0,65	59,28±0,59	66,29±0,62
24.		50,0±1,15	45,87±0,48	55,25±0,44	51,8±0,41
25.	ПАТ _{н.}	45,0±1,36	49,13±0,57	57,25±0,31	60,17±0,62
26.	ММ. рт. ст.*.	51,3±1,42	53,47±1,06	60,18±0,82	64,09±0,53
27.		43,5±1,23	43,07±0,44	51,2±0,53	52,14±0,50
28.	ВСАТ _{24 год.}	16,3±0,21	17,13±0,10	20,63±0,15	22,89±0,16
29.	ВСАТ _{д.}	15,8±0,20	16,9±0,10	20,13±0,13	22,46±0,17
30.	ВСАТ _{н.}	15,3±0,30	16,23±0,11	19,35±0,15	21,51±0,20
31.	ВДАТ _{24 год.}	14,3±0,21	16,6±0,13	18,65±0,10	21,17±0,13
32.	ВДАТ _{д.}	14,2±0,25	16,2±0,14	17,95±0,15	21,06±0,16
33.	ВДАТ _{н.}	13,9±0,31	15,77±0,14	17,5±0,09	20,69±0,18
34.	ДІСАТ, %	7,30±0,91	5,2±0,35	3,78±0,27	-1,34±0,23
35.	ДІДАТ, %	5,0±0,92	1,77±0,22	1,68±0,50	-2,63±0,28

Показники ДМАТ у хворих ДГ ілюструє таблиця 2.

Результати проведеного дослідження засвідчили достовірний вплив поєднаної супутньої патології на рівень артеріального тиску. Виявлені зміни підтверджують провідну роль мультиморбідної патології в перебігу та прогресуванні артеріальної гіпертензії. Слід відзначити важливу роль НМТ та ожиріння у хворих на ІХС в поєднанні з АГ та ОА у погіршенні показників ДМАТ, які визначають тяжкість перебігу та прогресування АГ. Погіршення показників ДМАТ знаходиться у відповідності зі збільшенням ІМТ або ступенем ожиріння.

Висновки

1. Поєднання ССН, остеоартрозу та ожиріння у осіб з підвищеним АТ обумовлює прогресивне зростання ступеня та несприятливо впливає на клінічний перебіг артеріальної гіпертензії.

2. Погіршення показників ДМАТ у хворих на ССН, поєднану з ОА та ожирінням у хворих з супутньою АГ пропорційне збільшенню ІМТ, що свідчить про важливу роль ожиріння у перебігу та прогресуванні АГ у хворих з мультиморбідною патологією.

Література

1. Коломоець М. Ю. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці / М. Ю. Коломоець, О. О. Вашеняк // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 5 (91), IX/X. – С. 140–143.
2. Біловол О. М. Коморбідність гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу – актуальна проблема сучасної медицини / О. М. Біловол, А. С. Шалімова, М. М. Кочуєва // Український терапевтичний журнал. – 2014. – №1. – С. 11–17.
3. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. / D. Campbell-Scherer // Evid. Based Med. – 2010. – Vol. 15 (6). – P. 165–166.
4. Caughey G. E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? / G. E. Caughey, E. E. Roughead // J. Comorbidity. – 2011. – Vol. 1. – P. 8–10.
5. Caughey G. E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia / G. E. Caughey, A. I. Vitry, A. L. Gilbert [et al.] // BMC Public Health. – 2008. – Vol. 8. – 221 p.
6. Caughey G. E. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study / G. E. Caughey, E. N. Ramsay, A. I. Vitry [et al.] // J. Epidemiol. Community Health. – 2010. – Vol. 64 (12). – P. 1036–1042.
7. Кочуев Г. И. Вариабельность артериального давления и состояние вегетативного гомеостаза у больных артериальной гипертензией в динамике лечения препаратом «Неотенз» / Г. И. Кочуев, М. Н. Кочуева, А. Н. Корж та інші // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини – 2014. – №1 – С. 70–77.
8. Коваленко В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз [Текст]: аналітично-статистичний посібник / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К., 2013. – 239 с.
9. Поспелов Д. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск в практической деятельности врача / Д. Поспелов // Український медичний часопис. – 2013. – № 2. – С. 25–27.
10. Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 2. – С. 15–18.
11. Горбась І. М. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів / І. М. Горбась, О. М. Барна, В. Ю. Сакалош, М. А. Бакуменко // Ліки України. – 2010. – № 1. – С. 4–9.
12. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращання здоров'я в сучасних умовах [Текст]: аналітично-статистичний пос. / [В. М. Корнацький, А. П. Дорогой, Т. С. Манойленко та ін.] – Київ, 2012. – 177 с.
13. Алексеева Л. И. Перспективные направления терапии остеоартроза / Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52(3). – С. 247–250.
14. Галушко Е. А. Остеоартроз в амбулаторной практике / Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрде, Л. И. Алексеева // Современная ревматология. – 2012. – № 4. – С. 66–70.
15. Kadam U. T. Clinical Comorbidity in Osteoarthritis: Associations with Physical Function in Older Patients in Family Practice [Електронний ресурс] / U. T. Kadam, P. R. Croft // J Rheumatol. – 2007. – Vol. 34. – P. 1899–1904. – Режим доступу: <http://www.jrheum.org/content/34/9/1899.long> (дата звернення: 10.11.2015).
16. Kadam U. T. Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice / U. T. Kadam, P. R. Croft // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34. – P. 1899–1904.
17. Kadam U. T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales [Електронний ресурс] / U. T. Kadam, K. Jordan, P. R. Croft // Ann Rheum Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 408–414. – Режим доступу: <http://ard.bmj.com/content/63/4/408.full> (дата звернення: 10.11.2015).
18. Malnick S.D. The medical consequences of obesity / S. D. Malnick, H. Knobler // Q. J. Med. – 2006. – Vol. 99. – P. 565–579.
19. Schwartzberg S. S. The «obesity paradox»: Does it persist among Israeli patients with decompensated heart failure? a subanalysis of the heart failure survey in Israel (HFSIS) / S. S. Schwartzberg, M. Benderly, S. D. H. Malnick, J. A. George, S. Goland // Journal of Cardiac Failure. – 2012. – Vol. 18 (1). – P. 62–67.

Реферат

МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ, СОЧЕТАННОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ
Тесленко Ю. В.

Ключевые слова: мультиморбидность, артериальная гипертензия, стабильная стенокардия напряжения, остеоартроз, ожирение.

Учитывая распространённость, общие механизмы патогенеза, а также взаимоотягощающее течение ишемической болезни сердца, ОА и ожирения изучение влияния данного мультиморбидного состояния на развитие и прогрессирование АГ является актуальной проблемой внутренней медицины. Целью проведённого исследования было определение основных закономерностей развития и прогрессирования АГ у больных с ССН, сочетанной с ОА и ожирением. Кроме общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования больных, включало проведение СМАД и определение индекса массы тела. Результаты проведённого исследования свидетельствовали о достоверном влиянии сочетанной сопутствующей патологии на уровень АД. Сочетание ССН, ОА и ожирения у пациентов с повышенным АД обуславливает прогрессивное возрастание степени и неблагоприятно влияет на клиническое течение АД. Ухудшение показателей СМАД у больных с ССН, сочетанной с ОА и ожирением у больных с сопутствующей АГ пропорционально увеличению индексу массы тела, что свидетельствует о важной роли ожирения в течении и прогрессировании АГ у больных с мультиморбидной патологией.

Summary

MULTIMORBIDITY AS INTEGRAL RISK FACTOR FOR PROGRESSING OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AND COMBINED OSTEOARTHRITIS AND OBESITY

Teslenko Yu.V.

Key words: multimorbidity, arterial hypertension, stable exertional angina, osteoarthritis, obesity.

Considering the prevalence, general mechanisms of pathogenesis, as well as the mutual burdening of the course of coronary heart disease (CHD), osteoarthritis (OA) and obesity, the study of the influence caused by this multimorbid state on the occurrence and progression of hypertension is an actual problem of internal medicine. The purpose of the study was to determine the main patterns of the occurrence and progression of hypertension in patients with CHD and comorbid OA and obesity. In addition to general clinical, laboratory and instrumental methodological studies, we include BPM and the body mass index assessment. The results of the study showed a significant effect produced by the concomitant pathologies on the level of blood pressure. The combination of CHD, OA and obesity in the patients with elevated blood pressure causes a progressive increase in the degree of the disease and results in unfavourable effect on the clinical course of BP. The worsening of the BPM indices in patients with CHD and comorbid OA and obesity in the patients with concomitant hypertension is proportional to the increase in the body mass index that points out the important role of obesity in the course and progression of hypertension in the patients with multimorbid pathology.

УДК 616.441-006.6:574

Ткаченко Р.П., Головка А.С., Курик О.Г., Губар А.С.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАПІЛЯРНОЇ МІКРОКАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ ПРОЛІФЕРАТИВНО-ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ВУЗЛОВОЇ ТИРЕОПАТОЛОГІЇ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Аналіз зв'язку мікрокарцином щитоподібної залози (ЩЗ) з фоновими захворюваннями важливий для розробки нових заходів клінічної профілактики злоякісної патології ЩЗ. Мета - проаналізувати морфологічні особливості, інвазивні характеристики ПМЩЖ і фонові патології ЩЗ. Проаналізовано 144 клінічні випадки морфологічно верифікованих ПМЩЖ. Проведено аналітичне когортне дослідження з використанням методів стандартної описової статистики. З 144 випадків ПМЩЖ, у 46 не діагностовано супутньої тиреопатології (ПМЩЖ / БТП) і у 98 пацієнтів верифіковане проліферативно-гіперпластичні процеси і вузлову тиреопатологію ЩЗ (ПМЩЖ / СТГ) ($30,5 \pm 7,5\%$ і $69,5 \pm 7,5\%$ відповідно). Серед фонові тиреопатології ЩЗ були виявлені: зоб (багатовузловий, дифузний, гіперпластичний, колоїдний) - $37,7 \pm 9,6\%$, аденома Гюртля - $3 \pm 3,4\%$, хронічний тиреоїдит (струма Хашимото, струма Ріделя, підгострий тиреоїдит де Кервена) - $29,6 \pm 9,0\%$. Випадки, де діагностовано ПМЩЖ на тлі поєднання оксифільної аденоми, вузлового зоба і хронічного тиреоїдиту склали $29,7 \pm 9,0\%$. Дані досліджень клінічних випадків показують, що ПМЩЖ / БТП характеризується більш агресивною біологічною поведінкою, незважаючи на менші розміри в порівнянні з ПМЩЖ / СТГ. Проліферативно-гіперпластичні процеси ЩЗ і вузлова тиреопатологія можуть вважатися позитивною прогностичною ознакою. Однак, фонові стани є важливим фактором, який ускладнює маскування патоморфологічні ознаки злоякісних новоутворень і ускладнює верифікацію злоякісного процесу.

Ключові слова: щитовидна залоза, папілярна мікрокарцинома, зоб, хронічний тиреоїдит, аденома.

Дослідження виконане в рамках комплексної НДР «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій», № держ. реєстрації 0114U002120.

Вступ

Незважаючи на велику кількість досліджень, питання діагностики папілярних мікрокарцином щитоподібної залози (ПМЩЗ), профілактики та вибору раціонального лікування залишаються предметом дискусій. Багаточисленні аутопсійні дослідження доводять, що дана нозологічна форма є широко розповсюдженою у пацієнтів чоловічої та жіночої статі і діагностується у пацієнтів, які переносять оперативне втручання на щитоподібній залозі.

Варіабельними є біологічні властивості папілярних мікрокарцином. Зустрічаються клінічно стабільні форми з індолентним перебігом; що піддаються спонтанній (склерозуючий варіант) чи індукованій (при введенні етилового спирту у вузол) регресії, та інфільтруючі варіанти з розповсюдженою інтратиреоїдною дисемінацією і множинними метастазами у регіонарні лімфовузлы та легені. Це, відповідно, передбачає різноманітні алгоритми у діагностиці, лікуванні та профілактиці ПМЩЗ.

При нівелюванні суб'єктивного впливу на достовірність діагностики лишається низка факторів, які перешкоджають або ускладнюють верифікацію процесу. Характер фонові патології є одним з провідних чинників, який, з одного боку, ускладнює перед-/інтра-/постопераційну діагностику ПМЩЗ, але, з іншого – дозволяє запідозрити наявність злоякісного новоутворення на ранньому етапі. Доказ цього положення, можливо,

став би підґрунтям скринінгового обстеження пацієнтів з групи ризику ПМЩЗ.

На думку багатьох авторів, доказом передракової ролі вузлової тиреопатології та проліферативно-гіперпластичних процесів є подібність факторів ризику їх розвитку та ПМЩЗ. Виникнення різних нозоформ вузлової тиреопатології супроводжується зниженням тиреогормонів в організмі, що викликає компенсаторну проліферацію ЩЗ з формуванням проліферативно-гіперпластичних вузлів [7]. Даний стан є сприятливим для впливу канцерогенів, тобто злоякісної трансформації тиреоцитів і розвитку ПМЩЗ, що пояснюється високою активністю проліферуючих клітин до дії мутагенів та мутагенних канцерогенів [3,4].

Мутація в онкогенах RET/PTC, що присутня при хронічному тиреоїдиті, є однією з концепцій походження ПМЩЗ і у роботах іноземних науковців є раннім молекулярним індикатором даної патології [5,9]. При ідентифікації патологічного вогнища у випадках атрофічного тиреоїдиту Хашимото превалюють хибно-позитивні результати внаслідок значної лімфоцитарної інфільтрації та локалізації реактивного центру і в тиреоїдній тканині, і навколо первинного фокусу. На думку деяких авторів, дана реакція є попередником розвитку злоякісних трансформацій [9], в той же час можлива поява неопластичних утворень з кращим прогностичним потенціалом [6]. Загальна трансформація тиреоцитів, як у ПМЩ, так і у тиреоїдиті Хашимото, може пояснюватись схо-

жістю в активації метаболічного циклу тирозинкінази (PI3k/Akt pathway) та надекспресії p63 протеїну, що призводить до пригнічення апоптозу [9].

Найбільш поширеним в патогістологічній діагностиці, на сьогоднішній день, є використання комбінації каріологічних ознак (збільшення, просвітлення, стирання меж, борозенки та цитоплазматичні внутрішньоядерні включення), достовірність яких знижується, якщо мікрокарцинома виникає на фоні аутоімунного тиреоїдита чи локалізується серед зобно-зміненої тканини. При такій ситуації вимагається більш прицільна оцінка потенціалу злоякісності інкапсульованих дрібних новоутворень [1,8]. Фіброз і сольові відкладення в стромі, дистрофічні та некробіотичні зміни, спричинені ТАПБ, оксифільноклітинна метаплазія можуть призвести до настільки виражених ядерних змін, що хибно-позитивні результати при дослідженні аспірату є досить частим явищем.

Тому результати патогістологічного дослідження з уточненням розміру пухлинного осередку, особливостей росту карциноми, варіанта будови, інвазія в паренхіму, капсулу, метастазування у лімфатичні вузли паратрахеальні та морфологічні зміни у перитуморозній зоні є вирішальними у тактиці хірурга-онколога при виборі подальшої тактики на всіх етапах ведення пацієнта.

Аналіз зв'язку мікрокарцином щитоподібної залози з фоновими захворюваннями є важливим для розробки нових заходів клінічної профілактики злоякісної патології щитоподібної залози.

Мета дослідження

Проаналізувати морфологічні особливості, інвазивні характеристики ПМЩЗ та фонову патологію щитоподібної залози.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження ґрунтується на ретроспективному аналізі 144 клінічних спостережень морфологічно верифікованих папілярних мікрокарцином щитоподібної залози хворих хірургічного стаціонару Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами у межах 2012-2016рр. Середній вік пацієнтів – 50,4 років (від 18 до 77). Проведено аналітичне ретроспективне когортне дослідження з застосуванням стандартної описової статистики.

Результати дослідження та обговорення

З 144 випадків папілярної мікрокарциноми, у 46 не діагностовано супутньої тиреопатології (ПМЩЗ/бТП) і у 98 пацієнтів верифіковано проліферативно-гіперпластичні процеси та вузлову тиреопатологію щитоподібної залози (ПМЩЗ/зТП) ($30,5 \pm 7,5\%$ та $69,5 \pm 7,5\%$ відповідно). Серед фонові тиреопатології (ТП) щитоподібної залози дослідили наступні варіанти: зоб

(багатовузловий, дифузний, гіперпластичний, колоїдний) – $37,7 \pm 9,6\%$, аденома Гюртля – $3 \pm 3,4\%$, хронічний тиреоїдит (струма Хашімото, струма Ріделя, підгострий тиреоїдит де Кервена) – $29,6 \pm 9,0\%$. Випадки, де діагностовано папілярну мікрокарциному на фоні поєднання оксифільної аденоми, вузлового зобу та хронічного тиреоїдиту становлять $29,7 \pm 9,0\%$.

На патогістологічному дослідженні були встановлені наступні закономірності. На макроскопічному препараті вузла встановлено підвищену щільність, а на розрізі – білуватий колір у вигляді однорідних вогнищ або в комбінації з жовтуватими зернами при більш м'яких утвореннях, найчастіше – вирости у вигляді цвітної капусти у просвіт кісти (інкапсульованого вузла).

Фонova патологія призводила до труднощів ідентифікації мікроскопічних осередків білих або жовтуватих зерен серед вузлово-зміненої тканини або при змінах, спричинених аутоімунним тиреоїдитом. Тому тканини, що були взяті у місцях переходу від нормальної до зміненої за формою, кольором, консистенцією, були вивчені і досліджені більш прицільно.

При мікроскопічному дослідженні була врахована висока органотипічність ПМЩЗ і, незважаючи на типові ядерні ознаки, описані вище, специфічними вони були лише тоді, коли розташовані у матеріалі дифузно і виражені у повній мірі (рис. 1). Крім того, патогенез походження ПМЩЗ з аденоми, що їй передуює, є давно застарілим поглядом на проблему.

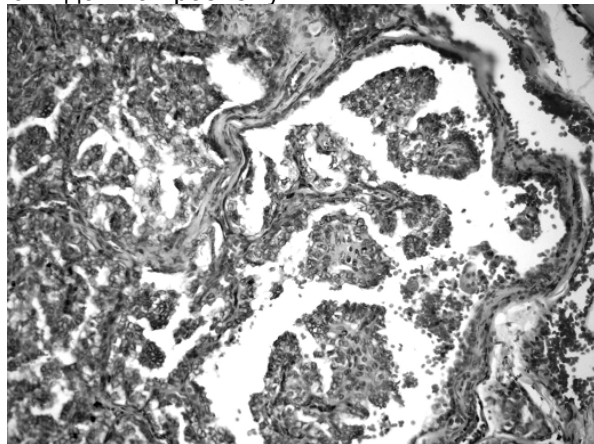


Рис. 1. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози з типовими ознаками. Забарвлення гематоксилином-еозином. $\times 200$.

Серед 98 пацієнтів, у яких було діагностовано ПМЩЗ/зТП, у 7 на діагностичному етапі (при виконанні УЗД, ТАПБ) ПМЩЗ не була верифікована. Натомість у попередньому діагнозі чітко зазначалася наявність проліферативно-гіперпластичних або вузлових процесів, що на патогістологічному заключенні визначалось як фонові патології при ПМЩЗ.

Середній розмір мікрокарциноми у пацієнтів з ПМЩЗ/бТП статистично менший, ніж у пацієнтів з ПМЩЗ/зТП: $3,3 \pm 0,8$ мм і $6,2 \pm 1,4$ мм відповідно

($p < 0,05$). Найменші мікрокарциноми, які ми спостерігали, були 2 мм в діаметрі (рис. 2). Інвазія карциноми в прекапсулярну клітковину ЩЗ частіше спостерігалася у пацієнтів з ПМЩЗ/БТП, ніж ПМЩЗ/ЗТП (35±9,4 та 32±13,5% відповідно). Проте інвазія карциноми у капсулу переважала в клінічних випадках ПМЩЗ/БТП (41±14,2 та 20±7,9%). Лімфатичні вузли 6 групи частіше піддавались метастатичному ураженню також у пацієнтів з ПМЩЗ/БТП (17±10,9% та 13±6,7% від-

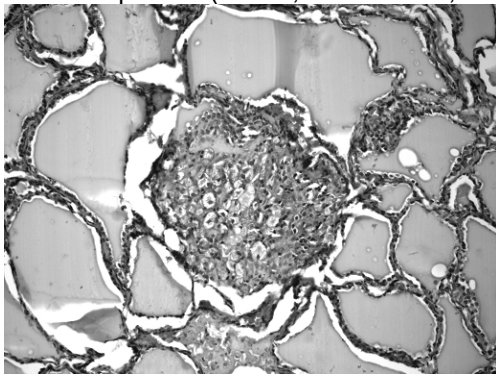


Рис. 2. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$.

У проведеному дослідженні показано, що більший розмір пухлини притаманний ПМЩЗ/ЗТП, що не відповідає даним деяких вітчизняних та іноземних науковців [1,2,12]. Так, за даними М.В. Гульчій, більший діаметр пухлин був встановлений у пацієнтів з ПМЩЗ/БТП, ніж при ПМЩЗ/ЗТП (0,8 та 0,6 см відповідно) [1]. Посилаючись на дані досліджень А. Рейті, де діаметр вогнищ у пацієнтів з ПМЩЗ/БТП та ПМЩЗ/ЗТП становив 0,74 та 0,69-0,72 см відповідно, значної відмінності у цьому параметрі тут не виявлено [2]. Проте як при ПМЩЗ/БТП, так і при ПМЩЗ/ЗТП у нашому дослідженні середній розмір пухлини не перевищив поріг агресивності в 0,7 см, запропонований в дослідженнях К.Д. Lee, що також використовують у своїх дослідженнях іноземні науковці [9,10]. Аналіз інвазії карциноми в структуру, що входять до складу ЩЗ або знаходяться у безпосередній близькості до неї: капсулу, лімфатичні вузли VI групи і мультифокальний ріст показали, що дані цього дослідження не суперечать даним інших вчених [1,2,4,7,9,13].

При дослідженні випадків ПМЩЗ на фоні тиреоїдиту Хашимото (рис. 4) показники розміру пухлини, інвазії в капсулу, інвазії в прилеглу паренхіму, метастази у лімфовузлах VI групи були дещо відмінними від ПМЩЗ на фоні іншої фонової патології ЩЗ, що прослідковується у роботах іноземних та вітчизняних вчених [2,5,6,9]. Проте характер та клініко-патоморфологічні показники ПМЩЗ на фоні аутоімунного тиреоїдиту повинні бути вивчені більш ретельно, оскільки агресивність мікрокарциноми, сприятливість прогнозу у даних пацієнтів, протективна роль тиреоїдиту Хашимото та вибір раціональної терапії досі є предметом дискусій у науковців різних шкіл [9,11].

повідно) (рис. 3). Мультифокальний ріст злоякісних вогнищ реєструвався частіше серед хворих з ПМЩЗ/БТП (46±14,4% та 35±9,4% відповідно). Однофакторний аналіз показав: ПМЩЗ/БТП має наступне співвідношення шансів (СШ): інвазії в капсулу (СШ 1,7), лімфатичні вузли VI групи (СШ 1,3), що дозволяє вважати його предиктором. Аналіз інших параметрів не виявив достовірної різниці між досліджуваними групами.

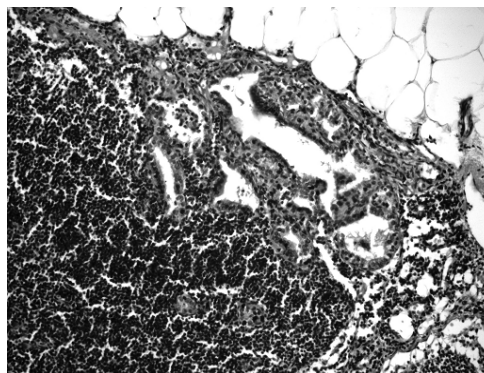


Рис. 3. Метастаз папілярної мікрокарциноми в лімфатичний вузол. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$.

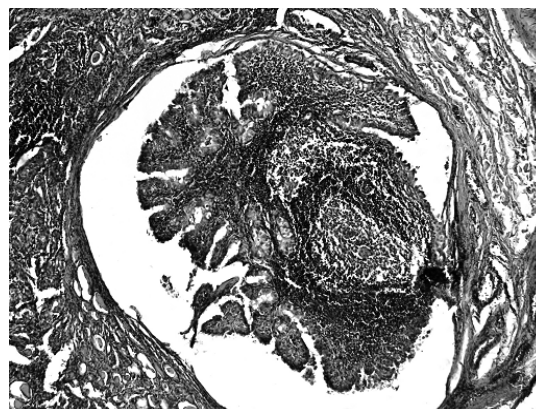


Рис. 4. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози на фоні тиреоїдиту Хашимото. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 100$.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Дані досліджень клінічних випадків свідчать, що ПМЩЗ/БТП має більш агресивну біологічну поведінку, незважаючи на менші розміри мікрокарцином у порівнянні з ПМЩЗ/ЗТП. Проліферативно-гіперпластичні процеси ЩЗ та вузлову тиреопатологію можна вважати сприятливою прогностичною ознакою. Проте фонові стани залишаються важливим фактором, що ускладнюють верифікацію злоякісного процесу та маскують патогістологічні ознаки злоякісних новоутворень тривалий час, які планується дослідити в подальших дослідженнях.

Література

1. Гульчій М.В. Клініко-морфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози на фоні хвороби Грейвса / М.В. Гульчій, А.В. Дінець, П.Д. Фомін [та ін.] // Український медичний часопис. - 2012. - № 3 (89). - С. 136-139.

2. Рейті А.О. Клінічні особливості мікрокарцином, поєднаних з дрібновогнищцевою доброякісною патологією щитоподібної залози / А.О. Рейті // Хірургія України. - 2014. - № 4. - С. 67-71.
3. Цимбалюк С.М. Значення вузлової патології у виникненні раку щитоподібної залози / С.М. Цимбалюк, М.В. Гульчій, Н.В. Бале-нко, І.О. Черниченко // Український медичний часопис. - 2014. - № 1. - С. 146-151.
4. Bombil I. Incidental cancer in multinodular goitre post thyroidectomy / I. Bombil, A. Bentley, D. Kruger, T.E. Luvhengo // South African Journal of Surgery. - 2014 Feb. - Vol. 52 (1). - P. 5-9.
5. Cyniak-Magierska A. Assessment of RET/PTC1 and RET/PTC3 re-arrangements in fine-needle aspiration biopsy specimens collected from patients with Hashimoto's thyroiditis / A. Cyniak-Magierska, K. Wojciechowska-Durczyńska, K. Krawczyk-Rusiecka [et al.] // Thy-roid Research. - 2011. - Vol. 4 (1). - P. 5.
6. Feldt-Rasmussen U. Autoimmunity in differentiated thyroid cancer: significance and related clinical problems / U. Feldt-Rasmussen, A.K. Rasmussen // Hormones (Athens). - 2010 Apr-Jun. - Vol. 9 (2). - P. 109-117.
7. Gürleyik E. Incidental Papillary Thyroid Microcarcinoma in an En-демic Goiter Area / E. Gürleyik, G. Gurleyik, B. Karapolat, U. On-sal // Journal of Thyroid Research. - 2016. - Vol. 2016. - Article ID 1784397, 6 pages. - Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1784397>
8. Hirokawa M. Pathological characteristics of low-risk papillary thy-roid microcarcinoma with progression during active surveillance / M. Hirokawa, T. Kudo, H. Ota [et al.] // Endocrine Journal. - 2016. - Vol. 63 (9). - P. 805-810.
9. Konturek A. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis / A. Konturek, M. Barczyński, W. Wierzbowski [et al.] // Langenbecks Arch Surg. - 2013. - Vol. 398 (3). - P. 3389-9334.
10. Lee K.J. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thy-roid microcarcinoma based on 7-mm tumor size / K.J. Lee, Y.J. Cho, S.J. Kim [et al.] // World J. Surg. - 2011. - Vol. 35 (2). - P. 318-323.
11. Matesa-Anić D. Coexistence of papillary carcinoma and Hashi-moto's thyroiditis / D. Matesa-Anić, N. Matesa, N. Dabelić, Z. Kusić // Acta Clin Croat. - 2009. - Vol. 48 (1). - P. 9-12.
12. Neuhold N. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid—further evidence of a very low malignant potential: a retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow-up / N. Neu-hold, A. Schultheis, M. Hermann [et al.] // Ann. Surg. Oncol. - 2011. - Vol. 18 (12). - P. 3430-3436.
13. Park Y.J. Papillary microcarcinoma in comparison with larger papil-lary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathologi-cal features, and immunohistochemical findings / Y.J. Park, Y.A. Kim, Y.J. Lee [et al.] // Head Neck. - 2010. - Vol. 32 (1). - P. 38-45.

Реферат

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛЯРНОЙ МИКРОКАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ПРОЛИФЕРАТИВНО-ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И УЗЛОВОЙ ТИРЕОПАТОЛОГИИ

Ткаченко Р.П., Головки А.С., Кюрик Е.Г., Губарь А.С.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная микрокарцинома, зоб, хронический тиреоидит, аденома.

Несмотря на большое количество исследований, вопрос диагностики папиллярных микрокарцином щитовидной железы (ПМЩЖ), профилактики и тактики рационального лечения являются предметом дискуссий. Анализ связи микрокарцином щитовидной железы с фоновыми заболеваниями важен для разработки новых мер клинической профилактики злокачественной патологии щитовидной железы (ЩЖ). Цель – проанализировать морфологические особенности, инвазивные характеристики ПМЩЖ и фоновую патологию щитовидной железы. Материалы и методы исследования. Проанализировано 144 клинических случая морфологически верифицированных ПМЩЖ. Проведено аналитическое ко-гортное исследование с использованием методов стандартной описательной статистики. Результаты. Из 144 случаев ПМЩЖ, у 46 не диагностировано сопутствующей тиреопатологии (ПМЩЖ/БТП) и у 98 пациентов верифицировано пролиферативно-гиперпластические процессы и узловую тиреопатологию щитовидной железы (ПМЩЖ/СТП) (30,5±7,5% и 69,5±7,5% соответственно). Среди фоновой тиреопатологии щитовидной железы были исследованы следующие варианты: зоб (многоузловой, диффузный, гиперпластический, коллоидный) – 37,7±9,6 %, аденома Гюртля – 3±3,4%, хронический тиреоидит (струма Хашимото, струма Ридделя, подострый тиреоидит де Кервена) – 29,6±9,0%. Случаи, где диагностировано ПМЩЖ на фоне сочетания оксифильной аденомы, узлового зоба и хронического тиреоидита составили 29,7±9,0%. Средний размер микрокарцином у пациентов с ПМЩЖ/БТП статисти-чески меньше, чем у пациентов с ПМЩЖ/СТП: 3,3±0,8мм и 6,2±1,4 мм, соответственно (p<0,05). Инвазия карциномы в прекапсулярную клетчатку ЩЖ чаще наблюдалась у пациентов с ПМЩЖ/СТП, чем ПМЩЖ/БТП (35±9,4 и 32±13,5% соответственно). Однако, инвазия карциномы в капсулу превали-ровала в клинических случаях ПМЩЖ/БТП (41±14,2 и 20±7,9%); инвазия в лимфатические узлы 6 груп-пы (17±10,9% и 13±6,7% соответственно), мультифокальный рост (46±14,4% и 35±9,4% соответствен-но). Однофакторный анализ показал: ПМЩЖ/БТП имеет следующее соотношение шансов (СШ): инва-зии в капсулу (СШ 1,7), лимфатические узлы 6 группы (СШ 1,3), что позволяет считать его предикто-ром. Анализ остальных параметров не определил достоверной разницы между исследованными группами. Выводы. Данные исследований клинических случаев показывают, что ПМЩЖ/БТП характе-ризуется более агрессивным биологическим поведением, несмотря на меньшие размеры по срав-нению с ПМЩЖ/СТП. Проллиферативно-гиперпластические процессы ЩЖ и узловая тиреопатология могут считаться положительным прогностическим признаком. Однако, фоновые состояния являются важным фактором, который осложняет верификацию злокачественного процесса и маскирует пато-морфологические признаки злокачественных новообразований.

Summary

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PAPILLARY THYROID MICRO CARCINOMA ASSOCIATED WITH NODULAR AND PROLIFERATIVE LESIONS OF THYROID

Tkachenko R. P., Golovko A. S., Kuryk O. G., Gubar O. S.

Key words: thyroid, papillary micro carcinoma, goiter, chronic thyroiditis, adenoma.

Despite of long term investigations, problems in diagnosis, prophylaxis and rationale for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma (PTM) is still the matter of discussions. The analysis of connection between PTM and associated pathology of thyroid (APT) is important for the development of new ways of clinical pre-vention of thyroid cancer. The aim of the study was to analyze morphological peculiarities and invasive char-acteristics of PTM and related pathology of thyroid. Materials and methods. The research was based on ret-

rospective study of 144 clinical cases of histologically verified PTM at the State Research Institution "Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine", Kyiv, for 2012-2016. An average age of patients was 50,4 (ranged from 18 to 77). Statistical analysis of clinical material was carried out using the «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp. », USA) package analysis statistics. Results. Out of all 144 clinical cases, 46 patients were diagnosed to have no concomitant pathology of thyroid (30,5±7,5%). 98 patients were verified to have proliferative and nodular thyroid lesions (69,5±7,5%). Concomitant thyroid pathologies detected were the following: goiter (multinodular, diffuse, nontoxic, colloid) – 37,7±9,6 %, *Hürthle Cell adenoma*– 3±3,4%, chronic thyroiditis (Hashimoto, Riedel's, *De Quervain's*) – 29,6±9,0%. Clinical observations of PTM associated with oxyphilic adenoma, nodular goiter and chronic thyroiditis made up 29,7±9,0%. An average size of PTM by PTM/nAPT was smaller than by PTM/wAPT: 3,3±0,8mm and 6,2±1,4 mm ($p<0,05$). Adjacent tissue invasion by PTM/wAPT was diagnosed more often than by PTM/nAPT (35±9,4 and 32±13,5%). However, significance of tumour capsular invasion (41±14,2 and 20±7,9%), paratracheal lymph nodes (Group VI) invasion (17±10,9% and 13±6,7%), and multifocal tumour growth (46±14,4% and 35±9,4%) were prevalent in PTM/nAPT patients. According to descriptive statistics, odds ratio (OR) for PTM/nAPT was following: tumour capsular invasion made up 1,7; paratracheal lymph nodes invasion made up 1,3. The results obtained were considered OR to be a predictor. Conclusions. The research of PTM clinical cases points to more aggressive characteristics of PTM/nAPT. Proliferative and nodular lesions of thyroid are considered to be prognostic features. Nevertheless, associated pathology of thyroid is an important reason that can complicate a verification of hidden signs of cancer.

УДК 616-003.8:616.361-002.17-036-008.6:613.25:591.134.5

Філіппова О.Ю.

СТАН ФІБРОЗУВАННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОЗ ТА СТЕАТОГЕПАТИТ З КОМОРБІДНИМ ОЖИРІННЯМ І ПАТОЛОГІЄЮ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Мета – дослідити зміни показників фіброзування у хворих з неалкогольним стеатозом (НАСП) та неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) в поєднанні з ожирінням (ОЖ) і патологією біліарного тракту (БТ) залежно від індексу маси тіла (ІМТ). *Матеріали і методи.* Обстежено 200 хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) у поєднанні з ОЖ і патологією БТ, у яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки стеатозу печінки, в тому числі у 100 хворих – НАСП, у 100 – неалкогольний НАСГ. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО). ІМТ визначали за формулою Кетле. Залежно від ступеня збільшення ІМТ кожна з груп хворих з НАСП ($n=100$) та НАСГ ($n=100$) і супутнім ОЖ була розподілена на три підгрупи: з ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – надлишкова маса тіла (НМТ); з ІМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ОЖ I ступеня; з ІМТ 35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ОЖ II ступеня. Процеси фіброзування оцінювали за вмістом оксипроліну вільного (ОПВ), оксипроліну загального (ОПЗ) та оксипроліну білково зв'язаного (ОПБ). У крові вміст міді (Cu) досліджували, використовуючи набори біотесту "Lachema", вміст гексозамінів (ГА) – за Рімінгтоном. Результати та їх обговорення. Встановлено, що при розгляді показників обміну сполучної тканини у хворих з груп НАСП і НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ були відзначені характерні зміни більшості показників обміну колагену порівняно з групою ПЗО та їх залежність від ІМТ. При міжгруповому порівнянні показників фіброзування у хворих з груп НАСП та НАСГ більш істотні зміни ОПБ, ОПВ, ОПЗ, ГА, Cu спостерігалися у хворих з супутнім ОЖ I та II ступеню. Підвищення вмісту ГА, Cu на тлі зниження ОПЗ і ОПВ з підвищенням ОПБ підтверджує наявність розладів між процесами ана- та катаболізму білкової частини позаклітинного матриксу з формуванням фіброзу печінки у хворих з НАЖХП. *Висновки.* У хворих з НАСП та НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ коморбідний перебіг захворювання було асоційовано з суттєвими змінами показників фіброзування, які були залежні від збільшення параметрів ІМТ.

Ключові слова: фіброз печінки, показники фіброзування, неалкогольний стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, індекс маси тіла.

Актуальність дослідження фіброзувальних реакцій при коморбідному перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих з ожирінням (ОЖ) та патологією біліарного тракту (БТ) обумовлена каскадом реакцій взаємообтяження, що призводять до прогресування усіх захворювань [1]. Найбільш універсальною захисною реакцією організму на ушкодження є фіброз. НАЖХП – одна з головних причин фіброзу

печінки (ФП), який є результатом хронічного ушкодження, що супроводжується накопиченням компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ) [2]. Порушення балансу між синтезом і розпадом основних структур ПКМ формує основу фіброзних змін у печінці [10]. У нормі процес фіброгенезу врівноважується процесами фібринолізу, тобто видалення надлишку компонентів ПКМ відбувається за допомогою протеолітичних фе-

рментів. При НАЖХП спостерігається зміщення цієї рівноваги, виникає порушення балансу між процесами синтезу і розпаду компонентів ПКМ з переважанням процесів фіброгенезу, які поступово призводять до кінцевої стадії ФП – цирозу. Прогресування НАЖХП залежить від активності запального процесу та інтенсивності фібротворення [1,3]. Визначення ФП є одним із найважливіших аспектів у курації пацієнтів з НАЖХП [10].

Пошук методів неінвазивної діагностики ФП, в останні роки, став предметом багатьох наукових досліджень [2], оскільки саме фіброзним змінам, а не вираженості запалення в тканині печінки приділяється сьогодні найбільша увага, оскільки саме ФП служить зв'язуючою ланкою між запаленням і прогресуванням НАЖХП [8]. Згідно із сучасним уявленням ні один з відомих способів визначення фіброзу не може вважатися оптимальним [8,10].

Останнім часом результати досліджень свідчать про здібність надлишкової маси тіла і ожиріння впливати на перебіг НАЖХП і таким чином прискорювати розвиток запальних та фібротичних змін в печінці [3]. У зв'язку з цим представляє інтерес порівняльний аналіз показників фіброзування у хворих на НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ залежно від індексу маси тіла (ІМТ), що і визначило мету дослідження.

Матеріали і методи

Обстежено 200 хворих з НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ, у яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки стеатозу печінки, в тому числі у 100 хворих – неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), у 100 – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Серед хворих було 59 (29,5%) чоловіків та 141 (70,5%) жінка. Середній вік пацієнтів – $(52,57 \pm 0,79)$ року. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО), порівняння за віком (середній вік – $48,7 \pm 3,28$ років) і статтю (4 чоловіки, 16 жінок) з пацієнтами основних груп ($p > 0,05$).

Діагноз НАЖХП та патології БТ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. [4], уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» [5]. Діагноз ОЖ встановлено згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої Гастроентерологічної Організації (WGO Global Guideline Obesity) [9]. ІМТ визначали за формулою Кетле. Залежно від ступеня збільшення ІМТ кожна з груп хворих з НАСП ($n=100$) та НАСГ ($n=100$) і супутнім ОЖ була розподілена на три підгрупи: з ІМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ – надлишкова маса тіла (НМТ); з ІМТ $30-34,9 \text{ кг/м}^2$ – ОЖ I ступеня; з ІМТ $35-39,9 \text{ кг/м}^2$ – ОЖ II ступеня.

Хворі, залучені в дослідження, не зловжива-

ли алкоголем (споживання <50 г етанолу/тиждень для чоловіків, <30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року). В обстежених осіб не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, аутоімунних та спадкових захворювань печінки.

Всі хворі мали супутню патологію з боку БТ: хронічний некалькульозний холецистит – 69 пацієнтів, хронічний калькульозний холецистит – 63, післяхолецистектомічний синдром після проведення лапароскопічної холецистектомії – 68.

Процеси фіброзування оцінювали за вмістом оксипроліну вільного (ОПВ), оксипроліну загального (ОПЗ) та оксипроліну білковозв'язаного (ОПБ) [6]. У крові вміст міді (Cu) досліджували, використовуючи набори біотесту "Lachema", вміст гексозамінів (ГА) – за Римінгтоном [7].

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму STATISTICA 6.1. З урахуванням закону розподілу (критерій Колмогорова-Смірнова), кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього ($M \pm m$) або медіани та інтерквартильного розмаху (Me [25%; 75%]). Для порівняння середніх показників у всіх підгрупах використовували параметричні і непараметричні критерії Ст'юдента, Манна-Уїтні, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Краскела-Уолліса; для відносних показників – критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s).

Результати дослідження та їх обговорення

При розгляді показників обміну сполучної тканини у хворих з груп НАСП і НАСГ у поєднанні з ОЖ були відзначені характерні зміни більшості показників обміну колагену порівняно з групою ПЗО та їх залежність від ІМТ. В таблицях 1 та 2 наведена порівняльна характеристика показників фіброзування. Як видно із наведених даних, показники фіброзування у пацієнтів з НАСП були змінені в усіх групах спостереження і здебільшого залежали від параметрів ІМТ. Рівень ОПБ був вірогідно підвищеним в усіх підгрупах НАСП відносно групи ПЗО ($p < 0,001$), в тому числі у 80,6% хворих з НМТ, 89,5% хворих з ІМТ $30-34,9 \text{ кг/м}^2$ і 96,8% хворих з ІМТ $35-39,9 \text{ кг/м}^2$. При міжгруповому порівнянні середніх рівнів ОПБ відзначалось пропорційне зростання показників при збільшенні ІМТ. Найвищий рівень ОПБ був у хворих з супутнім ОЖ II ступеня ($200,6 \text{ мкмоль/л}$), який у 1,3 рази перевищував дані хворих з НМТ ($152,0 \text{ мкмоль/л}$; $p < 0,001$) і у 1,15 рази – хворих з ОЖ I ступеня з рівнем ОПБ – $174,4 \text{ мкмоль/л}$ ($p < 0,05$), що свідчило про високу активність процесів анаболізму колагену в цього контингенту хворих з вираженою залежністю від значень ІМТ (за критерієм Краскела-Уолліса $p_H < 0,001$).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників фіброзування у хворих на неалкогольний стеатоз печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від ІМТ ($M \pm m$ або Me [25%; 75%])

Показники	ПЗО, n=20	НАСП, n=100			p_F / p_H
		ІМТ-1.1 (25-29,9 кг/м ²), n=31	ІМТ-2.1 (30-34,9 кг/м ²), n=38	ІМТ-3.1 (35-39,9 кг/м ²), n=31	
ОПБ, мкмоль/л	137,4 [130,1; 140,3]	152,0** [142,3; 192,3]	174,4**# [151,2; 200,6]	200,6***## [170,3; 352,3]	<0,001
ОПВ, мкмоль/л	10,68 [9,35; 12,74]	7,60 [2,40; 17,40]	7,60 [5,32; 13,40]	7,40* [2,40; 9,40]	0,508
ОПЗ, мкмоль/л	21,73 [19,79; 22,73]	20,90 [10,31; 26,31]	16,15* [11,31; 23,58]	12,10**# [11,21; 19,0]	0,170
ГА, ммоль/л	5,10±0,17	5,45±0,28	6,25±0,23 **#	6,73±0,25 ***##	0,003
Си, ммоль/л	19,71±0,53	23,15±0,58 **	23,04±0,51 **	25,31±0,58 ***##	0,007

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ порівняно з групою ПЗО; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,001$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9; " – $p < 0,05$; "" – $p < 0,01$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9; $p_F (p_H)$ – рівень значимості відмінностей показників між групами з різним ІМТ в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (Краске-Уолліса).

Таблиця 2

Частота виявлення відхилень показників фіброзування від норми у хворих на неалкогольний стеатоз у поєднанні з ожирінням і супутньою патологією біліарного тракту в залежності від ІМТ (абс./%)

Показник	НАСП, n=100									p _{χ²}
	ІМТ-1.1 (25-29,9 кг/м ²), n=31			ІМТ-2.1 (30-34,9 кг/м ²), n=38			ІМТ-3.1 (35-39,9 кг/м ²), n=31			
	нор-ма	підви-щення	зни-ження	нор-ма	підви-щення	зни-ження	норма	підви-щення	зни-ження	
ОПБ, мкмоль/л	4/ 12,9	25/ 80,6	2/ 6,5	2/ 5,3	34/ 89,5	2/ 5,3	–	30/ 96,8*	1/ 3,2	0,273
ОПВ, мкмоль/л	5/ 16,1	12/ 38,7	14/ 45,2	19/ 50**	9/ 23,7	10/ 26,3	12/ 38,7*	6/ 19,4	13/ 41,9	0,043
ОПЗ, мкмоль/л	6/ 19,4	13/ 41,9	12/ 38,7	9/ 23,7	8/ 21,0	21/ 55,3	6/ 19,4	4/ 12,9	21/ 67,7*	0,083
ГА, ммоль/л	4/ 12,9	14/ 45,2	13/ 41,9	9/ 23,7	24/ 63,2	5/ 13,1**	3/ 9,7	24/ 77,4**	4/ 12,9**	0,011
Си, ммоль/л	5/ 16.1	26/ 83.9	–	4/ 10.5	33/ 86.9	1/ 2.6	1/ 3.2	29/ 93.6	1/ 3.2	0,448

Примітки: p_{χ^2} – рівень значимості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ^2 ;

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м².

Водночас, показник вмісту в крові ОПВ, який є біохімічним маркером катаболізму колагену, був приблизно однаково зниженим відносно ПЗО в усіх підгрупах НАСП ($p_H=0,508$), проте у хворих з супутнім ОЖ II ступеня ці зміни були вірогідними ($p < 0,05$).

Аналіз змін вмісту ОПЗ в крові хворих, який разом з ОПВ відображає процеси катаболізму колагену, показав його вірогідне зниження до 16,15 мкмоль/л у 21 (55,3%) при супутньому ОЖ I ступеня та до 12,10 мкмоль/л у 21 (67,7%) при ОЖ II ступеня, зі зниженням у 1,3 ($p < 0,05$) та 1,8 ($p < 0,001$) рази відповідно по відношенню до ПЗО (21,73 мкмоль/л), що демонструє тенденцію до залежності показників ОПЗ від параметрів ІМТ.

Важливим аспектом, що сприяє істотному дисбалансу між процесами ана- та катаболізму білкової частини ПКМ печінкової тканини при НАСП є підвищення показника ГА плазми крові, який був вірогідно збільшеним у 1,2 та 1,3 рази відповідно у 24 (63,2%) при супутньому ОЖ I ступеня та у 24 (77,4%) ОЖ II ступеня по відношенню до ПЗО ($p < 0,001$). Найвищий міжгруповий

рівень ГА спостерігався у пацієнтів з ОЖ II ступеня (6,73±0,25 ммоль/л), який у 1,2 рази перевищував дані хворих з НМТ (5,45±0,28 ммоль/л; $p < 0,001$). Отримані дані вказують на залежність показників ГА від параметрів ІМТ (за ANOVA $p_F=0,003$).

Підвищення змісту ГА на тлі зниження ОПЗ і ОПВ з підвищенням ОПБ підтверджує наявність розладів між процесами ана- та катаболізму білкової частини ПКМ з формуванням ФП у хворих з НАСП.

Аналогічний напрямок змін був встановлений у хворих з підгруп НАСП відносно вмісту в крові Си, рівень якої було підвищено у 1,2 рази у 26 (83,9%) хворих з НМТ і у 33 (86,9%) з ОЖ I ступеня та у 1,3 рази у 29 (93,6%) при ОЖ II ступеня ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). Найвищий рівень Си спостерігався у хворих з супутнім ОЖ II ступеня (25,31±0,58 ммоль/л) зі збільшенням у 1,1 рази щодо пацієнтів з НМТ (23,15±0,58 ммоль/л; $p < 0,05$) та ОЖ I ступеня (23,04±0,51 ммоль/л; $p < 0,01$), що свідчить про наявність залежності показників Си від параметрів ІМТ.

Згідно з літературними даними, посилене на-

копичення Си в печінці призводить до фіброзу з подальшим прогресуванням до цирозу печінки [8]. Надлишок міді в організмі – неспецифічна гіперкупринемія - з'являється при гострих та хронічних запальних захворюваннях в гепатобіліарній системі, а паралельне підвищення Си, разом зі змінами інших показників фіброзування може призводити до розвитку фібротичних змін з подальшим їх прогресуванням [8,10].

За результатами кореляційного аналізу було підтверджено вказані вище припущення про те, що підвищення ІМТ у хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ призводить до вірогідного

збільшення рівнів ОПБ ($r_s=0,388$, $p<0,001$), ГА ($r_s=0,327$, $p<0,001$) і Си ($r_s=0,279$, $p<0,01$) та тенденції до зниження вмісту в крові ОПЗ ($r_s=-0,189$, $p=0,060$).

Про можливий дисбаланс між процесами анаболізму та катаболізму компонентів ПКМ з переважуванням процесів фіброгенезу свідчили й зміни показників фіброзування у хворих на НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ (таблиця 3 та 4), які зазнавали більших змін, ніж аналогічні показники у пацієнтів з НАСП.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників фіброзування у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від ІМТ ($M \pm m$ або Me [25%; 75%])

Показники	ПЗО, n=20	НАСГ, n=100			p_F / p_H
		ІМТ-1.2 (25-29,9 кг/м ²), n=40	ІМТ-2.2 (30-34,9 кг/м ²), n=37	ІМТ-3.2 (35-39,9 кг/м ²), n=23	
ОПБ, мкмоль/л	137,4 [130,1; 140,3]	258,5** [150,7; 648,4]	401,3** [188,5; 649,7]	577,3*** [220,6; 740,3]	0,080
ОПВ, мкмоль/л	10,68 [9,35; 12,74]	4,90 [1,70; 17,40]	4,36** [2,30; 6,84]	4,10** [2,40; 6,08]	0,721
ОПЗ, мкмоль/л	21,73 [19,79; 22,73]	20,70 [7,11; 26,57]	9,40** [5,54; 26,12]	8,20** [6,52; 18,24]	0,218
ГА, ммоль/л	5,10±0,17	6,08±0,26 *	6,58±0,31 **	7,42±0,32 ***	0,014
Си, ммоль/л	19,71±0,53	25,64±0,67 **	26,90±0,72 **	28,41±1,01 ***	0,059

Примітки: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$ порівняно з групою ПЗО; # – $p<0,05$; ## – $p<0,001$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9; " – $p<0,05$; "" – $p<0,001$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9; $p_F (p_H)$ – рівень значимості відмінностей показників між групами з різним ІМТ в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (Краскела-Уолліса).

Зростання колагенолітичної активності, що спостерігалось нами у пацієнтів в усіх підгрупах НАСГ, свідчить про активацію процесів катаболізму колагену. Надмірна деградація може бути тригером нерегульованого утворення компонентів ПКМ, характерного для розвитку ФП, що виражається у суттєвому збільшенні рівня ОПБ у хворих з НАСГ відносно групи ПЗО. Як видно з даних табл. 3 і 4, рівень ОПБ був підвищеним у 1,9 рази у 39 (97,5%) хворих в підгрупі з НМТ, у 2,9 рази у 37 (100%) при ОЖ I ступеня та у 4,2 рази у 23 (100%) хворих при ОЖ II ступеня

($p<0,001$ при всіх порівняннях). Найвищий міжгруповий рівень ОПБ відзначався у хворих з супутнім ОЖ II ступеня (577,3 мкмоль/л), який у 2,2 рази перевищував такий показник у пацієнтів з НМТ (258,5 мкмоль/л; $p<0,05$). Посилення процесів фібрилоутворення, мабуть, пов'язано з підвищенням функціональної активності клітин сполучної тканини у відповідь на можливе пошкодження гепатоцитів вільними радикалами, яке відбувається при оксидативному стресі та запаленні у хворих з НАСГ.

Таблиця 4

Частота виявлення відхилень показників фіброзування від норми у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і супутньою патологією біліарного тракту в залежності від ІМТ (абс./%)

Показ-ник	НАСГ, n=100									p _{χ2}
	ІМТ 25-29,9 кг/м ² n=40			ІМТ 30-34,9 кг/м ² n=37			ІМТ 35-39,9 кг/м ² n=23			
	норма	підвищення	зни-ження	норма	підвищення	зни-ження	норма	підвищення	зни-ження	
ОПБ, мкмоль/л	1/ 2,5	39/ 97,5	—	—	37/ 100	—	—	23/ 100	—	0,469
ОПВ, мкмоль/л	3/ 7,5	15/ 37,5	22/ 55,0	8/ 21,6	6/ 16,2*	23/ 62,2	3/ 13,0	3/ 13,0*	17/ 73,9	0,068
ОПЗ, мкмоль/л	5/ 12,5	16/ 40,0	19/ 47,5	1/ 2,7	11/ 29,7	25/ 67,6	1/ 4,4	5/ 21,7	17/ 73,9*	0,156
ГА, ммоль/л	11/ 27,5	22/ 55,0	7/ 17,5	6/ 16,2	26/ 70,3	5/ 13,5	2/ 8,7	19/ 82,6*	2/ 8,7	0,237
Си, ммоль/л	2/ 5,0	38/ 95,0	—	2/ 5,4	34/ 91,9	1/ 2,7	—	22/ 95,7	1/ 4,3	0,599

Примітки: p_{χ^2} – рівень значимості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ^2 ;

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м².

Діаметрально протилежний напрямок змін був встановлений при аналізі вмісту в крові ОПВ і ОПЗ у хворих в підгрупах НАСГ з супутнім ОЖ I та ОЖ II ступеня (табл. 3, 4). Так, у цієї категорії пацієнтів рівні ОПВ і ОПЗ були значно зменшеними в співставленні з ПЗО та хворими з НМТ. Показники ОПВ в підгрупах з ОЖ I та ОЖ II ступеня мали тенденцію до зниження у 23 (62,2%) і 17 (73,9%) пацієнтів відповідно (таблиця 4) при збільшенні параметрів ІМТ та були більш ніж удвічі нижчими щодо ПЗО ($p < 0,001$). Найнижчий міжгруповий рівень ОПВ був у хворих з супутнім ОЖ II ступеня (4,10 ммоль/л) зі зменшенням у 1,2 рази по відношенню до підгрупи з НМТ з рівнем ОПВ – 4,90 ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень ОПЗ був зниженим у 2,3 рази у 25 (67,6%) в підгрупі хворих з ОЖ I ступеня та у 2,7 рази у 17 (73,9%) хворих в підгрупі з ОЖ II ступеня щодо значень ПЗО ($p < 0,001$). Найнижчий міжгруповий рівень ОПЗ також спостерігався при супутньому ОЖ II ступеня (8,20 ммоль/л) зі зменшенням у 2,5 рази по відношенню до пацієнтів з НМТ (20,70 ммоль/л; $p < 0,05$), що демонструє залежність цього показника від збільшення значень ІМТ.

Показники ГА, навпаки, збільшилися щодо ПЗО у 1,2 рази у 22 (55,0%) пацієнтів в підгрупі з НМТ ($p < 0,05$) та у 1,3 і 1,5 рази відповідно при супутньому ОЖ I ступеню у 26 (70,3%) хворих та у 19 (82,6%) при ОЖ II ступеню ($p < 0,001$). Найвищий міжгруповий рівень ГА спостерігався у хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ II ступеню і дорівнював $7,42 \pm 0,32$ ммоль/л зі збільшенням у 1,2 рази щодо підгрупи з НМТ та рівнем ГА – $6,08 \pm 0,26$ ммоль/л ($p < 0,001$). У хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ продемонстрована наявність до збільшення показників ГА, яка вірогідно залежала від значень ІМТ ($r_s = 0,014$). Таким чином, при ФП відбувається посилення розпаду вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини – гексозамінів, підвищення їх складу, що найімовірніше свідчить про активність запального процесу, тривалість якого призводить до деструкції тканин печінки.

При оцінці показників Си у хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ також виявлено підвищення значень, які мали тенденцію до зростання при збільшенні ІМТ в усіх групах спостереження ($r_F = 0,059$) (табл. 3 і 4). Так, в групі хворих з НМТ це збільшення було у 1,3 рази у 38 (95,0%) хворих, а при ОЖ I ступеню у 34 (91,9%) пацієнтів та при ОЖ II ступеню у 1,4 рази у 22 (95,7%) хворих в співставленні з ПЗО ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). Найвищий міжгруповий рівень Си дорівнював $28,41 \pm 1,01$ ммоль/л і спостерігався у хворих з супутнім ОЖ II ступеню зі збільшенням у 1,1 рази щодо групи пацієнтів з НМТ з рівнем міді $25,64 \pm 0,67$ ммоль/л ($p < 0,05$).

При аналізі даних кореляційного аналізу було підтверджено, що підвищення ІМТ у хворих з

НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ призводить до вірогідного збільшення рівнів ОПВ ($r_s = 0,274$, $p < 0,01$), ГА ($r_s = 0,345$, $p < 0,001$) і Си ($r_s = 0,286$, $p < 0,01$) та тенденції до зниження вмісту в крові ОПЗ ($r_s = -0,172$, $p = 0,088$).

Узагальнюючи аналіз показників фіброзування у хворих з НАЖХП в поєднанні з ОЖ і патологією БТ, слід відзначити зсуви усіх параметрів, які залежали від збільшення маси тіла, що підтверджують дані кореляційного аналізу.

Висновки

1. У хворих з НАСП та НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ коморбідний перебіг захворювання було асоційовано з суттєвими змінами показників фіброзування.

2. Встановлені зміни показників фіброзування в більшості випадків були залежні від збільшення показників ІМТ в усіх групах спостереження НАСП і НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ. Отримані дані свідчили про значний дисбаланс між процесами ана- та катаболізму білкової частини ПКМ печінкової тканини зі зменшенням деградації колагену, накопиченням агрегатів колагенових фібрил у хворих з НАСП та НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

Перспектива подальших досліджень

Дослідження змін показників фіброзування у хворих з неалкогольним стеатозом та неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ОЖ і патологією БТ залежно від наявності різної патології з боку біліарного тракту.

Література

1. Голованова Е.В. Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии / Е.В. Голованова // Consilium Medicum. – 2014. – №8. – С. 52-59.
2. Винницкая Е. В. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени / Е. В. Винницкая, В. Н. Дроздов, Ю. М. Юнусова [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – №2. – С. 27-31.
3. Чеснокова Л.В. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом / Л.В. Чеснокова, И.М.Петров, И.А.Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2014. – №2. – С. 17-23.
4. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 №271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим за спеціальністю Гастроентерологія».
5. Наказ МОЗ України від 06.08.2014 № 826. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит».
6. Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев // Лабор. дело. – 1981. – № 5. – С. 284–285.
7. Macdonald G.A., Lucey M.K. Editorial: diet and liver disease – a glimpse in to the future / G.A. Macdonald, M.K. Lucey // G. Clin. Gastroenterology. – 1994. – P. 274 – 276.
8. Sowa J.P. Novel Algorithm for Non-Invasive Assessment of Fibrosis in NAFLD / J.P. Sowa, D. Heider, L.P. Bechmann, G. Gerken // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(4). – e62439.
9. Toouli James Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / James Toouli, Michael Fried, Aamir Ghafoor Khan // 2009. – 30p. – Access mode: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/22_obesity.pdf
10. Argo C.K. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C.K. Argo, P.G. Northup, A.M. Al-Osaimi [et. al.] // J. Hepatol. – 2009. – V. 51. – P. 371–379.

Реферат

СОСТОЯНИЕ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ И СТЕАТОГЕПАТИТОМ С КОМОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ПАТОЛОГИЕЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА.

Филиппова А.Ю.

Ключевые слова: фиброз печени, показатели фиброзирования, неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, ожирение, индекс массы тела.

Цель – исследовать изменения показателей фиброзирования у больных с неалкогольным стеатозом (НАСП) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Материалы и методы. Обследовано 200 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с ОЖ и патологией БТ, у которых во время сонографического или морфологического исследования биоптата печени были выявлены признаки стеатоза печени, в том числе у 100 больных – НАСП, у 100 – НАСГ. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ). ИМТ определяли по формуле Кетле. В зависимости от степени увеличения ИМТ каждая из групп больных с НАСП ($n=100$) и НАСГ ($n=100$) и сопутствующим ОЖ была распределена на три подгруппы: с ИМТ 25-29,9 кг/м² – избыточная масса тела; с ИМТ 30-34,9 кг/м² – ОЖ I степени; с ИМТ 35-39,9 кг/м² – ОЖ II степени. Процессы фиброзирования оценивали по содержанию свободного оксипролина (ОПС), общего оксипролина (ОПО) и белковосвязывающего оксипролина (ОПБ). В крови содержание меди (Cu) исследовали, используя наборы биотеста “Lachema”, содержание гексозаминов (ГА) – по Римингтону. Результаты и их обсуждение. Установлено, что при рассмотрении показателей обмена соединительной ткани у больных из групп НАСП и НАСГ в сочетании с ОЖ и патологией БТ были отмечены характерные изменения большинства показателей обмена коллагена по сравнению с группой ПЗЛ и их зависимость от ИМТ. При межгрупповом сравнении показателей фиброзирования у больных из групп НАСП и НАСГ более существенные изменения ОПБ, ОПС, ОПО, ГА, Cu наблюдались у больных с сопутствующим ОЖ I и II степени. Повышение содержания ГА, Cu на фоне снижения ОПО и ОПС и повышения ОПБ подтверждает наличие расстройств между процессами ана- и катаболизма белковой части внеклеточного матрикса с формированием фиброза печени у больных с НАЖБП. Выводы. У больных с НАСП и НАСГ в сочетании с ОЖ и патологией БТ коморбидное течение заболевания было ассоциировано с существенными изменениями показателей фиброзирования, которые были зависимы от увеличения параметров ИМТ.

Summary

LIVER FIBROSIS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF COMORBID OBESITY AND PATHOLOGY OF BILIARY TRACT

Filippova A.Yu.

Key words: liver fibrosis, indicators of fibrosis development, non-alcoholic hepatic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, obesity, body mass index.

The aim of this study is to explore changes indicating the development of fibrosis in patients with non-alcoholic steatosis (NAHS) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) against comorbid obesity (OB) and pathology of the biliary tract (PBT), depending on the body mass index (BMI). Materials and methods. The study involved 200 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and comorbid obesity and pathology of biliary tract who passed through ultrasound scanning and liver biopsy, and showed signs of hepatic steatosis, including 100 patients with NAHS, 100 with NASH. The control group consisted of 20 healthy individuals. BMI was calculated according to the Quetelet formula. Depending on the degree of increase in BMI, each groups of patients with NAHS ($n=100$) and NASH ($n=100$) and concomitant obesity were divided into three groups: overweight patients with BMI of 25-29.9 kg/m², the patients with BMI of 30-34.9 kg/m² (obesity of I degree); the patients with BMI of 35-39.9 (obesity of II degree). The process of fibrosis development was evaluated according to the content of free oxypoline (OPF), total oxypoline (OPT) and protein-binding oxypoline (OPB). The blood content of copper (Cu) was investigated using Biotest “Lachema”, the content of hexosamines (HA) by using Rimington. Results. The analysis of indicators of connective-tissue metabolism in the patients NAHS and NASH and comorbidity of obesity and biliary tract pathology demonstrated marked characteristic changes in the most indicators of collagen metabolism. The cross-group comparison of indicators of the fibrosis development in patients NAHS and NASH shoed more substantial changes in OPF, OPT, OPB, HA, Cu, which were observed in the patients with concomitant obesity of I and II degree. The increase in the content of HA, Cu was registered against the decrease in OPF and OPT. An increase in OPB confirms the imbalance between ana- and catabolism of the protein portion of the extracellular matrix with the formation of liver fibrosis in the patients with NAFLD. Conclusions. In patients with NAHS and NASH and obesity and biliary tract pathology the comorbidity course was associated with significant changes in indicators of fibrosis that depends on the increase in the BMI parameters.

УДК 616.24-002-0853.2-056-085-036-078:57.083.3

Фролова Т.В., Охалкіна О.В., Бородіна О.С.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ДІТЕЙ РІЗНИМ РІВНЕМ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ, ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ

Харківський національний медичний університет

У роботі представлені результати аналізу динаміки змін рівнів про- і протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α) в сироватці крові пацієнтів дитячого віку з різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію з урахуванням ефективності проведеного лікування. Вивчено взаємозв'язок між клінічним перебігом негоспітальної неускладненої пневмонії і зміною концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α в сироватці крові пацієнтів з різним рівнем фізичного розвитку та імунною відповіддю на отримане лікування.

Ключові слова: негоспітальна неускладнена пневмонія, діти, фізичний розвиток, цитокіни.

Дана робота є фрагментом НДР «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією у сучасних екологічних умовах», № держ. реєстрації 0114 У003393.

Вступ

Негоспітальна пневмонія (НП) — пневмонія, яка виникла у здорової до цього особи, інфікованої поза межами лікарні. НП належить до найчастіших серйозних інфекцій у дітей, її частота в Європі та Північній Америці становить 34-40 випадків на 1000 дітей. Хоча в індустріальних країнах НП рідко призводить до смерті, інфекція нижніх дихальних шляхів є однією з провідних причин дитячої смертності в країнах, які розвиваються [1,2,11].

Добре відомо, що при запальних захворюваннях легень відбуваються певні зміни у процесах цитокінової регуляції, що в свою чергу має відображення на формуванні запально-деструктивних змін в легеневій тканині. Незважаючи, що все більше уваги науковці приділяють вивченню нових ланок патогенезу НП у дітей, а саме дисбалансу цитокінів в сироватці крові [3,4], вивчення цього питання являється своєчасним та актуальним для сучасної педіатрії, оскільки ще й досі відсутні чіткі данні щодо особливостей цих процесів у пацієнтів дитячого віку з різним рівнем фізичного розвитку. Прояви імунного, в т.ч. цитокінового дисбалансу, що супроводжують запальні зміни і механізми трансформації гострого бронхолегеневого процесу в хронічний стан потребують безумовно більш глибокого вивчення, що сприятиме розширенню знань щодо патогенезу захворювання й подальшій розробці профілактичних заходів щодо хронізації запального процесу.

Мета дослідження: вивчення динаміки рівнів про- і протизапальних цитокінів у дітей з НП і різним рівнем ФР на тлі лікування.

Матеріали та методи дослідження

Обстежена 171 дитина віком від 3-х до 14-и років з діагнозом негоспітальна неускладнена пневмонія (ННП): 46,78% - хлопчиків і 53,22% - дівчаток. Контрольну групу складало 20 умовно здорових дітей відповідної вікової групи з середнім рівнем фізичного розвитку.

Обстеження передбачало клінічне, біохімічне, рентгенологічне, мікроскопічне та мікробіологіч-

не дослідження. Верифікація діагнозу ННП проводилась згідно наказу МОЗ України «Про погодження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» (Наказ МОЗ України №18 від 13.01.2005 р.) [5]. Оцінка рівня ФР дітей віком від 2 до 5 років проводилась згідно наказу МОЗ України №149 «Про затвердження протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» від 20.03.2008 р [6], а дітей віком від 5 до 19 років - згідно наказу МОЗ України № 802 від 13.09.2013 р. "Про погодження матеріалів критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку" та відповідно до рекомендацій BOO3 (Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services і European Childhood Obesity Group, 2007) [7].

За рівнем ФР діти були розподілені на наступні групи: 1-а група - діти віком 3-7 років (n=26), 1-б група - діти віком 7-14 років (n=24) з надлишковою масою тіла (НМТ); 2-а групу - діти віком 3-7 років (n=28) та 2-б група - діти 7-14 років (n=22) з дефіцитом маси тіла (ДМТ); 3-а група - діти віком 3-7 років (n=26) та 3-б група - діти 7-14 років (n=25) із середніми показниками фізичного розвитку (СПФР).

Оцінку рівня цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α) у сироватці крові проводили на 3-4 та 7-8 добу від початку захворювання. У дослідженні використовували твердофазний імуноферментний аналіз на апараті «BioTek» Elx800 (США, 2012) і стандартних наборів реагентів: «ІФА-TNF-ALPHA»; «ІФА-IL - 4»; «ІФА - ІЛ-1 β » ТОВ «Цитокін», м. Санкт-Петербург.

Оцінку ефективності лікування проводили через 7-8 днів після надходження дитини до стаціонару за наступними критеріями:

- повний ефект: зниження температури тіла нижче 38°C через 24-48 годин після початку антибактеріальної терапії при ННП на тлі поліпшення загального стану і апетиту, зменшення задишки, нормалізації лабораторних показників крові;

- частковий ефект: збереження лихоманки довше ніж 48 годин після початку антибактеріа-

льної терапії, при клінічному покращенні і відсутності негативної рентгенологічної динаміки. Зміни антибіотика не вимагає;

- відсутність ефекту: збереження лихоманки при погіршенні загального стану і/або наростанні патологічних змін у легенях при об'єктивному обстеженні та при рентгенографії легень (поява нових вогнищ інфільтрації, їх злиття, виникнення плеврально-легеневих ускладнень), з урахуванням результатів бактеріологічного дослідження мокротиння та показників крові.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили шляхом порівняння середніх значень з використанням параметричних методів (t-критерію Ст'юдента) за умов нормального розподілу даних та непараметричних методів (U-критерію Манна-Уїтні). Результати, отримані при дослідженні, були введені до бази даних, побудованої за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel, 2010 на персональному комп'ютері системи Pentium-400 під керуванням оболонки Windows XP, з метою оптимізації математичної обробки. Методи статистичного аналізу проводили за допомогою статистичних пакетів прикладних програм "Stadia-6" (серійний номер ліцензійного паспорта 1218 від 24 травня 2000 р., Версія "Проф") "Excel for Windows" і "STATISTICA 6.0. для Windows", обробка результатів дослідження здійснювалась методами варіаційної статистики, згідно зі стандартним пакетом прикладних програм SPSSforWINDOWS 9.0 [8,9,10].

Дослідження виконували у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Європейської конвенції щодо захисту прав і гідності людини в аспекті біомедицини та відповідних законів України, з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів, при письмовому погодженні батьків пацієнтів на проведення досліджень, що не завдають шкоди здоров'я їх дітям.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз скарг пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з ННП, виявив, що $(82,5 \pm 4,7)\%$ з них мали скарги на зниження апетиту; $(37,5 \pm 2,4)\%$ - головний біль; $(74,8 \pm 3,6)\%$ нездужання, слабкість. Звертає на себе увагу, що пацієнти молодшої вікової групи мали скарги на нежить, квалість в 6,6 разів частіше, ніж діти старшої вікової групи - $(15,2 \pm 1,7)\%$ та $(2,3 \pm 0,9)\%$ відповідно ($p < 0,05$).

При порівняльному аналізі скарг дітей з ННП та різним рівнем ФР виявлено, що на зниження апетиту пред'являли скарги діти 2-ї та 3-ї груп $((42,0 \pm 2,3)\%$ та $(41,9 \pm 2,4)\%$, відповідно), тоді, як дітей з 1-ї групи з подібними скаргами було в 1,5 рази менше $(28,0 \pm 1,9)\%$ хворих ($p < 0,05$). Головний біль турбував хворих 1-ї та 2-ї групи $((22,5 \pm 1,8)\%$ та $(23,2 \pm 1,7)\%$, відповідно), тоді як у хворих 3-ї групи він зустрічався в 2,2 рази частіше $((49,5 \pm 5,9)\%$ дітей) ($p < 0,05$).

При аналізі характеру кашлю встановлено,

що при дебюті захворювання в усіх групах дітей з ННП сухий кашель мали $(88,7 \pm 3,7)\%$ дітей, тоді як вологий - $(11,3 \pm 1,2)\%$ пацієнтів. Рідкісний і помірний кашель зустрічався у $(24,2 \pm 0,9)\%$ дітей, а частий - у $(74,8 \pm 3,2)\%$ хворих. В 2 рази частіше помірний кашель мали пацієнти 1-ї та 3-ї груп на відміну від дітей 2-ї групи $((10,5 \pm 4,8)\%$, $(10,8 \pm 4,7)\%$ та $(5,2 \pm 1,9)\%$) (відповідно) ($p < 0,05$). Сухий кашель частіше мали пацієнти 2-ї та 3-ї груп ніж діти 1-ї групи $((42,0 \pm 7,7)\%$, $(33,0 \pm 5,8)\%$ та $(28,1 \pm 4,8)\%$ хворих дітей відповідно), $p < 0,05$). Звертає на себе увагу, що лише у дітей 1-а групи до появи кашлю у акті дихання брали участь допоміжні м'язи (роздування крилець носа) - $(6,6 \pm 2,1)\%$, а інспіраторне втягування ямки над грудиною - $(8,0 \pm 2,7)\%$ ($p < 0,05$). Тоді як у дітей 2-ї та 3-ї групи участь допоміжних м'язів в акті дихання з'являлися після появи помірного сухого кашлю в середньому на $3 \pm 0,2$ добу.

Аналіз клінічних даних показав, що у $(65,5 \pm 8,6)\%$ дітей підвищення температури тіла відмічалось до фебрильних, а у $(34,5 \pm 4,7)\%$ до субфебрильних цифр в усіх трьох групах пацієнтів. Достовірних відмінностей щодо характеру температурної реакції серед молодшої та старшої групами з ННП не було ($p > 0,05$).

Віко-статевий аналіз проявів астено-невротичного синдрому виявив, що незалежно від групи хворих, дівчатка, на відміну від хлопчиків достовірно частіше мали скарги на підвищену стомлюваність, слабкість, наявність головного болю $((49,3 \pm 3,4)\%$ та $(36,3 \pm 4,4)\%$ відповідно ($p < 0,05$)). Емоційна лабільність, дратівливість, підвищена нервова збудливість була зареєстрована серед дітей пубертатного віку хворих на ННП достовірно частіше, на відміну від молодшої групи дітей незалежно від рівня ФР $((56,8 \pm 4,3)\%$ та $(35,9 \pm 3,9)\%$ відповідно, $p < 0,05$), що може бути пояснено вегетативною лабільністю, яка спостерігається саме у дітей пубертатного віку. У $(96,5 \pm 3,9)\%$ хворих спостерігалось поєднання кашлю з проявами астено-невротичного синдрому. Сінтропія цих симптомів не залежала від віку, статі та рівня ФР дитини. Проте, встановлена залежність від терміну захворювання. А саме, була визначена більша поширеність цих симптомів серед дітей, які хворіють на ННП більш ніж 7-8 діб, на відміну від дітей з терміном захворювання менш ніж 3-4 доби $((88,2 \pm 4,2)\%$ та $(75,9 \pm 3,9)\%$ відповідно).

Таким чином, більш поєднані прояви інтоксикаційно-астеничного характеру та кашлю мають діти з тривалим (більш ніж 7-8 діб) перебігом захворювання.

При огляді усіх дітей з ННП звертала на себе увагу блідість шкірних покривів, параорбітального ціанозу, у 1/3 хворих - з'являлися симптоми дихальної недостатності, 1/3 дітей пред'являли скарги на задишку. Проте, звертає на себе увагу, що при огляді пацієнтів 1-а групи блідість шкірних покривів відмічалась у $(10,0 \pm 0,9)\%$ ді-

тей, але ознаки дихальної недостатності були відсутні. Лише (4,1±0,6)% дітей цієї групи під час вступу до стаціонару пред'являли скарги на задишку ($p < 0,05$).

Аналіз перкуторних даних дітей всіх груп з ННП мав такі ознаки: низьке стояння межі легеневого звуку при порівняльній перкусії, скорочення, притуплення або абсолютна тупість перкуторного звуку над проекцією інфільтрації легеневої тканини та/або тимпанічний звук над іншими зонами легень.

При аускультатії, незалежно від рівню ФР, хрипи вислуховувались у (86,2±5,8)% хворих. Вологі хрипи мали (62,6±5,8)% дітей, тоді як крепітуючі хрипи вислуховувались лише у (26,2±3,8)% хворих ($p > 0,05$). Звертає увагу, що діти молодшої вікової групи, на відміну від старшої, мали найвищий відсоток сухих хрипів ((17,8±1,8)%) і вологих дрібно- та середньопухирчастих у (82,6±7,8)%, а також їх поєднання у (35,1±3,8)%. Достовірних статевих відмінностей даних аускультатії встановлено не було ($p > 0,05$).

У клінічному аналізі крові хворих всіх груп виявлено, що, незалежно від рівня ФР, абсолютна кількість еритроцитів у хворих на ННП складала (4,48±0,96×10¹²/л), а вміст гемоглобіну (121 г/л) достовірно не відрізнявся. Швидкість осідання еритроцитів в середньому складала 16,8±1,64 мм/год. Помірний лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво відмічався у (9,4±1,12)%,

лімфопенія – у (17,8±1,27%) пацієнтів.

Аналіз рентгенологічних даних показав, що у (27,2±5,7)% дітей запальний процес легеневої тканини був правобічним, у (33,8±3,7)% – лівобічним, у (19,2±1,8)% – двостороннім. У (13,3±1,2)% пацієнтів відмічався вогнищевий характер запального процесу, а у (4,6±0,6)% – вогнищево-зливної. Достовірних відмінностей у локалізації запального процесу у дітей з різним рівнем ФР встановлено не було.

Таким чином, клінічний перебіг ННП має певні особливості залежно від рівня ФР дитини. Так, у дітей 3-ї групи в гострий період симптоми інтоксикації, лихоманка, головний біль, зниження апетиту, нездужання турбували хворих в 1,5 рази коротше, а задишка зникала в середньому на 3-4 дні раніше, ніж у дітей 1-ї та 2-ї груп ($p > 0,05$). Оцінюючи клінічний перебіг ННП у дітей 2-ї групи в гострий період захворювання, виявлено, що клінічна картина дітей з 2-а і дітей 2-б груп, мала ряд особливостей: гіпертермічний синдром був більш вираженим, а симптоми інтоксикації більш тривалими. Позитивна динаміка локальних змін відбувалася в 1,5 рази повільніше у дітей 2-а, ніж у пацієнтів 2-б групи ((7,9±0,8)% та (5,3±0,6)%) відповідно, ($p < 0,05$).

Аналіз рівня інтерлейкіну-1β в сироватці крові у дітей з ННП в гострий період захворювання виявив достовірне його підвищення в трьох групах пацієнтів в порівнянні з групою контролю (табл. 1).

Таблиця 1
Рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ФНП-α) і протизапального цитокіна-ІЛ-4 у сироватці крові пацієнтів, хворих на ННП, М±т

Інтерлейкіни	Групи пацієнтів			
	НМТ (1 - група)	ДМТ (2- група)	СПФР (3- група)	Група контролю
ІЛ-1β(пкг/мл)	50,07±6,04*	48,47±5,73*	34,9±4,23*	30,9±4,03
ІЛ-4(пкг/мл)	25,24±2,05*	31,69±2,34*	24,24±2,64**	19,24±2,04
ФНП-α(пкг/мл)	5,68±1,18***	5,82 ±1,86*	3,88 ±1,76*	0,08 ±0,02

Примітки: * - $p < 0,05$ по відношенню до групи контролю; ** - $p < 0,05$ по відношенню груп із СПФР до ДМТ;

*** - $p > 0,05$ по відношенню групи ДМТ до групи з НМТ.

Аналіз результатів рівню ІЛ-1β показав, що у хворих 1-ї та 2-ї груп (50,07±6,04пкг/мл та 48,47±5,73пкг/мл) в 1,6 рази вище, ніж у дітей умовно здорової групи (30,9±4,03пкг/мл). Рівень ІЛ-1β у дітей 3-ї групи у порівнянні з групою контролю достовірної різниці не мав.

Рівень ФНП-α в сироватці крові дітей з ННП в гострий період захворювання мав достовірне підвищення у хворих 1-ї (5,68±1,18пкг/мл) та 2-ї групи (5,82±1,86пкг/мл) у порівнянні з групою контролю, тоді як у дітей 3-ї групи це підвищення становило (3,88 ±1,76пкг/мл), $p < 0,05$). Звертає на себе увагу, що рівень ФНП-α хворих 2-ї групи (5,82±1,86 пкг/мл) був значно вище, ніж в групі контролю (0,08 ±0,02 пкг/мл). Відмінність була достовірною і в групах пацієнтів 1-ї та 3-ї груп. Так, у хворих 1-ї групи вміст ФНО-α становив (5,68±1,18 пкг/мл), тоді як у дітей 3-ї групи – ((3,88 ±1,76 пкг/мл) ($p < 0,05$) і перевищував рі-

вень даного цитокіну в групі контролю більш ніж в 70 разів.

Виявлено достовірні відмінності вмісту проти-запального ІЛ-4 в крові дітей хворих на ННП і групи контролю, а саме рівень ІЛ-4 в 1-й групі становив 25,24±2,05пкг/мл, що в 1,3 рази вище, ніж в групі контролю ((19,24±2,04) пкг/мл, $p < 0,05$). Вміст ІЛ-4 в сироватці крові хворих дітей 2-ї групи складав найвищий показник й становив (31,69±2,34) пкг/мл, що в 1,6 рази вище ніж у контрольній групі (19,24±2,04 пкг/мл ($p < 0,05$)). У хворих 1-ї групи вміст протизапального ІЛ-4 був достовірно (в 1,04 рази; $p < 0,05$) нижче (25,24 ± 2,05 пкг/мл) ніж в 3-й групі (24,24±2,64 пкг/мл). Найнижчий рівень ІЛ-4 відзначався в гострий період захворювання серед хворих 3-ї групи (24,24 ± 2,64 пкг/мл) і достовірно відрізнявся від пацієнтів 2-ї групи дітей ($p < 0,05$).

Таблиця 2
Зміна на тлі лікування рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α)
і протизапального цитокіна ІЛ-4 в сироватці крові пацієнтів з ННП і різним рівнем ФР, Мзп

Інтерлейкіни(пкг/мл)	Групи оцінки ефективності лікування 1-ї групи пацієнтів з ННП						Групи оцінки ефективності лікування 2-ї групи пацієнтів з ННП						Групи оцінки ефективності лікування 3-ї групи пацієнтів з ННП					
	повний ефект (n=26)		частковий ефект (n=16)		відсутність ефекту (n=8)		повний ефект (n=28)		частковий ефект (n=16)		відсутність ефекту (n=6)		повний ефект (n=26)		частковий ефект (n=17)		відсутність ефекту (n=8)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЛ-1 β	48,27 ± 5,89	39,29 ± 4,79 ^{**}	34,9 ± 4,23 [*]	33,82 ^{**} ± 4,23	40,9 ± 4,03	39,96 ^{**} ± 3,99	46,2 ± 5,79	26,29 ± 4,68 ^{**}	34,7 ± 4,13 [*]	29,72 ^{**} ± 4,33	39,9 ± 4,03	34,76 ^{**} ± 3,99	49,26 ± 5,09	24,0 ± 4,59 ^{**}	32,9 ± 4,23 [*]	28,72 ^{**} ± 4,03	38,9 ± 4,03	34,86 ^{**} ± 3,69
ІЛ-4	20,49 ± 3,14	33,9 ± 3,01 ^{**}	24,24 ± 2,64 [*]	26,84 ^{**} ± 2,52	19,24 ± 2,04	21,2 ^{**} ± 2,08	21,49 ± 3,04	34,9 ± 3,02 ^{**}	24,14 ± 2,54 [*]	26,94 ^{**} ± 2,42	19,2 ± 2,14	19,6 ^{**} ± 2,18	20,5 ± 3,04	32,9 ± 3,11 ^{**}	24,54 ± 2,64 [*]	24,24 ^{**} ± 2,12	19,24 ± 2,04	24,64 ^{**} ± 2,06
ФНП- α	6,2 ± 1,18	4,67 ± 1,1 ^{**}	8,6 ± 1,14	5,0 ^{**} ± 0,98	5,78 ± 1,86	3,25 ^{**} ± 0,62	6,09 ± 1,17	4,57 ± 1,04 ^{**}	8,5 ± 1,04	5,11 ^{**} ± 0,81	5,76 ± 1,76	3,15 ^{**} ± 0,52	6,1 ± 1,14	2,96 ± 0,69 ^{**}	8,11 ± 1,22	6,04 ^{**} ± 1,16	5,78 ± 1,86	4,35 ^{**} ± 1,62

Примітка: * - p<0,05 по відношенню до групи контролю; ** - p <0,05 по відношенню до групи порівняння.

Після отриманого лікування у всіх групах пацієнтів спостерігалось зменшення клінічних проявів запальних змін в легенях, що супроводжувалося достовірним зниженням виразності цитокінового дисбалансу.

Так, зниження температури тіла нижче 38°C через 24-48 годин після початку антибактеріальної терапії відмічалось у $(85,1\pm 7,64)\%$ дітей, проте у $(7,2\pm 1,6)\%$ хворих 2-ї групи зберігався тривалий субфебрилітет. Характер кашлю змінювався на тлі проведеного лікування в усіх групах хворих, проте серед дітей 1-6 групи $(12,3\pm 1,34)\%$ характер кашлю не змінювався, залишався сухий та/або малопродуктивний. Вологий кашель спостерігався у $(81,1\pm 5,4)\%$ групи хворих на ННП, достовірної відмінності між групами дітей залежно від рівню ФР встановлено не було.

Слід зазначити, що при аналізі клінічних проявів на 7-8 добу захворювання, поліпшення загального стану та апетиту відбувався у $(89,1\pm 8,34)\%$ хворих, зменшення задишки у $(92,3\pm 7,6)\%$ дітей всіх досліджених груп. Нормалізація лабораторних показників крові відмічалась у $(42,5\pm 6,3)\%$ хворих. Звертає на себе увагу, що саме серед пацієнтів 2-ї групи відбувалися найбільші позитивні зміни лабораторних показників $(38,1\pm 4,38)\%$, що вказують на найбільш ефективну відповідь до проведеного лікування ННП серед хворих на 7-8 добу захворювання, та знаходить відображення у зниженні в крові пацієнтів цієї групи рівня ІЛ-1 β , ФНП- α і збільшення вмісту ІЛ-4.

Динаміка рівнів про- і протизапальних цитокінів в сироватці крові пацієнтів з ННП і різним рівнем ФР до і після лікування представлена в табл. 2.

Аналіз отриманих змін результатів рівнів про- і протизапальних цитокінів в сироватці крові на тлі лікування в усіх групах дітей з ННП показав, що рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 β в сироватці крові достовірно не відрізнявся до лікування $(48,27\pm 5,89)$ пкг/мл, $(46,2\pm 5,79)$ пкг/мл та $(49,26\pm 5,09)$ пкг/мл відповідно ($p < 0,05$). Після проведеного лікування рівень ІЛ-1 β найбільш виразно знижувався в 2-й групі дітей з повним ефектом лікування і складав $(26,29\pm 4,69)$ пкг/мл. Звертає на себе увагу, що більш високі показники рівню ІЛ-1 β в групах дітей з частковим ефектом лікування $(34,9\pm 4,23)$ пкг/мл і відсутністю ефекту лікування $(40,9\pm 4,03)$ пкг/мл у дітей 1-ї групи пацієнтів, що свідчить на користь певної особливості функціонування цитокінового спектру в запальному бронхолегеновому процесі у дітей з ННП та надлишковою масою тіла.

Вміст ІЛ-1 β у всіх хворих до лікування був високим і порівнянний з групою умовно здорових дітей, проте ступень підвищення цього показника найбільш виразний серед дітей з ННП. Після проведеного лікування в усіх групах пацієнтів рівень ІЛ-1 β в сироватці крові зріс.

Слід відмітити, що зниження рівню прозапа-

льного цитокіну в сироватці крові дітей на тлі проведеного лікування має певну залежність від рівню ФР. Так, не залежно від ефективності лікування у дітей 1-ї групи тенденція до зниження рівню ІЛ-1 β після лікування була найменш виразною, ніж у дітей 2-ї та 3-ї груп $(41,4\pm 7,09)$ пкг/мл, $(40,2\pm 6,07)$ пкг/мл, $(40,3\pm 7,11)$ пкг/мл – до лікування та $(37,69\pm 6,89)$ пкг/мл, $(33,65\pm 6,08)$ пкг/мл, $(30,52\pm 7,01)$ пкг/мл – після лікування).

Стосовно вмісту ФНО- α в сироватці крові на тлі лікування найбільш знизився його рівень у пацієнтів 3-ї групи $(2,96\pm 0,69)$ пкг/мл, тоді як у дітей 1-ї групи цей показник становив $(4,67\pm 1,1)$ пкг/мл, а у дітей 2-ї групи – $(4,57\pm 1,04)$ пкг/мл. Звертає на себе увагу, що дітям 3-ї групи призначалися антибактеріальні препарати першого ряду вибору (амоксцилін або амоксицилін/клавуланат). Можливо дійти висновку, що саме це призвело до нормалізації рівню ФНП- α і до досягнення повного ефекту лікування, що достовірно відрізняється від показників 1-ї та 2-ї груп з частковим та відсутнім ефектом лікування, що необхідно враховувати у лікуванні пацієнтів з надлишковою та дефіцитом маси тіла хворих дітей на ННП. Так, рівень ФНП- α у пацієнтів 1-ї $(5,0\pm 0,98)$ пкг/мл та 2-ї $(5,11\pm 0,81)$ пкг/мл груп часткового ефекту, які отримували декілька антибактеріальних препаратів (макроліди/або два і більше антибактеріальних препаратів) був достовірно вище при порівнянні з групами відсутності ефекту $(3,25\pm 0,62)$ пкг/мл та $(3,15\pm 0,52)$ пкг/мл відповідно ($p < 0,05$). Також звертає на себе увагу, що динаміка зниження показника рівня ФНП- α у пацієнтів 3-ї групи з повним ефектом лікування була в 1,5 рази більш наявна ніж серед 1-ї та 2-ї груп на тлі проведеного лікування. Однак, незважаючи на значне зниження рівня ФНП- α в усіх досліджених групах, його значення залишалися достовірно вище, ніж в групі контролю.

Таким чином, на тлі проведеного лікування відмічалось більш раннє і значне зниження концентрації прозапальних цитокінів в крові дітей з ННП у дітей 2-ї та 3-ї груп, на відміну від 1-ї групи хворих, що може свідчити про різну ступінь активації клітинної ланки імунної системи в залежності від рівня ФР дитини при формуванні імунної відповіді організму на гострий запальний бронхолегеневий процес.

Рівень протизапального ІЛ-4 до лікування в групах хворих достовірно не відрізнявся і відповідав для 1-ї групи повного ефекту – $(20,49\pm 3,14)$ пкг/мл, підгрупи часткового ефекту – $(24,24\pm 2,64)$ пкг/мл, дітей з відсутністю ефекту лікування – $(19,24\pm 2,04)$ пкг/мл; для 2-ї групи повного ефекту $(21,49\pm 3,04)$ пкг/мл, підгрупи часткового ефекту – $(24,14\pm 2,54)$ пкг/мл, дітей з відсутністю ефекту лікування $(19,2\pm 2,14)$ пкг/мл; для 3-ї групи повного ефекту $(20,5\pm 3,04)$ пкг/мл, підгрупи часткового ефекту – $(24,54\pm 2,64)$ пкг/мл, дітей з відсутністю ефекту лікування – $(19,24\pm 2,04)$ пкг/мл відповідно ($p < 0,05$).

При цьому вміст ІЛ-4 в сироватці крові на тлі проведеного лікування достовірно не відрізнявся у пацієнтів трьох груп повного ефекту. Так, у дітей 1-ї групи він склав $(20,49 \pm 3,14)$ пкг/мл, 2-ї групи – $(21,49 \pm 3,04)$ пкг/мл, 3-ї групи – $(20,5 \pm 3,04)$ пкг/мл відповідно ($p < 0,05$). Проте, особливу увагу звертає на себе особливість зміни рівня протизапального цитокіну ІЛ-4 на тлі проведеного лікування у дітей 1-ї та 2-ї груп з ННП при відсутності ефекту лікування. Так, у дітей 1-ї та 2-ї груп, які були з відсутністю ефекту лікування до отримання терапії вміст ІЛ-4 був $(19,24 \pm 2,04)$ пкг/мл та $(19,2 \pm 2,14)$ пкг/мл відповідно, тоді як після отримання терапії його рівень майже не змінявся ($(21,2 \pm 2,08)$ пкг/мл та $(19,6 \pm 2,18)$ пкг/мл відповідно). Слід зазначити, що у пацієнтів 3-ї групи рівень ІЛ-4 достовірно зріс навіть у дітей з відсутністю ефекту лікування після отримання терапії ($(19,24 \pm 2,14)$ пкг/мл та $(24,64 \pm 2,06)$ пкг/мл відповідно).

Таким чином, хворі з порушенням ФР (1 та 2 група) мають певні особливості імунної відповіді, а саме недостатню спроможність протизапального ІЛ-4 і дисбаланс в системі цитокінів.

Висновки

1. У дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію з надлишковою масою тіла та її дефіцитом, на відміну від хворих з середнім рівнем фізичного розвитку, на тлі проведеного лікування відмічається достовірне збільшення рівня прозапального цитокіну ІЛ-1 β у сироватці крові та недостатньо виразне зниження рівня прозапального цитокіну ФНП- α , що вказує на недосконалість процесів саногенезу дитячого організму при порушенні фізичного розвитку.

2. Клінічний перебіг неускладненої негоспітальної пневмонії має певні залежності від рівню фізичного розвитку пацієнта дитячого віку: у дітей з надлишковою масою тіла та дефіцитом маси тіла загальні симптоми інтоксикації мають більш виразний характер у порівнянні з пацієнтами із середнім рівнем фізичного розвитку.

3. У пацієнтів з негоспітальною неускладненою пневмонією та надлишковою масою тіла після отриманого лікування відмічається достовірне збільшення рівню протизапального ІЛ-4 у

порівнянні з хворими, які мають середні показники фізичного розвитку, що свідчить про характерне виснаження протизапальних механізмів і порушення дисбалансу між про- і протизапальними цитокінами та знаходить відображення у клінічних проявах запальних процесів в легеневій тканині.

4. Для хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію з надлишковою масою тіла характерно виснаження протизапальних механізмів, тоді як у хворих із середнім рівнем фізичного розвитку достовірно частіше ($p < 0,01$) спостерігається адекватний баланс цих механізмів.

Перспективи подальших досліджень

Проведення подальших досліджень щодо вивчення особливостей дисбалансу про- і протизапальних цитокінів у дітей з НП і різним рівнем ФР сприятиме розумінню процесів пошкодження імуннорегуляторних механізмів у відповідь на запальний процес та дозволить розробити та провести індивідуальну корекцію лікування.

Література

1. Ostapchuk M. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children / M. Ostapchuk, Donna M. Roberts, Richard Haddy // *Am. Fam. Physician.* – 2004. – Vol. 70 (5). – P. 899-908.
2. Weil-Olivier C. Community acquired pneumonia in children / C. Weil-Olivier // *Rev. Part.* – 2003. – Vol. 15, № 53 (13). – P. 1428-1433.
3. Переда М.С. Пневмонія: Монографія / М.С. Переда, М.М. Переда, Л.О. Фурдичко. – ЛНМУ ім. Данила Галицького, ТзОВ «Львівський медичний інститут», Львів, 2012. – С. 13-18, 75-80.
4. Ивардава М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей / М.И. Ивардава // *Вопросы современной педиатрии.* – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 103-107.
5. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія»: Наказ МОЗ України від 13.01.2005 № 18 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
6. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» від 20.03.2008 № 149.
7. Наказ МОЗ України «Про затвердження критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку» від 13.09.2013 № 802
8. Боровиков В. П. STATISTICA - статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М.: Информ-издат. дом «Филин», 1997. – 608 с.
9. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
10. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.
11. Антипкін Ю.Г. Позалікарняна пневмонія у дітей / Ю.Г. Антипкін, А.О. Турецька // *Здоров'я жінки.* – 2008. – № 4. – С. 159-161.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРО- И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Фролова Т.В., Охапкина О.В., Бородин О.С.

Ключевые слова: внебольничная неосложненная пневмония, дети, физическое развитие, цитокины.

В работе представлены результаты анализа динамики изменения уровней про- и противовоспалительных интерлейкинов (ІЛ-1 β , ІЛ-4) и ФНО- α в сыворотке крови пациентов детского возраста с разным уровнем физического развития, больных внебольничной неосложненной пневмонией с учетом эффективности проведенного лечения. Изучена взаимосвязь между течением внебольничной неосложненной пневмонии и изменением концентрации ІЛ-1 β , ІЛ-4 и ФНО- α в сыворотке крови пациентов с разным уровнем физического развития и иммунным ответом на проведенное лечение.

Summary

CHARACTERISTICS OF CHANGE OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES INDICATORS OF CHILDREN WITH DIFFERENT LEVELS OF PHYSICAL DEVELOPMENT AFFECTED BY COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DURING TREATMENT

Frolova T.V., Okhapkina O.V., Borodina O.S.

Key words: community-acquired non-complicated pneumonia, children, physical development, cytokines.

This work describes the results of analysis of dynamics of pro- and anti-inflammatory interleukins levels change (IL-1 β , IL-4) and TNF- α in the blood serum of children with different levels of physical development affected by community-acquired non-complicated pneumonia with regard to the effectiveness of the conducted treatment. The interrelation between the course of community-acquired non-complicated pneumonia and change of the concentration of IL-1 β , IL-4 and TNF- α in the blood serum of patients with different levels of physical development and immune response for the conducted treatment was studied.

УДК 616-053.2: 614.2

Шипко А.Ф.

ПРИКЛАДНІ СОЦІАЛЬНО-МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'ЯЗБЕРІГАЮЧОГО УПРАВЛІННЯ ТА РЕГІОНАЛЬНІ ПРОГРАМИ ЗДОРОВ'ЯЗБЕРЕЖЕННЯ В СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ МОДЕЛІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА БРОНХОЛЕГЕВУ ДИСПЛАЗІЮ

Харківський національний медичний університет МОЗ України

Розглянуто систематизований комплекс регіональних соціально-медичних програм, в яких за ініціативою автора реалізовано здоров'язберігаючий підхід до популяційної профілактики ДЗП БЛС у дитячому віці, включаючи бронхолегеневу дисплазію. Напрямки, що досягаються цими програмами у СФМ МД, пов'язані з оздоровленням стану навколишнього середовища, зменшенням техногенного навантаження на навколишнє середовище, забезпеченням екологічної безпеки населення, а також створенням соціальних та економічних умов для належного функціонування й розвитку сім'ї; забезпеченням відпочинку та оздоровленням дітей, створенням належних умов для освітньої, виховної, оздоровчої роботи; зростанням кількості та якості соціальних послуг, ефективності регіональної політики щодо якості життя вразливих груп населення, забезпеченням державних гарантій та впровадженням нових механізмів посилення адресності надання послуг, підтримки, соціального захисту осіб з обмеженими фізичними можливостями.

Ключові слова: соціальна медицина, діти, структурно-функціональна модель, бронхолегенева система.

Дослідження виконано у межах міжкафедральної НДР Харківського національного медичного університету (ректор – членкор. НАМН України, професор В.М. Лісовий) «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (№ держ. реєстрації 0111U001400) та регіональних (Дніпропетровська та Харківська області) медико-соціальних програм, спрямованих на збереження і зміцнення здоров'я населення.

Вступ

Пострадянський спадок у вигляді безкоштовної охорони здоров'я, направлення на лікування і реабілітацію в санаторії, профілакторії і курорті за державний рахунок, виплата «лікарняних» грошей привів до нівелювання особистої відповідальності людини за своє здоров'я і поведінку, недбалого ставлення до свого здоров'я як до суспільної і індивідуальної цінності, неготовності і небажання нести особисту відповідальність за рівень свого здоров'я. Автор згоден з думкою Н. Нижник, що державна політика в галузі охорони здоров'я потребує формування нових механізмів регулювання галузі на державному, регіональному та місцевому рівнях. Крім того, на сучасному етапі розвитку галузі зростає значення регіонального підходу та активних дій з боку територіальних владних структур [1,2,3,7,8,9]. Поряд з цим проблема трансформації системи охорони здоров'я також потребує зміни старих парадигм (теоретичної спрямованості діяльності та хвороби людини) новими (етичної спрямованості дія-

льності та здоров'я людини та керування потенціалом здоров'я), а також конкретних шляхів та технологій формування здорового способу життя [4,5]. Перед постійними комісіями обласних рад з питань охорони здоров'я, дитинства та материнства нині постала проблема необхідності поліпшення здоров'я населення області та реформування сфери медичної допомоги відповідно до вимог сьогодення. У цьому контексті попередження поширеності бронхолегеневої дисплазії (БЛД) та диспластичної патології (ДЗП) бронхолегеневої системи (БЛС) є пріоритетним, оскільки акумулює на собі і соціально-медичну і регіонально-екологічну складову [20,21,22,23].

Мета дослідження

Обґрунтувати та розробити систематизований комплекс нормативно-правового забезпечення структурно-функціональної моделі (СФМ) медичної допомоги (МД) дітям з БЛД та ДЗП БЛС.

Матеріали та методи досліджень

Реалізація дослідження базувалась на проведеному бібліосемантичному аналізі наукових джерел, власному вивченні соціально-медичних проблем надання МД з аналізом невирішених медико - організаційних питань та обґрунтуванням напрямків дослідження [19,20]. Зокрема, нами застосовано методи: системного підходу – для кількісного і якісного аналізу організації та оптимізації медико-соціального обґрунтування СФМ медичної допомоги хворим з БЛД [21,22]; бібліосемантичний – для вивчення та аналізу даних наукової літератури стосовно вітчизняного та закордонного досвіду надання МД хворим з БЛД [3,5]; епідеміологічний – для визначення рівнів, структури і динаміки захворюваності та поширеності ДЗП респіраторної системи у дитячому віці, виявлення чинників ризику [7,9,10]; статистичний – для збору, обробки та аналізу отриманої інформації. Перелічені матеріали та методи викладені у опублікованих статтях; поточна стаття присвячена характеристиці напрямків удосконалення засад державної політики у сфері охорони здоров'я, що виконані автором.

Результати дослідження та їх обговорення

Органічне, системне поєднання має забезпечуватися міжгалузевими взаємозв'язками, які не можуть розвиватися в межах традиційних технологій управління. Як зазначає О. Мартинюк [8], основні засади державної політики та стратегії, що передбачають необхідність упровадження нової управлінської технології на основі міжсекторального підходу, базуються на документах Оттавської Хартії [4,5], проголошеної ще на першій міжнародній конференції з поліпшення здоров'я (Канада, 1986 р.). Виходячи з базових положень про міжгалузевий механізм управління, що описаний вище, нами запропоновано підходи до розробки здоров'язберігаючої стратегії Дніпропетровської обласної ради.

Нині в Дніпропетровській обласній раді працюють 15 постійних комісій, базовою комісією для вирішення питань щодо профілактики та соціально-медичного моніторингу проблеми БЛД та ДЗП БЛС є постійна комісія обласної ради з питань охорони здоров'я, дитинства та материнства. Постійна профільна комісія тісно співпрацює зі спеціалістами відділу з питань гуманітарної та соціально-культурної сфери виконавчого апарату обласної ради, а також головного управління охорони здоров'я облдержадміністрації. За ініціативою комісії протягом 2013-2016 р., який є пріоритетним для розвитку медичної галузі на Дніпропетровщині, обласною радою було розглянуто і затверджено питання, які стосуються сфери охорони здоров'я (що становить 11,9% до загальної кількості розглянутих на цих засіданнях питань).

Проте, самі керівники найвищої ланки Міністерства охорони здоров'я України визнають, що реформи у сфері охорони здоров'я практично

неможливі внаслідок низького професійного рівня підготовки керівників і спеціалістів з управління [7]. Тому наступним кроком в здоров'язберігаючій стратегії Дніпропетровської обласної ради стало створення експертної комісії, яка інтегрувала б і координувала діяльність усіх постійних комісій шляхом створення здоров'язберігаючих програм стосовно дитячого населення регіону.

Поряд із вищезазначеним інноваційним підходом, актуальною в діяльності обласної ради є проблема активної профілактики (зміцнення здоров'я та його конструювання). Результатом такої роботи є формування в населення здоров'язберігаючої свідомості, інтегральним показником якої є культура здоров'я людини. Проте методичні аспекти такої роботи вимагають визначення основних критеріїв, які можуть свідчити про сформованість як у окремої особистості, так і у населення в цілому такого типу свідомості і культури.

Пріоритетним напрямком в здоров'язберігаючій стратегії обласної ради має бути формування адекватного статусу цінності здоров'я у масовій та елітарній свідомості населення області (в цілому і у окремих соціальних груп), причому цінності реальної, а не декларативної. Адже здоров'я досягається шляхом складних і постійно активних зусиль як самого індивіда, так і тих систем суспільства й держави, які беруть участь у процесі життєзабезпечення.

Але, перш за все, робота по формуванню санологічного мислення, культури здоров'я має розпочинатись із тих, від кого залежить управління організацією здоров'язбереження – службовців соціально-медичного блоку державного управління і місцевого самоврядування.

З метою підвищення резистентності населення захворюванням, зміцнення імунної системи спеціалісти вважають найбільш доцільним проведення просвітницької роботи, яка дозволяє формувати з раннього віку усвідомлену потребу особистості в здоровому способі життя і самозбережувальну поведінку. Хоча влада асоціюється в свідомості населення з примусовими методами проведення просвітницької роботи, провідним способом такої роботи має бути інформаційна кампанія – у тому числі й за підтримки різних недержавних організацій. Така просвітницька робота повинна спиратися на достатньо глибоке розуміння місця цінності здоров'я в загальній культурі цінностей соціальних груп і окремих індивідів.

Без корекції аксіологічної складової в масовій і елітарній свідомості, всі інші заходи щодо поліпшення стану здоров'я населення будуть половинчатими. Треба враховувати, що в ієрархії цінностей кожної людини існує постійний конфлікт цінностей благополучного життя і цінностей здоров'я (іноді говорять, що те, що нам подобається, завжди виявляється шкідливим). І задоволення кожної людини не в тому, щоб відмови-

тись від благ життя і цивілізації в тому числі, а в тому, щоб навчитись знаходити адекватний компроміс між ними і здоров'ям.

Ефективність запропонованої санологічної спрямованості діяльності постійних комісій обласної ради пропонується визначати за такими критеріями: дієвість – ступінь досягнення мети, що визначена органом місцевого самоврядування, тобто відношення фактичних результатів управління до запланованих; економічність –

відношення фактичних витрат ресурсів до тих, що були заплановані на досягнення визначених завдань; якість – ступінь відповідності системи управління тим вимогам та очікуванням, які стоять перед системою управління. Такий системний підхід до створення здоров'язберігаючого середовища передбачає два види управлінської діяльності – проектувальну і виконавську (табл.1).

Таблиця 1
Види управлінської діяльності в системному підході до створення здоров'язберігаючого середовища стосовно населення регіону та дочасно народжених зокрема

Управлінська діяльність зі створення здоров'язберігаючого середовища	Проектна діяльність	Проектування програм здоров'я: аналіз актуальної ситуації, розробка концепції проекту, планування проекту
		Створення регіональної експертної комісії зі здоров'язберігаючої діяльності: добір кадрів, координування діяльності, взаємодія з іншими установами і організаціями охорони здоров'я
	Виконавська діяльність	Аналіз способу життя і стану здоров'я населення: аналіз цінності здоров'я, здоров'язберігаючої організації життєдіяльності, медико-соціальний моніторинг стану здоров'я населення
		Формування мотивації на здоров'язбереження: просвітницька діяльність, система заохочень і покарань, творчі конкурси, диспути, змагання
		Профілактична діяльність: медичні та соціально-психологічні заходи, фізкультурно-спортивні заходи, оздоровчі системи, клуби, програми

При цьому необхідно зазначити, що показником соціальної ефективності управління на рівні органів місцевого самоврядування слугує динаміка якості життя населення адміністративної території, який залежить від значної кількості факторів, що формуються на всіх рівнях управління, включно на центральному, регіональному, місцевому та локальному, тобто на рівні навіть окремого підприємства, установи чи закладу. Але при цьому, на думку автора, найголовнішими показниками якості життя територіальної громади слід вважати такі: очікувана тривалість життя, якість життя, рівень освіти населення, реальний середньодушовий валовий внутрішній продукт.

Проектувальна управлінська діяльність здійснюється по двох напрямках: проектування здорового способу життя і організація діяльності експертних комісій зі здоров'язберігаючої діяльності, а виконавська діяльність – по трьох: у першому аналізуються спосіб життя і стан здоров'я населення, в другому формуються установи на здоровий спосіб життя і в третьому проводиться оздоровчо-профілактична діяльність. Запропонована модель здоров'язберігаючої стратегії обласної ради висуває принаймні дві нагальні проблеми: по-перше, створення експертних комісій, функції яких мають полягати у забезпеченні управлінських питань здоров'язбереження населення, міжсекторальній координації здоров'язберігаючої діяльності всіх галузей публічного управління, а по-друге, формування здоров'язберігаючої компетенції державних службовців всіх рівнів державного управління і місцевого самоврядування, що забезпечить формування санологічного, здоров'язберігаючого типу мислення та стійкої мотивації до вирішення питань збереження й покращання популяційного здоров'я (табл. 2).

Запропонована стратегія діяльності обласної ради з питань забезпечення здоров'я населення

вимагає відповідної кваліфікаційної підготовки державних службовців. Тому автором розроблено систему кваліфікаційного навчання державних службовців та посадових осіб органів місцевого самоврядування, яка структурно містить мотиваційно-ціннісний, когнітивно-процесуальний, аналітико-результативний компоненти.

Мотиваційно-ціннісний компонент забезпечує формування професійної спрямованості на здійснення службовцем діяльності зі здоров'язбереження, що передбачає: визнання людини та її здоров'я як найвищих цінностей, свідоме бажання сприяти популяризації здорового способу життя на індивідуальному та популяційному рівні; сформованість сукупності особистісно значущих якостей, необхідних для реалізації завдань регіональної політики у сфері ОЗ.

Саме маючи на меті реалізацію цих завдань, впродовж 2006-2016 р. реалізовані регіональні програми, спрямовані на первинну багатофакторну профілактику захворювань та патологічних станів, зокрема ДЗП БЛС, що і передбачено опрацьованою нами структурно-функціональною моделлю.

Так, згідно регіональної програми, розробленої за нашої участі: «Програма охорони навколишнього природного середовища області на 2005–2015 р. (рішення Обласної ради від 24.12.2004 №495-24/IV) основною метою якої є оздоровлення стану навколишнього середовища області, зменшення техногенного навантаження на навколишнє середовище, забезпечення екологічної безпеки населення, збереження та відновлення природних екосистем, підвищення рівня екологічної свідомості реалізовано також конкретну мету стосовно здоров'язбереження дитячого населення, що орієнтовано на зменшення дози γ -випромінювання (X_1), викидів у повітря забруднюючих речовин (X_2 , тон/км²), забруд-

нення території Cs^{137} (X_3), забруднення приземного прошарку атмосфери зі стаціонарних джерел (X_4), щільності накопичених токсичних відходів промислового виробництва I-III класу небезпеки (X_5).

Вдосконалення регіональної системи моніторингу довкілля області: поліпшення оперативності та достовірності інформаційного забезпечення управління, місцевого самоврядування та громадськості задля зменшення впливу регіонально-екологічних особливостей на стан здоров'я дітей - «Програма моніторингу довкілля» (Рішення Обласної ради від 04.12.2007 №294-13/V); поліпшення соціально - економічних умов життєдіяльності населення - «Обласна комплексна програма поводження з відходами на 2006–2015 р.» (Рішення Обласної ради від 16.11.2005, №485-18/XXIII); створення соціальних та еконо-

мічних умов для належного функціонування й розвитку сім'ї як основи суспільства, утвердження духовно і фізично здорової, соціально благополучної сім'ї, забезпечення виконання сім'єю її основних функцій, а також утвердження рівних прав та можливостей жінок і чоловіків, прав людини - «Програма розвитку сімейної та гендерної політики» (рішення обласної ради від 03.02.2012 №241-11/V), а задля забезпечення відпочинку та оздоровлення дітей, створення належних умов для освітньої, культурно-виховної, фізкультурно-оздоровчої та спортивної роботи, якісного медичного обслуговування і харчування, а також стимулювання діяльності дитячих закладів оздоровлення - «Регіональна програма оздоровлення та відпочинку дітей у 2014 – 2021 р.» (Рішення Обласної ради від 27.12.2013 №507-23/VI).

Таблиця 2

Регіональні соціально-медичні програми, в яких реалізовано здоров'язберігаючий підхід до популяційної профілактики диспластико залежних розладів бронхолегеневої системи у дитячому віці, включаючи бронхолегеневу дисплазію

№	Назва регіональної програми	роки	Загальні цілі, що досягаються в регіоні	Конкретна мета, що досягається у СФМ
1	Програма охорони навколишнього природного середовища області на 2005–2015 р. (від 24.12.2004 №495-24/IV) [16]	2005-2015	Оздоровлення стану навколишнього середовища області, зменшення техногенного навантаження на навколишнє середовище, забезпечення екологічної безпеки населення, збереження та відновлення природних екосистем, підвищення рівня екологічної свідомості суспільства	зменшення рівня γ -випромінювання (X_1), викидів у повітря забруднюючих речовин (X_2), забруднення території Cs^{137} (X_3), забруднення приземного прошарку атмосфери зі стаціонарних джерел (X_4), щільності накопичених токсичних відходів виробництва I-III класу небезпеки (X_5)
2	Програма моніторингу довкілля області (від 04.12.2007 №294-13/V) [15]	2007-2015	Вдосконалення регіональної системи моніторингу довкілля: виявлення критичних чинників антропогенного впливу на довкілля та стан здоров'я населення, розширення знань про екологічний стан, поліпшення оперативності та достовірності інформаційного забезпечення	
3	Обласна комплексна програма поводження з відходами на 2006–2015 р. (від 16.11.2001 №485-18/XXIII) [11]	2006-2015	Запобігання і зменшення негативного впливу відходів на навколишнє середовище та здоров'я людини, вдосконалення системи поводження і використання відходів, поліпшення соціально - економічних умов життєдіяльності населення	зменшення дози γ -випромінювання (X_1), викидів у повітря забруднюючих речовин (X_2), забруднення території Cs^{137} (X_3), забруднення приземного прошарку атмосфери зі стаціонарних джерел (X_4), щільності накопичених токсичних відходів промислового виробництва I-III класу небезпеки (X_5)
4	Програма розвитку сімейної та гендерної політики (від 03.02.2012 №241-11/V) [17]	2012-2021	Створення соціальних та економічних умов для належного функціонування й розвитку сім'ї як основи суспільства, утвердження духовно і фізично здорової, соціально благополучної сім'ї, забезпечення виконання сім'єю її основних функцій, а також утвердження рівних прав та можливостей жінок і чоловіків, прав людини	
5	Регіональна програма оздоровлення та відпочинку дітей у 2014 – 2021 р. (від 27.12.2013 №507-23/VI) [18]	2014-2021	Забезпечення відпочинку та оздоровлення дітей, створення належних умов для освітньої, виховної, оздоровчої роботи, якісної МД і харчування, а також стимулювання діяльності дитячих закладів оздоровлення	
6	Обласна програма "Здоров'я населення Дніпропетровщини на 2015 – 2019 роки" (від 05.12.2014 №586-28/VI) [11]	2015-2019	Поліпшення демографічної ситуації, збереження і зміцнення здоров'я населення шляхом підвищення якості та ефективності надання медичної допомоги з пріоритетом профілактики та лікування значущих у соціально-економічному та медико-демографічному плані хвороб	зменшення рівня γ -випромінювання (X_1), викидів у повітря забруднюючих речовин (X_2), забруднення території Cs^{137} (X_3), забруднення приземного прошарку атмосфери зі стаціонарних джерел (X_4), щільності накопичених токсичних відходів промислового виробництва I-III класу небезпеки (X_5)
7	Комплексна програма соціального захисту населення області на 2015 – 2019 роки (від 05.12.2014 №588-28/VI) [6]	2015-2019	Зростання кількості та якості соціальних послуг, ефективності регіональної політики щодо якості життя вразливих груп населення, забезпечення державних гарантій та впровадження нових механізмів посилення адресності надання послуг, підтримки, соціального захисту осіб з обмеженими фізичними можливостями	
8	Обласна комплексна програма екологічної безпеки (від 21.10.2015 №680-34/VI) [10]	2016-2025	Зменшення антропогенного навантаження за рахунок упровадження інноваційних технологій, зменшення викидів парникових газів та підвищення рівня екологічної культури	

Ці обґрунтовані та запропоновані нами рішення, звичайно, стосуються насамперед дитячого населення, однак низкою регіональних програм передбачається поліпшення демографічної

ситуації, збереження і зміцнення здоров'я населення шляхом підвищення якості та ефективності надання медичної допомоги з пріоритетом профілактики та лікування значущих у соціально-економічному та медико-демографічному

плані хвороб (Обласна програма «Здоров'я населення Дніпропетровщини на 2015 – 2019 р.» (Рішення Обласної ради від 05.12.2014 №586-28/VI), соціальний захист, насамперед посилення адресності надання послуг, підтримки, соціального захисту осіб з обмеженими фізичними можливостями – («Комплексна програма соціального захисту населення області на 2015 – 2019 р.» (рішення обласної ради від 05.12.2014 №588-28/VI), а також регіональної програми «Обласна комплексна програма екологічної безпеки» (рішення обласної ради від 21.10.2015 №680-34/VI), якою забезпечується зменшення антропогенного навантаження за рахунок упровадження інноваційних технологій виробництва, інформаційне забезпечення регіонально-популяційного моніторингу, як складової СФМ надання медичної допомоги дочасно народженим.

Висновки

Розглянуто систематизований комплекс регіональних соціально-медичних програм, в яких за ініціативою автора реалізовано здоров'язберігаючий підхід до популяційної профілактики ДЗП БЛС у дитячому віці, включаючи бронхолегеневу дисплазію. Напрямки, що досягаються цими програмами у СФМ МД пов'язані з оздоровленням стану навколишнього середовища, зменшення техногенного навантаження на навколишнє середовище, забезпечення екологічної безпеки населення, а також створення соціальних та економічних умов для належного функціонування й розвитку сім'ї; забезпечення відпочинку та оздоровлення дітей, створення належних умов для освітньої, виховної, оздоровчої роботи; зростання кількості та якості соціальних послуг, ефективності регіональної політики щодо якості життя вразливих груп населення, забезпечення державних гарантій та впровадження нових механізмів посилення адресності надання послуг, підтримки, соціального захисту осіб з обмеженими фізичними можливостями.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з наповненням компонентної структури структурно-функціональної моделі медичної допомоги дитячому населенню, зокрема дітям з бронхолегеневою дисплазією та диспластикозалежною патологією бронхолегеневої системи.

Література

1. Виноградов О. В. Державне управління багатоканальним фінансуванням закладів охорони здоров'я / О. В. Виноградов // Статистика України. – 2006. – № 2. – С. 65–67.
2. Голяченко О. М. Соціальна медицина, організація та економіка охорони здоров'я / О. М. Голяченко, А. М. Сердюк, О. О. Приходський. – К. : Джура, 1997. – 328 с.
3. Дейкун М. П. З досвіду логіко-математичного обґрунтування вибору варіанта моделі системи охорони здоров'я великого мі-

- ста / М. П. Дейкун // Лікарська справа. – 2000. – № 6. – С. 117–120.
4. Доклад о состоянии здравоохранения в мире // Первичная медико-санитарная помощь : сегодня актуальнее, чем когда-либо, 2008. – [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/whr/ru/>. – Загл. с экрана
5. Європейська хартія місцевого самоврядування. – Страсбург, 15 жовтня 1985 року. – (Хартію ратифіковано Законом від 15.07.97 № 452/97-ВР). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/>. Назва з екрану.
6. Комплексна програма соціального захисту населення області на 2015 – 2019 роки // Рішення Дніпропетровської обласної ради від 05.12.2014 №588-28/VI (<http://www.oblrada.dp.ua/official-records/decisions/50/1316>. – Назва з екрану).
7. Курило Т. М. Питання підготовки управлінців у галузі охорони здоров'я / Т. М. Курило // Актуальні проблеми державного управління : зб. наук. пр. – Х. : Вид-во ХарПІДУ НАДУ «Магістр», 2005. – № 3 (26). – С. 296–308.
8. Мартинюк О. Міжгалузева взаємодія з охорони суспільного здоров'я на рівні місцевого самоврядування / О. Мартинюк. – Режим доступу : <http://www.nbuv.gov.ua/>. – Назва з екрану.
9. Національна стратегія розвитку «Україна – 2015 // Український форум. – 2008. – Режим доступу : <http://www.uf.org.ua>. – Назва з екрану.
10. Обласна комплексна програма екологічної безпеки // Рішення Дніпропетровської обласної ради від 21.10.2015 №680-34/VI (Режим доступу : <http://www.oblrada.dp.ua/official-records/decisions/50/1316>. – Назва з екрану).
11. Обласна комплексна програма поводження з відходами на 2006–2015 р. Рішення Дніпропетровської обласної ради від 16.11.2001 №485-18/XXIII (<http://www.oblrada.dp.ua/official-records/decisions/50/1316>. – Назва з екрану).
12. Обласна програма «Здоров'я населення Дніпропетровщини на 2015 – 2019 роки» // Рішення Дніпропетровської обласної ради від 05.12.2014 №586-28/VI (<http://www.oblrada.dp.ua/official-records/decisions/50/1316>. – Назва з екрану).
13. Охорона здоров'я в регіонах: влада і громада / [О. Корвечкий, А. Літвак, О. Мусій та ін.] ; за заг. ред. М. Тищука // Дослідження політики стосовно охорони здоров'я в Україні : зб. матер. наук.-практ. конф., м. Одеса, 2007 р. – О. : Ка-До, 2007. – 115 с.
14. Практичні інструменти регіонального та місцевого розвитку : навч. посіб. / За заг. ред. В. А. Рача. – Луганськ : ТОВ «Віртуальна реальність», 2007. – 155 с.
15. Програма моніторингу довкілля Дніпропетровської області // Рішення Дніпропетровської обласної ради від 04.12.2007 №294-13/IV (<http://www.oblrada.dp.ua/official-records/decisions/50/1316>. – Назва з екрану).
16. Програма охорони навколишнього природного середовища Дніпропетровської області на 2005-2015 роки // Рішення Дніпропетровської обласної ради від 24.12.2004 №495-24/IV (Режим доступу: <http://www.oblrada.dp.ua/official-records/decisions/50/1316>. – Назва з екрану).
17. Програма розвитку сімейної та гендерної політики // Рішення Дніпропетровської обласної ради від 03.02.2012 №241-11/V (<http://www.oblrada.dp.ua/official-records/decisions/50/1316>. – Назва з екрану).
18. Регіональна програма оздоровлення та відпочинку дітей у 2014 – 2021 р. // Рішення Дніпропетровської обласної ради від 27.12.2013 №507-23/VI (<http://www.oblrada.dp.ua/official-records/decisions/50/1316>. – Назва з екрану).
19. Шипко А.Ф. Моніторинг здоров'язберігаючого середовища Дніпропетровщини / А. Ф. Шипко // Держ. упр. та місцеве самоврядування: зб. наук. пр. – Д. : ДРІДУ НАДУ. – 2009. – № 1 (1). – С. 274–282.
20. Shypko A.F. Population-based estimation of the prevalens of dysplastic dependent pathology of bronchopulmonary system among children and the risk of its development considering the complex of antenatal and genealogical factors / A.F. Shypko // Archive of clinical medicine. - 2016. - Vol. 22, № 1. - P. 36–42.
21. Shypko A.F. Antenatal and genealogical risk factors for bronchopulmonary dysplasia and dysplastic dependent pathology of bronchopulmonary system in children / A.F. Shypko // Archive of clinical medicine. - 2016. - Vol. 22, № 1. - P. 31–35.
22. Shypko A.F. Determination of the need and assessment algorithms of the scope of activity of regional centers for diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia / A.F. Shypko // Galician medical journal. - 2016. - Vol. 23, № 2. - P. 1–9.
23. Shypko A.F. Estimation of the risk developing dysplastic dependent pathology of bronchopulmonary system in children considering the complex of regional and environmental as well as social and medical factors / A.F. Shypko // Galician medical journal. - 2016. - Vol. 23, № 2. - P. 32–39.

Реферат

Прикладные социально-медицинские аспекты здоровьесохраняющего управления и региональные программы здоровьесбережения в структурно-функциональной модели медицинской помощи больным бронхолегочной дисплазией
Шипко А.Ф.

Ключевые слова: социальная медицина, дети, структурно-функциональная модель, бронхолегочная система.

Рассмотрен систематизированный комплекс региональных социально-медицинских программ, в которых реализован здоровьесохраняющий подход к популяционной профилактике диспластической патологии бронхолегочной системы в детском возрасте. Направления реализации этих программ в единой структурно-функциональной модели медицинской помощи связаны с оздоровлением состояния внешней среды, уменьшения на неё техногенной нагрузки, обеспечения экологической безопасности для населения, а также создания социальных и экономических условий для функционирования и развития семьи; обеспечение отдыха и оздоровления детей, создания для них условий для образовательной, воспитательной, оздоровительной работы; роста количества и качества медицинских и социальных услуг; проведения эффективной региональной политики относительно обеспечения надлежащего качества жизни и государственных гарантий поддержки, социальной защиты детей с ограниченными физическими возможностями.

Summary

APPLIED SOCIO MEDICAL ASPECTS OF HEALTH-PRESERVING MANAGEMENT AND REGIONAL HEALTH PROGRAMS IN THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MODEL OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA
Shipko A.F.

Key words: social medicine, children, structural and functional model, bronchopulmonary system.

This paper presents in-depth study of the systematized complex of regional social and medical programs that implement the health-preserving approach to nation-scale prevention of dysplastic-dependent pathology of the bronchopulmonary system in children. The directions towards the implementation of these programs in a single structural and functional model of medical care are related to improving the state of the external environment, reducing the technological burden on it, ensuring environmental safety for the population, and creating social and economic conditions for the functioning and development of the family. These measures also include ensuring the rest and health of children, creating friendly environment for their education, growth in the quantity and quality of medical and social services, conducting an effective regional policy on ensuring an adequate quality of life and state guarantees of social support and protection of children with disabilities.

УДК: 616.716.1-089-073.7

Шкорботун Я.В.

РЕНТГЕН-АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕДІАЛЬНОЇ СТІНКИ ТА АЛЬВЕОЛЯРНОЇ БУХТИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО СИНУСА У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ СУБАНТРАЛЬНОЇ АУГМЕНТАЦІЇ КІСТКИ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» державного управління справами, м. Київ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Сучасна ендоскопічна ринохірургія передбачає санацію патологічного процесу, створення умов для самоочищення синуса та малоінвазивність втручання. Одна з складових малоінвазивності – уникнення зайвого травмування мукоперіосту синуса в ділянках, які використовуються при дентальній імплантації та синусліфтингу. Вивчено співвідношення основних анатомічних утворень медіальної стінки та альвеолярної бухти верхньощелепного синуса у 91 пацієнтів, включаючи локалізацію остеопластичного матеріалу після синусліфтингу в 67 синусах. Запропоновано новий підхід до хірургії синусів із врахуванням того, що кожного пацієнта слід розглядати, як потенційного кандидата для дентальної імплантації. Визначено рекомендації щодо формування інфратурбінального співустья та ендоскопічної санації прелакримальної і альвеолярної бухти.

Ключові слова: гайморит, верхньощелепний синус, ендоскопічна ринохірургія, прелакримальна бухта, альвеолярна бухта, дентальна імплантація, синусліфтинг, субантральна аугментація, комп'ютерна томографія.

Дана робота є частиною комплексної науково-дослідної теми «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та щитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій», № держ. реєстрації 0114U002120.

Вступ

Підходи до ендоскопічної хірургічної санації патологічних процесів порожнини носа та навколоносових синусів передбачають видалення па-

тологічного осередку та відновлення оптимального природнього шляху дренажу та аерації. Вказані принципи були викладені Месельклінгером та Вігандом близько 50 років тому у концеп-

ції хірургічного лікування, що називається «функціональна ендоскопічна ринохірургія синусів» (ФЕРХС) [1].

На сьогоднішній день, незважаючи на розвиток медичних технологій, вищевказані підходи суттєво не змінилися. Основним напрямком вдосконалення методики ФЕРХС є малоінвазивність. Вона досягається запровадженням нових технологій – радіохвильові, лазерні, холодно-плазмові методи впливу на тканини та ін., розробкою нових інструментів, які дозволяють більш ощадливо видаляти тканини [2]. Також вдосконалюються варіанти доступу до навколосових синусів. Зокрема, однією із складних для ендоскопічного ендоназального доступу є прелакримальна кишеня та нижньо-медіальні відділи альвеолярної бухти верхньощелепного синуса. Для досягнення вищевказаних ділянок розроблені різні ендоназальні доступи (антростомія, інфратурбінальний, медіальна модифікована максилотомія та інші), переважна їх більшість передбачає маніпулювання на медіальній стінці верхньощелепного синуса [1,3,4]. Особливістю нижньо-медіальних відділів верхньощелепного синуса є те, що вказана ділянка - це «зона інтересів» не лише отоларингологів, а також і стоматологів. Досить часто виникають питання про причину розвитку запальних процесів у вказаній ділянці, частина із них є одонтогенними, частина – риногенними. Зважаючи на можливість як одонтогенної, так і риногенної природи патологічних процесів слизової оболонки в ділянці альвеолярної бухти та альвеолярного відростка верхньої щелепи в залежності від мети втручання виконуються як отоларингологами, так і хірургами-стоматологами.

Стоматологічні втручання можуть виконуватись із сануючою метою і для відновлення зубного ряду. Актуальність останніх операцій в наш час все більше зростає. Особливо слід відмітити дентальну імплантацію, яка зарекомендувала себе як ефективний та безпечний метод відновлення зубного ряду при адентії [5,6]. Імплантація передбачає можливість відшарування періосту в ділянці альвеолярної бухти верхньощелепного синуса, особливо якщо їй передуює аугментація кістки альвеолярного відростка – синусліфтинг [7,8].

Важливим фактором, що впливає на успішність виконання синусліфтингу є стан мукоперіосту в ділянці відшарування [9]. Так, періостит, рубці, кістки збільшують імовірність розривів мукоперіосту при його відшаруванні та введенні остеогенного матеріалу, а також погіршують його живильні властивості, а отже – здатність забезпечення остеоінтеграції [8,10,11]. Хірургічні втручання в ділянці альвеолярної бухти – один із факторів, що спричиняють формування рубців в зоні подальшої дентальної імплантації [12,13,14,15]. В процесі виконання гайморотомії відбувається травмування мукоперіосту як в місцях формування доступу до просвіту синуса,

так і при маніпулюванні під час санації патологічного процесу [14]. Знання анатомічних особливостей та співвідношення клінічно значимих структур верхньощелепного синуса та потенційної ділянки для виконання синусліфтингу дозволить визначити межі ділянки синуса, маніпулювання в зоні яких є небажаним, а також допомогти у виборі інструментарію

Мета дослідження

Підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів із захворюваннями верхньощелепного синуса шляхом визначення найбільш малоінвазивного доступу на основі аналізу просторового співвідношення структур верхньощелепного синуса та аугментованої кістки у пацієнтів після проведеного синусліфтингу за даними комп'ютерної томографії.

Методи і матеріали дослідження

Проведено аналіз комп'ютерних томограм 91 пацієнта, 43 - після субантральної аугментації кістки, та 48 – без втручання в ділянці синуса, які були консультовані в отоларингологічному відділенні державної наукової установи «науково-практичного центру профілактичної та клінічної медицини» державного управління справами. Застосовувалась конусно-променева томографія. У випадку після синусліфтингу, обстеження виконувалось перед виконанням дентальної імплантації (через 3-6 місяців після аугментації кістки). Виміри при морфометрії проводились за допомогою програмного забезпечення RadiAnt-DICOMViewer.

Віковий склад пацієнтів після аугментації кістки був від 19 до 69 років. Серед них: чоловіків - 50 (55,8%), жінок – 41 (44,2%). У 19 осіб синусліфтинг був однобічним, у 24 – двобічним. Таким чином аналізувались 67 випадків синусліфтингу. При вивченні анатомічних особливостей будови аналізувались 105 синусів – 96 у осіб, яким не виконувався синусліфтинг, та 19 – у пацієнтів із однобічним синусліфтингом і інтактним протилежним синусом.

З метою визначення оптимально місця та розміру інфратурбінального співустя враховувалось просторове співвідношення структур нижнього носового ходу та альвеолярної бухти верхньощелепного синуса із неointegrovanoyu кістковою тканиною.

Також визначалось взаємне розміщення ділянки субантральної аугментації кістки та клінічно значимих точок на комп'ютерній томографії, які є орієнтирами при плануванні ендоназального втручання:

Мінімальна відстань від лінії проекції горизонтального рівня дна порожнини носа на латеральну її стінку до найбільш медіального положення остеопластичного матеріалу - нижня межа інфратурбінального співустя.

Відстань від остеопластичного матеріалу до дна порожнини носа на рівні прикріплення пе-

реднього кісткового краю нижньої носової раковини.

Та ж відстань на рівні 10 мм дозаду від прикріплення нижньої носової раковини до верх-

ньощелепної кістки.

Та ж відстань на рівні 20 мм дозаду від прикріплення нижньої носової раковини до верхньощелепної кістки (рис. 1).



Рис. 1. Приклад вимірювання відстані між остеопластичними масами після синусліфтинга та медіальною ділянкою синуса на рівні дна носової порожнини (лівий синус) та визначення глибини медіальних відділів альвеолярної бухти (правий синус).

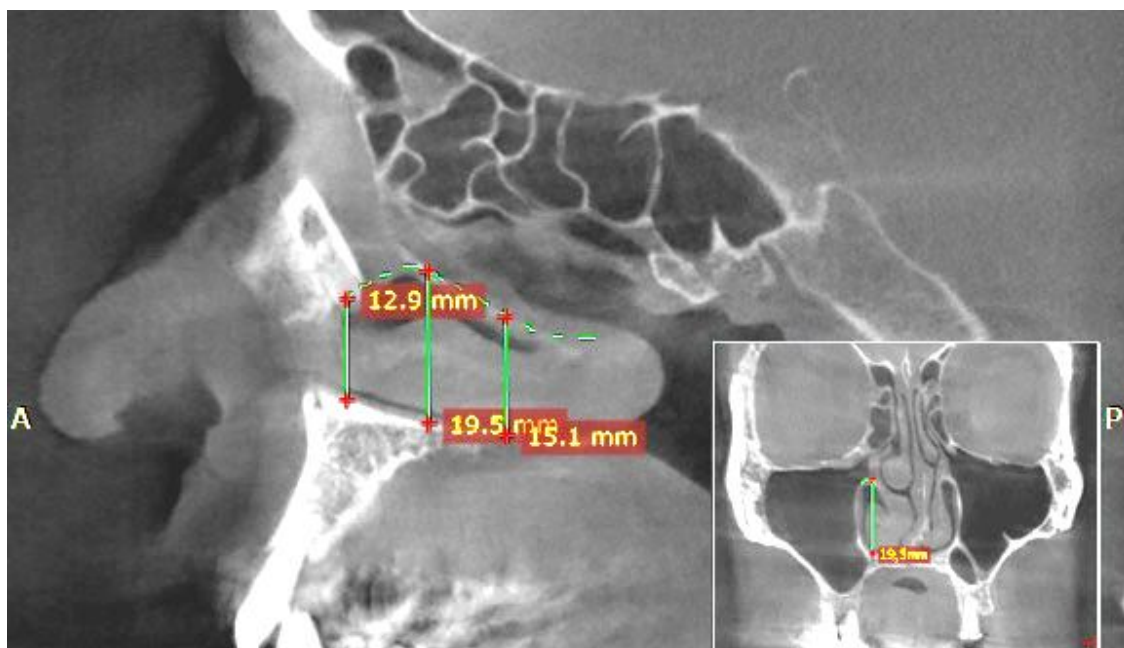


Рис. 2. Приклад вимірювання висоти нижнього носового ходу на різних рівнях від передньої межі прикріплення нижньої носової раковини (пунктирна лінія – лінія прикріплення нижньої носової раковини).

Також для визначення «хірургічного вікна» оцінювалась висота нижнього носового ходу на передній межі прикріплення нижньої носової раковини, а також 10 та 20 мм дозаду від вказаного рівня (рис. 2).

Встановлено за даними аналізу томограм частоту розміщення остеопластичного матеріалу на рівні різних зубів верхньої щелепи з метою визначення ділянок альвеолярної бухти, які найбільш імовірно будуть використаними в подальшому для синусліфтинга, і тому доцільно уника-

ти їх ушкодження.

Після уточнення розміщення мас для аугментації кістки дна верхньощелепного синуса визначалась ділянка потенційного відшарування періосту під час синусліфтингу із розрахунку відступу до 10мм від усередненої межі розташування остеопластичного матеріалу. Відповідно, рубці в межах планованої ділянки відшарування періосту небажані, тому що можуть призводити до розвитку розривів останнього під час аугментації кістки.

Для оптимізації санації «складнодоступних» ділянок – прелакримальної бухти та передньо-медіальних відділів верхньощелепного синуса вивчались особливості їх розміщення відносно рівня медіальної стінки верхньощелепного синуса та співвідношення із візуальними орієнтирами в порожнині носа (передній край прикріплення нижньої носової раковини, дно носової порожнини), оцінювалась відстань до передньо-нижніх відділів бухти від конхо-лакримального кута розширеного природного співустья (кут, утворе-

ний лінією прикріплення нижньої носової раковини та нососльозним каналом, – потенційна межа розширення природного співустья верхньощелепного синуса допереду).

Визначалась відстань між прелакримальною бухтою та конхо-лакримальним кутом (кут утворений задньою межею нососльозного каналу та верхньою межею прикріплення нижньої носової раковини) – нижньо-медіальна межа розширення природного співустья синуса під час втручання (рис. 3).

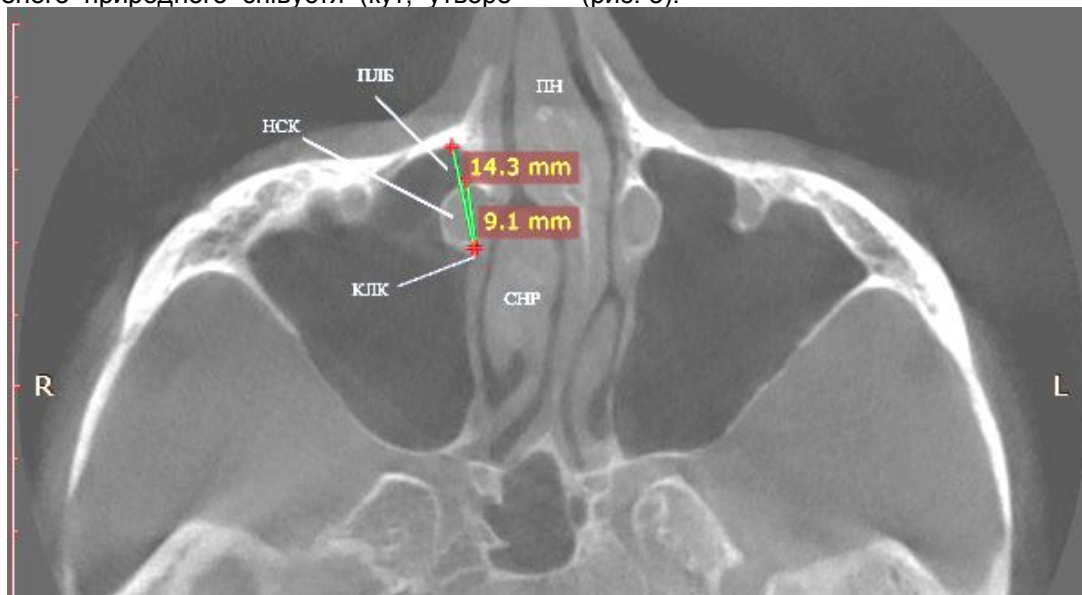


Рис. 3. Приклад вимірювання відстані від конхо-лакримального кута до найближчої та найбільш віддаленої ділянки прелакримальної бухти (ПЛБ – прелакримальна бухта, НСК – нососльозний канал, КЛК – конхо-лакримальний кут, СНР – середня носова раковина, ПН – перегородка носу).

Оцінювалась частота різних варіантів розміщення максимального медіального випинання прелакримальної бухти відносно горизонтального рівня медіальної стінки верхньощелепного синуса на рівні конхо-лакримального кута. Виміри виконувались на горизонтальному зрізі, що проходив через ділянку конхо-лакримального кута, оцінювались співвідношення та відстань найбільш медіальної ділянки прелакримальної бухти синуса до вертикальної лінії, що проходить по латеральному краю медіальної стінки синуса.

Крім того, вимірювалась відстань від конхо-лакримального кута до найбільш віддалених від нього точок прелакримальної бухти та нижніх відділів передньо-медіального кута верхньощелепного синуса.

Також оцінювалась частота різних варіантів розміщення медіальних відділів альвеолярної бухти відносно вертикального рівня медіальної стінки синуса на рівні конхо-лакримального кута, а також визначалась глибина «входження» альвеолярної бухти медіально в напрямку дна носової порожнини. Виміри виконувались на коронарному зрізі, що проходив через ділянку конхо-лакримального кута, оцінювались співвідношення та відстань найбільш медіальної ділянки альвеолярної бухти синуса до вертикальної лінії, що проходить по латеральному краю медіальної

стілки синуса (рис. 1).

Статистична обробка даних виконувалась із застосуванням елементів описової статистики за пакету аналізу даних ExcelMSOffice.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті досліджень встановлено, що середня відстань від медіального краю остеопластичних мас, що використовувались при синусліфтингу до дна порожнини носа складає $4,6 \pm 2,9$ мм, при цьому у 3 випадках (4,9%) розміщення мас було на рівні дна носової порожнини, а у двох (3,3%) - вище дна порожнини носа на 4,2 і 8,0 мм відповідно, що збігається із даними інших досліджень [16].

Наявність остеопластичних мас на рівні переднього краю прикріплення нижньої носової раковини відмічалась у 26 (38,8%) випадках, на 10 мм дозад – 62 (92,5%), та 20 мм дозад – 39 (58,2%). Відповідно, відстань від медіального краю остеопластичних мас до дна носової порожнини на кожному із цих рівнів складала $4,95 \pm 3,0$, $4,7 \pm 2,8$ та $7,07 \pm 3,1$ мм відповідно.

Висота нижнього носового ходу на кожному із вказаних рівнів складає $12,2 \pm 2,9$, $21,4 \pm 3,0$, $16,4 \pm 2,8$ мм.

Щодо частоти розміщення остеопластичного матеріалу на рівні різних зубів верхньої щелепи,

встановлено, що у переважачої більшості пацієнтів синусліфтинг виконувався на рівні другого премоляра та першого моляра (5-го та 6-го зубів) верхньої щелепи (рис. 4), аугментація кістки дозадуг та допереду від вказаного рівня зустрічались рідше, над першими премоляром у 34,2% випадків, та над другим моляром (7 зу-

бом) - 42,1%, вказані дані. Така частота розміщення матеріалу збігається із іншими дослідженнями [16] і пояснюється тим, що товщина кістки альвеолярного відростка на рівні першого премоляру та допереду від нього є природньо достатньою для виконання імплантації і не потребує аугментації.

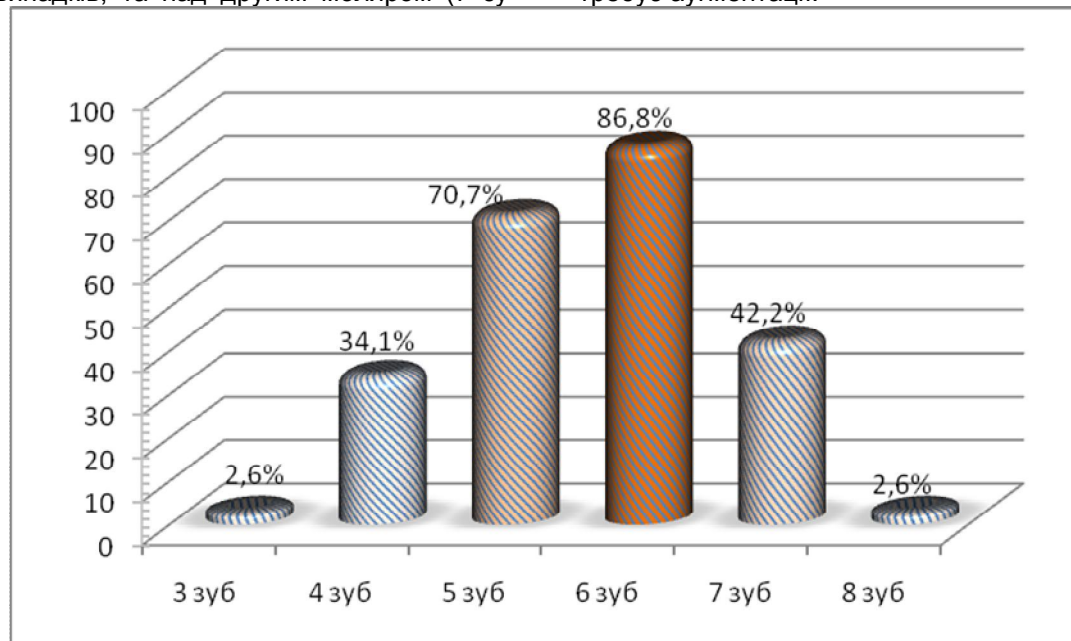


Рис. 4. Частота розміщення неоостеопластичних мас після синусліфтингу на рівні зубів, що прилягають до верхньощелепного синуса

Примітка: В стовпчиках відображено частоту виявлення остеопластичних мас після синусліфтингу на рівні зубів, що прилягають до просвіту верхньощелепного синуса (інтенсивність кольору стовпчика зростає із збільшенням частоти) N=62

Важливо відмітити, що межі ділянки розташування остеогенного матеріалу після синусліфтингу дещо менший ніж ділянка відшарування періосту при виконанні вказаного втручання. Як вже вказувалось вище, ми умовно прийняли, що ділянка відшарування періосту на 5 мм більша ніж кінцеве розміщення неоостеогенного матеріалу. Відповідно, можна визначити межі зони бажаної інтактності періосту при виконанні гайморотомії. Вказана ділянка розміщена на рівні альвеолярної бухти верхньощелепного синуса і межею її є горизонтальна лінія, яка проходить на медіальній стінці синуса на 0,5 см вище проекції на неї дна порожнини носа в ділянці нижнього носового ходу.

Остеогенний матеріал розмішений на рівні прикріплення переднього краю нижньої носової раковини лише у 38,9% випадків, найчастіше - на 10 мм дозадуг від вказаного рівня (близько 89,1% випадків), що приблизно відповідає розміщенню першого моляра, рідше (57,8%) - на 20 мм дозадуг.

Аналізуючи оптимальні межі «хірургічного вікна» на рівні нижнього носового ходу для формування інфратурбінального доступу та додаткового дренажного отвору при гайморотомії за Колдуел-Люком слід зауважити що нижня допустима межа втручання, яка дозволяє забезпечити

достатню ощадливість що до періосту альвеолярної бухти верхньощелепного синуса розміщується на 5 мм вище дна носової порожнини на рівні прикріплення нижньої носової раковини, - 5 мм на рівні 10 мм дозадуг від її прикріплення та 2,5 мм - на 20 мм. Зважаючи на висоту нижнього носового ходу на кожному із вказаних рівнів слід відмітити, що для втручання в ділянці нижнього носового ходу можливість формування достатньо широкого доступу існує на рівні 10 мм від прикріплення переднього краю нижньої носової раковини (можлива висота до 15 мм), при необхідності розширення допереду до рівня прикріплення нижньої носової раковини з метою ревізії прелакримальної бухти для збереження інтактності мукоперіосту альвеолярної ділянки доцільною є мобілізація переднього кінця носової раковини.

Достатній огляд прелакримальної бухти забезпечується при формуванні доступу на рівні прикріплення нижньої носової раковини, при цьому відстань від місця доступу до передньої межі верхньощелепного синуса складає близько $5,7 \pm 2,7$ мм і при необхідності є досяжною для традиційних інструментів та візуалізована за допомогою кутового ендоскопу 30°.

Відстань від верхівки інфратурбінально-нососльозного кута до задніх відділів прелакри-

мальної бухти на рівні прикріплення нижньої носової раковини складає $9,1 \pm 2,3$ мм, а до найбільш віддаленої ділянки бухти – $13,13 \pm 3,5$ мм.

Із особливостей будови прелакримальної бухти нами відмічено, що вона формується переважно за рахунок випинання в просвіт синуса нососльозного каналу. В більшості випадків медіальна межа прелакримальної бухти розміщувалась на одному рівні із латеральною стінкою носової порожнини в ділянці прикріплення нижньої носової раковини 54,8%, в 4,7% випадків – медіальніше (максимальне значення до 4,7 мм), у 40,5% синусів – назовні від вказаного рівня.

Глибина прелакримальної бухти в середньому становила $6,3 \pm 2,7$ мм. Максимальна виявлена глибина прелакримальної бухти була 9,7 мм, мінімальна – 3,5 мм., при середньому зміщенні досередини відносно рівня кріплення нижньої носової раковини – $5,2 \pm 3,1$ мм.

Відстань від конхолакримального кута до дна верхньощелепного синуса на рівні співустья в середньому складає $29,1 \pm 4,3$ мм, при цьому максимальна виявлена глибина синусу була 40,4 мм.

Аналізуючи анатомічні особливості розташування прелакримальної бухти, слід відмітити складності її візуального контролю при антростомії через середній носовий хід. Для виконання ревізії вмісту бухти слід використовувати медичний інструментарій – щуп, що має форму, яка б дозволила при введенні через розширений ОМК огинати нососльозний канал. У випадку необхідності візуалізації вказаної ділянки все ж перевагу слід надати інтраназальному прелакримальному доступу чи комбінованому із використанням трансвесибулярного чи інфратурбінального введення кутового ендоскопа та маніпуляціями через антростому.

Ендоназальний прелакримальний доступ слід виконувати на рівні прикріплення передньої нижньої носової раковини, при цьому зважати на можливість розширення допереду від вказаного орієнтиру до $5,7 \pm 2,7$ мм. В більшості випадків прелакримальна бухта не випинає в просвіт порожнини носа, а розміщена на рівні медіальної стінки верхньощелепного синуса у ділянці прикріплення нижньої носової раковини чи зміщена латеральніше, в середньому на $5,2 \pm 3,1$ мм.

Іще однією складною для санації ділянкою верхньощелепного синуса є медіальна частина прелакримальної бухти, адже вона може поширюватись у напрямку дна носової порожнини глибоко медіальніше, а тому бути прихованою для візуалізації через антростому в середньому носовому ході.

Частота виявлених варіантів розміщення вказаної ділянки відносно медіальної стінки синуса наступна: в переважаючій більшості випадків відмічається, що медіальні відділи альвеолярної бухти розміщені медіальніше вертикального рівня медіальної стінки синуса (97,7% вимірів), розміщення альвеолярної бухти на рівні медіа-

льної стінки (відхилення до 1,0 мм) було нехарактерним і спостерігалось лише у 2,3% випадків.

Середнє відхилення альвеолярної бухти досередини відносно рівня медіальної стінки верхньощелепного синуса було $4,3 \pm 2,4$ мм, максимальне виявлене – 10,3 мм. При цьому, середня відстань до вказаної ділянки альвеолярної бухти від конхо-лакримального кута була $28,9 \pm 4,1$ мм.

Виявлені особливості будови синуса підтверджують неможливість візуального контролю за санацією патологічного процесу під час хірургічного втручання при виконанні доступу через антростому в середньому носовому ході.

Висновки

Зважаючи на значне поширення дентальних імплантаційних технологій доцільно кожного пацієнта, якому виконується хірургічне втручання на верхньощелепному синусі розглядати як потенційного кандидата для дентальної імплантації, а тому обирати малоінвазивну техніку втручання, яка б не погіршувала умови для синусліфтингу в подальшому.

Для забезпечення малоінвазивності втручання на верхньощелепному синусі із збереженням мукоперіосту в ділянці імовірної аугментації кістки синуса слід дотримуватись наступних меж формування інфратурбінального співустья: на рівні прикріплення нижньої носової раковини, при потребі розширення його дозад, слід дотримуватись рівня 5 мм вище дна порожнини носу.

При наявності патологічного процесу в складних для візуалізації через антростому в середньому носовому ході просторів (прелакримальна бухта та передньо-медіальні відділи альвеолярної бухти) в залежності від виду патології слід використовувати альтернативні доступи через передню стінку синуса, прелакримальний чи інфратурбінальний, або ж інструменти, форма яких дозволяє огинати випинання нососльозного каналу чи медіальної стінки синуса.

Перспективи подальших досліджень

В подальших дослідженнях планується вдосконалення методики хірургічного втручання та розробити новий інструментарій для збільшення ефективності та малоінвазивності санації верхньощелепного синуса.

Література

1. Wormald P.J. Endoscopic Sinus Surgery: Anatomy, Three-Dimensional Reconstruction, and Surgical Technique. 3-rd edition / P.J. Wormald. - New York : Thieme Medical Publisher, 2013. - 304 p.
2. Uluyol S. Radiofrequency Thermal Ablation versus Bipolar Electrocautery for the Treatment of Inferior Turbinate Hypertrophy: Comparison of Efficacy and Postoperative Morbidity / S. Uluyol, N.E. Karakaya, M.H. Gur [et al.] // Int. Arch. Otorhinolaryngol. - 2016. - Vol. 20 (1). - P. 2-5.
3. Simmen D. Manual of Endoscopic Sinus Surgery: And Its Extended Applications / D. Simmen, N. S. Jones. - New York : Thieme, 2011. - 300 p.
4. Ghosh A. Modification of endoscopic medial maxillectomy: a novel approach for inverted papilloma of the maxillary sinus / A. Ghosh, S. Pal, A. Srivastava, S. Saha // J. Laryngol. Otol. - 2015. - Vol. 129 (2). - P. 159-163.

5. Макеев Г. Г. Потребность населения в съемном протезировании на частном примере / Г. Г. Макеев, Г. А. Макеев, А. А. Вильчик // Университетская клиника. - 2014. - Т. 10, № 1. - С. 89-90.
6. Бегларян В.В. Клініко-експериментальне обґрунтування використання дентальних імплантів із наскрізною пористістю : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Стоматологія» / Виген Врежикович Бегларян; ГОУ ВПО «Самарський державний медичний університет» Минздравсоцразвития России. - Самара, 2011. - 25 с.
7. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология : Основы теории и практики. 3-е изд. / В.Л. Параскевич. - М. : МИА, 2011. - 400 с.
8. Wen S.-C. The influence of sinus membrane thickness upon membrane perforation during transcrestal sinus lift procedure [Електронний ресурс] / S.-C. Wen, Y.-H. Lin, Y.-C. Yang, H.-L. Wang // Clin. Oral Implants Res. - Режим доступу <http://dx.doi.org/10.1111/clr.12429>.
9. Boyne P. J. Advances in preprosthetic surgery and implantation / P.J. Boyne // Current opinion in dentistry. - 1991. - № 1 (3). - P. 277-281.
10. Toscano Nicholas J. The Effect of Piezoelectric Use on Open Sinus Lift Perforation: A Retrospective Evaluation of 56 Consecutively Treated Cases From Private Practices / Nicholas J. Toscano, Dan Holtzclaw, Paul S. Rosen // Journal of Periodontology January. - 2010. - Vol. 81, № 1. - P. 167-171.
11. Schwarz Linda. Risk Factors of Membrane Perforation and Postoperative Complications in Sinus Floor Elevation Surgery / Linda Schwarz, Vanessa Schiebel, Markus Hof [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. - 2015. - Vol. 73. - P. 1275-1282.
12. Nolan P.J. Correlation between Schneiderian membrane perforation and sinus lift graft outcome: A retrospective evaluation of 359 augmented sinus / P.J. Nolan, K. Freeman, R.A. Kraut // J. Oral Maxillofac. Surg. - 2014. - Vol. 72. - P. 47.
13. Chiapasco M. The treatment of sinusitis following maxillary sinus grafting with the association of functional endoscopic sinus surgery (FESS) and an intra-oral approach / M. Chiapasco, G. Felisati, M. Zaniboni [et al.] // Clin. Oral Impl. Res. - 2012. - P. 1-7.
14. Маланчук В.О. Можливості та переваги ендоскопічного методу в лікуванні запальних захворювань верхньощелепної пазухи / В.О. Маланчук, І.В. Федірко, В.І. Шербул, Р.І. Федірко // Ринологія. - 2011. - № 1. - С. 3-7.
15. Pommer B. Effect of maxillary sinus floor augmentation on sinus membrane thickness in computed tomography / B. Pommer, G. Dvorak, P. Jesch [et al.] // J. Periodontol. - 2012. - Vol. 83. - P. 551.
16. Шкорботун Я.В. Планування доступу до верхньощелепного синусу на основі аналізу даних комп'ютерної томографії пацієнтів після субантральної аугментації кістки / Я.В. Шкорботун // Ринологія. - 2016. - № 2. - С. 19-24.

Резюме

РЕНТГЕН-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕДИАЛЬНОЙ СТЕНКИ И АЛЬВЕОЛЯРНОЙ БУХТЫ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СУБАНТРАЛЬНОЙ АУГМЕНТАЦИИ КОСТИ

Шкорботун Я.В.

Ключевые слова: гайморотомия, верхнечелюстной синус, эндоскопическая ринохирургия, прелакримальная бухта, альвеолярная бухта, дентальная имплантация, синуслифтинг, субантральная аугментация, компьютерная томография.

Современная эндоскопическая ринохирургия подразумевает санацию патологического процесса, создание условий для самоочищения синуса и малоинвазивность вмешательства. Одна из составляющих малоинвазивности – избежание лишней травматизации мукопериоста синуса в тех областях, которые используются при дентальной имплантации и синуслифтинге. Изучено соотношение основных анатомических образований медиальной стенки и альвеолярной бухты верхнечелюстного синуса у 91 пациента, включая локализацию остеопластического материала после синуслифтинга в 67 синусах. Предложен новый подход в хирургии синусов с учетом того, что каждого пациента следует рассматривать как потенциального кандидата для дентальной имплантации. Сформулированы рекомендации для формирования инфратурбинального соустья и эндоскопической санации прелакримальной и альвеолярной бухт.

Summary

X-RAY-ANATOMICAL FEATURES MEDIAL WALL AND ALVEOLAR RECESS OF MAXILLARY SINUS IN PATIENTS UNDERGOING SUBANTRAL BONE AUGMENTATION

Shkorbotun Y.

Key words: maxillotomy, maxillary sinus, prelacrima recess, alveolar recess, dental implantation, sinuslifting, subantral bone augmentation, computed tomography.

The modern endoscopic rhinosurgery provides sanitation and creating conditions for self-cleaning of sinus and mininvasive intervention. One of mininvasive intervention components is avoiding unnecessary injuries of sinus mucoperiosteum in those regions, which could be used for dental implantation and sinus lifting. The ratio of major anatomical structures of medial wall and alveolar recess in 91 patients, including localization of osteoplastic material after sinuslifting in 67 sinuses were investigating. New approach in sinus surgery was proposed inconsidering that each patient should be seen as potential candidate for dental implantation. Recommendations for infratubinal access forming and endoscopic sanitation of prelacrima and alveolar recesses were formulate.

УДК: 57.088.55:577.124: (616.248:616.516.5)-0.56.3-052.2

Шмуліч О.В.

ОСНОВНІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ОБМІНУ ВУГЛЕВОДІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНУ ПАТОЛОГІЮ

Харківський національний медичний університет

За допомогою біохімічних методів дослідження вивчено основні показники обміну вуглеводів у дітей, хворих на алергійні захворювання. У різні періоди atopічної форми бронхіальної астми, atopічного дерматиту, кропив'янки та набряку Квінке спостерігається порушення обміну вуглеводів, що відображується в змінах вмісту в крові піровіноградної кислоти та молочної кислоти, а також співвідношення вмісту лактат/піруват. Проведені дослідження дали змогу інтегрально оцінити можливі порушення обміну вуглеводів та охарактеризувати особливості енергетичного забезпечення організму дитини у різні періоди алергійних захворювань.

Ключові слова: піруват, лактат, бронхіальна астма, atopічний дерматит, кропив'янка, набряк Квінке, діти.

В останні роки алергійні захворювання (АЗ) у структурі дитячої патології займають провідне місце, що становить соціальну, економічну та медичну проблему [1]. Неприятливий екологічний стан в Україні, незбалансоване харчування, аліментарний дефіцит незамінних факторів (амінокислот, поліненасичених жирних кислот, біогенних елементів), додавання до харчових продуктів барвників, стабілізаторів, ароматизаторів призводить до порушень основних видів обміну речовин, що послаблює певні ланки імунних реакцій та порушує нормальну імунну відповідь [2,3,4].

Серед АЗ найбільш поширеними є atopічний дерматит (АД), atopічна форма бронхіальної астми (БА), кропив'янка, набряк Квінке. Доведено єдність патогенетичних механізмів розвитку, що дало змогу об'єднати ці захворювання назвою «atopічні захворювання» [1,2,3,4,5,6]. Останніми роками спостерігається тенденція зростання відсотку АЗ у структурі дитячої патології. Такі АЗ, як atopічна форма БА, АД, кропив'янка, набряк Квінке посідають одне з перших місць серед усіх неінфекційних захворювань дитячого віку [1,2,5,6].

Але, незважаючи на успіхи у вивченні етіології, патогенезу та прогресування АЗ у дітей, дуже мало уваги приділяється дослідженню біохімічних показників основних видів обміну речовин, зокрема обміну вуглеводів у даної категорії пацієнтів, що суттєво знижує ефективність діагностики, терапевтичних заходів та підвищує частоту побічних ефектів при використанні лікарських засобів [1,2,3,4,5,6].

Таким чином, актуальною є розробка комплексного інформативного підходу щодо удосконалення діагностики, терапії та прогнозу перебігу АЗ.

Мета дослідження

Визначити вміст глюкози, пірувату, лактату у сироватці крові дітей, хворих на алергійні захворювання у період загострення та ремісії, розрахувати співвідношення вмісту лактат/піруват.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 183 дитини з atopічною патологією та 20 практично здорових дітей, вік яких коливався у межах від 3 до 18 років на базі імунологічного відділення ОДКЛ №1 м. Харкова. Дизайн дослідження передбачав залучення до дослідження дітей з atopічною формою БА середньоважкого персистуючого перебігу, контролюваною та частково контролюваною (122 дитини, перша група спостереження). Діагноз atopічної БА встановлювався згідно Наказів МОЗ України №767 від 27.12.2005 та № 868 від 08 жовтня 2013 року. Залучено також 36 дітей, хворих на АД (друга група). Діагноз формувався згідно Наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. Тяжкість загострення визначалася за значенням індексу SCORAD, яка у всіх дітей мала варіацію від 35 до 60, що відповідала критерію середньої важкості. До дослідження також залучено дані 25 дітей, хворих на кропив'янку (Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р.). Ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) вважають одним із варіантів кропив'янки, в основі якого лежать такі ж самі патофізіологічні механізми, як і у разі кропив'янки, але патологічний процес поширюється глибше на дерму або підшкірну основу (Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р.). У дослідженні були використані зразки крові, отримані у дітей з верифікованими atopічними захворюваннями в період ремісії та період загострення. Батьки всіх дітей, включених у дослідження, були інформовані щодо мети та завдань обстежень і дали письмову інформовану згоду. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації з прав людини (1964 р.) з доповненнями Конвенції Ради Європи «Про права людини у біомедицині» (1996 р.) та 53-ю Генеральною асамблеєю ВМА, Вашингтон (2002), законів України (вимог і норм ICH GCP (2008 р.), керівництва GLP (2002 р.)).

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом з використанням наборів реактивів фірми Lachema (Чехія) [7]. Концентрацію молочної кислоти в сироватці

крові визначали за Баркером і Саммерсоном [7]. Метод ґрунтується на здатності молочної кислоти при нагріванні з концентрованою сульфатною кислотою перетворюватися на оцтовий альдегід, який з п-гідроксидифенілом утворює забарвлену (фіолетову) сполуку. Вміст визначали колориметрично на ФЕК при зеленому світлофільтрі у кюветі із товщиною шару 10 мм проти води. Вміст пірвіноградної кислоти в крові (ПВК) визначали ензимним методом. Піруват за умов впливу лактатдегідрогенази відновлюється у лактат. При цьому окислюється НАДН(Н⁺), що сприяє зміні оптичної щільності суміші в ультрафіолетовій області. По зміні оптичної щільності реакційної суміші при довжині хвилі 340 нм свідчили про зменшення НАДН(Н⁺) та про концентрацію пірувату [8].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою комп'ютерного пакета для обробки й аналізу статистичної інформації

Statistica 6.0. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками - середнім значенням досліджуваного показника (M) та середньоквадратичною похибкою (m). Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Стьюдента. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У дітей, хворих на АЗ, досліджували у сироватці крові вміст глюкози, пірувату та лактату. Це дало змогу інтегрально оцінити можливі порушення обміну вуглеводів та охарактеризувати особливості енергетичного забезпечення організму дитини у різні періоди захворювання. Вміст метаболітів обміну вуглеводів у сироватці крові здорових дітей та хворих на АЗ представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Вміст показників обміну вуглеводів у сироватці крові здорових дітей та дітей з atopічною патологією (M±m)

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Глюкоза, ммоль/л	Піруват, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	4,85±0,51	0,087±0,012	1,44±0,05
	ремісії	5,10±0,43	0,071±0,003*	1,80±0,08*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	5,42±0,51	0,079±0,006	1,76±0,10*
	ремісії	4,95±0,21	0,069±0,003*	1,50±0,07
Кропив'янка, n=25	загострення	4,49±0,49	0,061±0,006*	1,71±0,23
	ремісії	4,64±0,36	0,071±0,004*	1,42±0,15
Контрольна група, n=20		4,83±0,40	0,082±0,005	1,47±0,12

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно контролю

Характеризуючи такий показник, як вміст глюкози у сироватці крові, треба зазначити, що достовірних відмін цього інтегрального показника обміну вуглеводів у жодній із досліджуваних груп визначених нозологічних форм atopічної патології порівняно зі здоровими дітьми, а також змін показника у динаміці розвитку захворювань не спостерігали. Відсутність змін цього показника свідчить про те, що гуморальні та біохімічні механізми забезпечення рівня глюкози в крові не зазнають критичних порушень у дітей, хворих на АЗ.

Проте дослідження вмісту таких метаболітів, як піруват і лактат, у сироватці крові дітей з atopічною патологією виявило певні особливості змін цих показників у залежності від нозологічної форми та періоду захворювання.

ПВК – це один з центральних метаболітів вуглеводного обміну та основних субстратів глюконеогенезу. У разі розщеплення вуглеводів ПВК може перетворюватися різними шляхами: за умов дії піруватдегідрогенази декарбоксилюється з утворенням ацетил – КоА, який метаболізується у циклі Кребса з утворенням АТФ. Відновлення глюкози з лактату – це важливий механізм виділення лактату з кровотоку після тривалої гіпоксії. При анаеробних умовах піруват за умов дії ЛДГ перетворюється в лактат.

В основному всі чинники, що викликають підвищення вмісту лактату, як правило, призводять й до збільшення концентрації пірувату в крові, тому лактат і піруват рекомендовано визначати одночасно. Утилізація ПВК залежить від наявності кисню, відповідно зниження транспорту кисню до клітин призводить до підвищення продукції лактату [7,9]. Гіперлактатемія спостерігається за рахунок гіперпродукції або зниження елімінації лактату, відбувається при тканинній гіпоксії через зниження перфузії в крові, відбиває ступінь ішемії тканин та зростає відповідно гіпоксії. Тому у клінічній практиці рівень лактату в крові застосовується для моніторингу рівня тканинної гіпоксії, а також при гіпоксіях, пов'язаних із розладами зовнішнього дихання. Таким чином, гіперлактатемія пов'язана з наявністю ознак тканинної гіпоксії [7,9] і вказує на посилення процесів гліколізу та на недостатнє окислення продуктів проміжного обміну вуглеводів. Накопичення лактату в крові може зменшити рН та знизити концентрацію бікарбонатів, призводячи до метаболічного ацидозу.

У дітей, хворих на АД, при відсутності відмін у вмісті пірувату у період загострення хвороби порівняно зі здоровими дітьми під час періоду клінічної ремісії спостерігали відміни від цього показника у здорових осіб у бік зменшення на 16%.

Вміст же лактату у хворих на АД був на 20,1% більшим у період загострення захворювання порівняно зі здоровими дітьми. Такий характер змін свідчить про інтенсифікацію анаеробного шляху перетворення глюкози у дітей, хворих на АЗ. Про це також свідчить розрахунок співвідношення лактат/піруват. У здорових дітей цей показник становив 18/1, тоді коли у хворих на АД

дітей у період загострення та період клінічної ремісії співвідношення складало 22/1 (рис. 1 та рис.2).

У дітей, хворих на БА, вміст пірувату й лактату у період загострення не відрізнявся від таких показників у здорових осіб. Порівняно зі здоровими дітьми більшим був показник співвідношення вмісту лактат/піруват – 17/1.

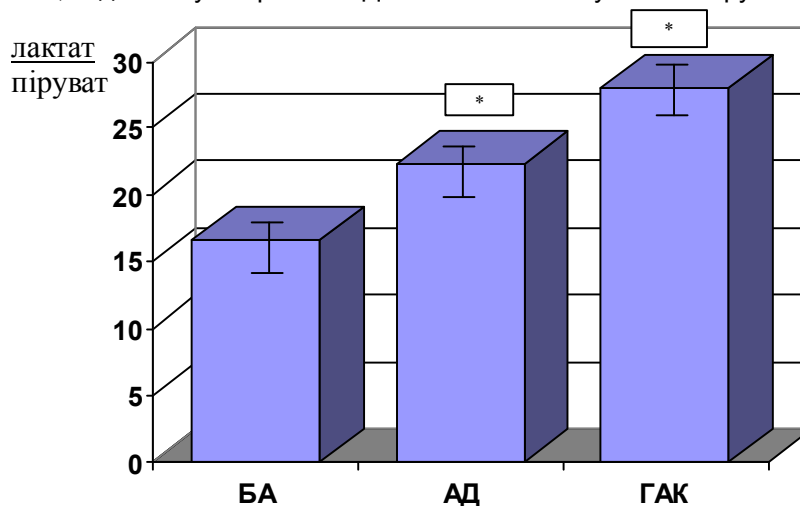


Рис. 1. Співвідношення вмісту лактат/піруват у період загострення алергічних захворювань у дітей

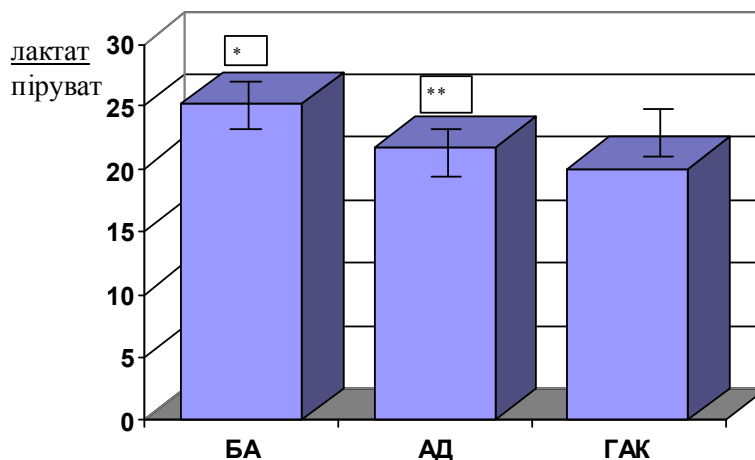


Рис. 2. Співвідношення вмісту лактат/піруват у період клінічної ремісії у хворих дітей на алергічні захворювання

Для періоду клінічної ремісії характерним було зменшення порівняно зі здоровими особами на 14,2% вмісту пірувату та збільшення на 23,4% вмісту лактату. Такі зміни зумовили й більші значення співвідношення лактат/піруват – 25/1 порівняно зі здоровими дітьми (рис. 1 та рис. 2).

У дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, у період загострення захворювання та період клінічної ремісії спостерігали зміни вмісту пірувату – зменшення вмісту на 26,2% та 14,1% відповідно й недостовірне збільшення лактату на 16,3% у період загострення порівняно з цими показниками у здорових осіб.

Майже вдвічі більшими у досліджуваних осіб порівняно зі здоровими було значення співвідношення лактат/піруват у період загострення хвороби – 28/1 проти 20/1 у період клінічної ремісії. Останні цифри свідчать про перебудовування енергетичного забезпечення тканин організму дітей, хворих на АЗ.

Висновки

При дослідженні стану обміну вуглеводів у дітей з atopічною патологією у різні періоди захворювання спостерігали його порушення, що знайшло відображення в змінах вмісту основних біохімічних показників – пірувату та лактату та їх співвідношення.

У період загострення БА у хворих спостеріга-

ли статистично достовірне підвищення співвідношення лактат/піруват. У період клінічної ремісії на тлі незначного зниження пірувату визначали лактатемію та збільшувалося співвідношення на 25,6%. У дітей, хворих на АД, у період загострення захворювання вміст лактату та співвідношення лактат/піруват збільшувалися практично на 20%. У період клінічної ремісії спостерігали зменшення пірувату та збільшення співвідношення лактат/піруват в середньому на 21%.

У дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, у гострий період захворювання та період клінічної ремісії спостерігали зниження вмісту пірувату та ріст співвідношення лактат/піруват.

Перспективність подальших досліджень полягає у продовженні вивчення стану нейроендокринної регуляції обміну вуглеводів у дітей з atopічною патологією у різні періоди захворювання.

Література

1. Беш Л. В. Алергічний марш: перспективи профілактики і прогнозу / Л. В. Беш // Львів: Каменяр, 2010. – 68 с.
2. Пухлик Б. М. Алергологія в Україні: актуальні проблеми / Б. М. Пухлик // Українська медична газета. – 2006. – № 7–8. – С. 24–25.
3. Гнатейко О. З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О. З. Гнатейко, Н. С. Лук'яненко // Здоров'я ребенка. – 2007. – № 6(9). – С. 15–24.
4. Марушко Ю. В. Мікроелементи та стан імунітету у дітей / Ю. В. Марушко // Актуальна інфектологія. – 2013. – № 1. – С. 15–18.
5. Решетіло О. В. Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей за наявності поліморфізму (R501X) та (2282del4) в гені філаггину / О. В. Решетіло // Современная педиатрия. – 2016. – № 5 (77). – С. 75–77.
6. Шумна Т. Є. Значення поліморфізму генів у розвитку алергічної патології у дітей / Т. Є. Шумна, С. В. Соловйов, Т. П. Зінченко // Здоров'я ребенка. – 2016. – №3 (7). – С. 5–8.
7. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С.
8. Камышников / Справочник : В 2-х томах. – 2-е изд. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 1. – 495 с.
9. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / [В. В. Меньшиков, В. В. Делекторская, Л. Н. Золотницкая и др.]. – М., 1987. – 368 с.
10. Торшин В. А. Уровень лактата в крови как показатель STAT-анализа / В. А. Торшин // Лаборатория. – 2001. – № 4. – С. 17.

Реферат

ОСНОВНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Шмулич О. В.

Ключевые слова: пируват, лактат, бронхиальная астма, atopический дерматит, крапивница, отек Квинке, дети.

С помощью биохимических методов исследования изучены основные показатели обмена углеводов у детей с аллергическими заболеваниями. В разные периоды atopической формы бронхиальной астмы, atopического дерматита, крапивницы и отека Квинке наблюдается нарушение обмена углеводов, что отображается в изменениях содержания пировиноградной кислоты, молочной кислоты, а также соотношения содержания лактат/пируват. Проведенные исследования дали возможность интегрально оценить возможные нарушения обмена углеводов и охарактеризовать особенности энергетического обеспечения организма ребенка в разные периоды аллергических заболеваний.

Summary

BASIC BIOCHEMICAL PARAMETERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN WITH ATOPIC PATHOLOGY

Shmulich O. V.

Key words: pyruvate, lactate, asthma, atopic dermatitis, urticaria, angioedema, children.

Basic parameters of carbohydrate metabolism in children with allergic diseases were studied using biochemical methods. Disorders of carbohydrate metabolism, namely changes in the content of pyruvate, lactate and the lactate/pyruvate ratio, were observed in atopic asthma, atopic dermatitis, urticaria, and angioedema. Our research allowed us to integrally assess possible of carbohydrate metabolism abnormalities characterize features of energy supply in children at various stages of allergic diseases.

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК: 616.314.12 – 053.2 (477.83)

Безвушко Е.В., Лагода Л.С.

СТАН ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ У ДІТЕЙ МІСТА ЛУЦЬКА

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
КЛПЗ “Луцька міська клінічна стоматологічна поліклініка”

Дослідження свідчать, що захворюваність дітей на карієс зубів носить регіональний характер і залежить від ряду чинників, як місцевих, так і загальних. На сьогоднішній день у літературі недостатньо висвітлена стоматологічна захворюваність дітей Волинської області. Тому метою нашого дослідження виявилась оцінка ураженості карієсом зубів у дітей м. Луцька. У даній публікації наведені результати стоматологічного обстеження 317 дітей міста Луцька. Результати обстеження показали, що поширеність карієсу зубів у дітей м. Луцька становить, в середньому, 80,56%, що відповідає середньому рівню згідно критеріям ВООЗ. Аналіз показників КПВ показав, що інтенсивність ураження зубів карієсом у дітей м. Луцька складає в середньому 3,16 зуба, що відповідає середньому рівню згідно критеріїв ВООЗ. Отримані результати ураженості зубів карієсом свідчать про недостатній рівень та несвоєчасне проведення санації порожнини рота, та відсутність профілактичних заходів.

Ключові слова: діти, карієс, здоров'я.

Проблема карієсу зубів у дітей є однією з актуальніших через значну поширеність та раннє виникнення. У більшості розвинених країн спостерігається значне зниження поширеності карієсу завдяки системі постійного моніторингу за епідеміологічними показниками, впровадженню національних та регіональних програм профілактики [10,11,12,13]. В Україні згідно даним [1,2,3,4,5,6], на жаль, спостерігається тенденція до зростання ураженості зубів карієсом і поширеність складає від 40% до 95%. Дослідження свідчать, що захворюваність дітей на карієс зубів носить регіональний характер і залежить від ряду чинників як місцевих, так і загальних.

Дослідження розповсюдженості та інтенсивності карієсу зубів 12-річних дітей міста Києва показали досить високі результати, які становлять відповідно $92\% \pm 3,82$, при інтенсивності $5,42 \pm 0,5$ [7]. При вивченні стоматологічної захворюваності дітей, які мешкають у промислових регіонах Дніпропетровської області, яка відноситься до «надзвичайно забруднених» було виявлено прямий зв'язок між вмістом в ґрунтах марганцю, заліза, хрому, магнію, міді та розповсюдженістю карієсу [8]. Поширеність та інтенсивність карієсу зубів у дітей Львівської області згідно з критеріями ВООЗ висока. Встановлено, що значний приріст інтенсивності карієсу зубів спостерігається у дітей 12–15 років і становить в середньому відповідно $3,84 \pm 0,43$ та $6,09 \pm 0,66$ [6]. У результаті стоматологічного обстеження дітей Івано-Франківської області було з'ясовано, що поширеність карієсу становить $92,28 \pm 1,15\%$ при інтенсивності $5,14 \pm 0,19$ каріозного зуба, що є досить високими показниками [9].

Водночас в літературі недостатньо висвітле-

на стоматологічна захворюваність, в тому числі і карієсу зубів у дітей Волинської області. Тому оцінка рівня ураженості зубів карієсом у дітей, з'ясування чинників ризику виникнення та розвитку карієсу у дітей Волинської області є актуальним завданням, вирішення якого забезпечить створення банку даних та моніторинг захворюваності, що слугуватиме основою надання ефективної стоматологічної допомоги дітям та запровадженню диференційованих профілактичних заходів.

Мета дослідження

Оцінка ураженості карієсом зубів у дітей м. Луцька.

Матеріал і методи дослідження

Для оцінки ураженості зубів карієсом проведено комплексне стоматологічне обстеження 317 дітей у школах м. Луцька. Обстеження проводили у ключових вікових групах 7, 12, 15 років згідно рекомендаціям ВООЗ для епідеміологічних досліджень. Ураженість зубів карієсом оцінювали за такими показниками: поширеність карієсу зубів (%), інтенсивність карієсу за показниками КПВ (К-карієс, П-запломбований, В-видалений зуб). Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за індексом гігієни Федорова-Володкіної (1971). Отримані результати оцінювали за критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Результати обстеження показали, що поширеність карієсу зубів у дітей м. Луцька становить в середньому 80,56%, що відповідає середньому рівню згідно критеріям ВООЗ (рис. 1). У дітей 15-річного віку поширеність карієсу становить 91,52%, що відповідає високому рівню. Більш

важливими є показники інтенсивності карієсу, оскільки вони характеризують не лише ураженість зубів карієсом, а і рівень санації порожнини рота. Отримані результати обстеження дітей показали, що інтенсивність ураження зубів карієсом у дітей м. Луцька складає в середньому 3,16 зуба, що відповідає середньому рівню згідно критеріїв ВООЗ. Аналіз по віку свідчить, що у ді-

тей 15-річного віку діагностовано високий рівень ураженості зубів карієсом (КПВ=5,21±1,13 зуба), що значно вище у порівнянні з дітьми 12-річного віку (КПВ=3,07±0,28 зуба; $p>0,05$) та 7-річного віку (КПВ=1,21±0,08 зуба; $p<0,05$). Найвищий рівень інтенсивності карієсу (НІК), в середньому, складає 6,89±0,05 зуба, у дітей 12-річного віку — 6,28±0,03, 15-річного віку — 7,51±0,14.

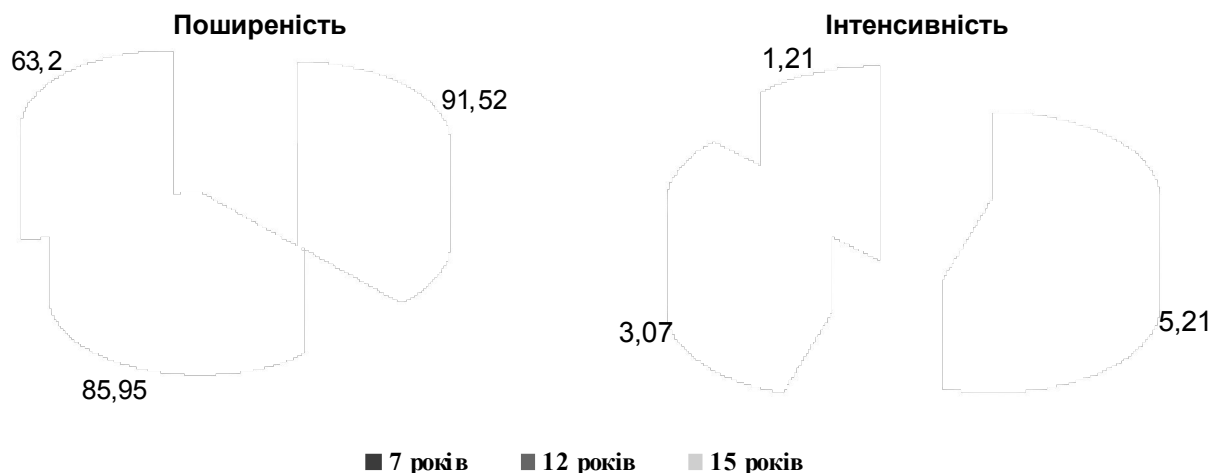


Рис. 1. Поширеність (у %) та інтенсивність (КПВ) ураження зубів карієсом у дітей м. Луцька

Аналіз структури КПВ показав, що кількість нелікованого карієсу, в середньому, є значно вищою і становить 1,71±0,31 зуба, що відповідає 54,11% від загального рівня інтенсивності, а за-

пломбованих зубів лише 1,41±0,13 зуба, що становить 44,6% (рис. 2.).

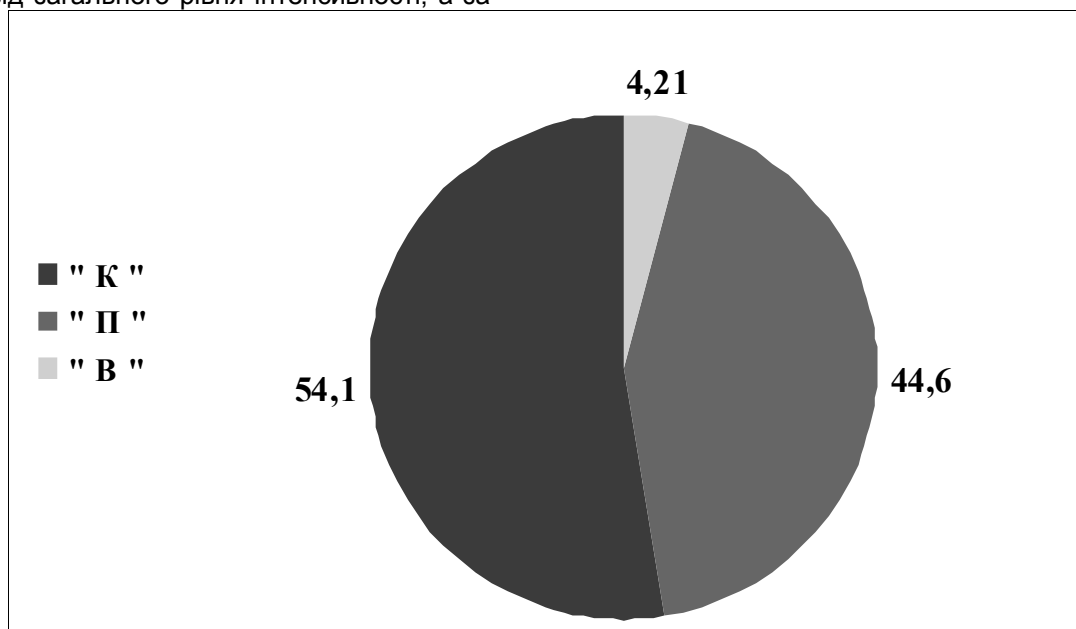


Рис. 2. Структура КПВ у дітей міста Луцька (за середніми показниками в %).

Для оцінки якості надання стоматологічної допомоги та ефективності профілактичних заходів у дітей важливими є показники у різних вікових групах (табл. 1). Аналіз залежно від віку дітей показав, що на одну 7-річну дитину припадає 0,95±0,31 каріозного зуба (78,51%) та лише

0,26±0,03 пломбованого (21,48 %). Кількість нелікованого карієсу значно висока як у дітей 12-річного віку (54,39%), так і 15-річного віку (47,60%), а запломбованих зубів відповідно 44,29% і 50,28% (рис.3).

Таблиця 1.
Інтенсивність ураження карієсом зубів у дітей м. Луцька

Вік (у роках)	КПВ	К	П	В
7	1,21±0,08	0,95±0,08	0,26±0,03	
12	3,07±0,28	1,67±0,31	1,36±0,21	0,04±0,02
15	5,21±1,13	2,48±0,51	2,62±0,16	0,10±0,02
середнє	3,16±0,36	1,71±0,31	1,41±0,13	0,07±0,02

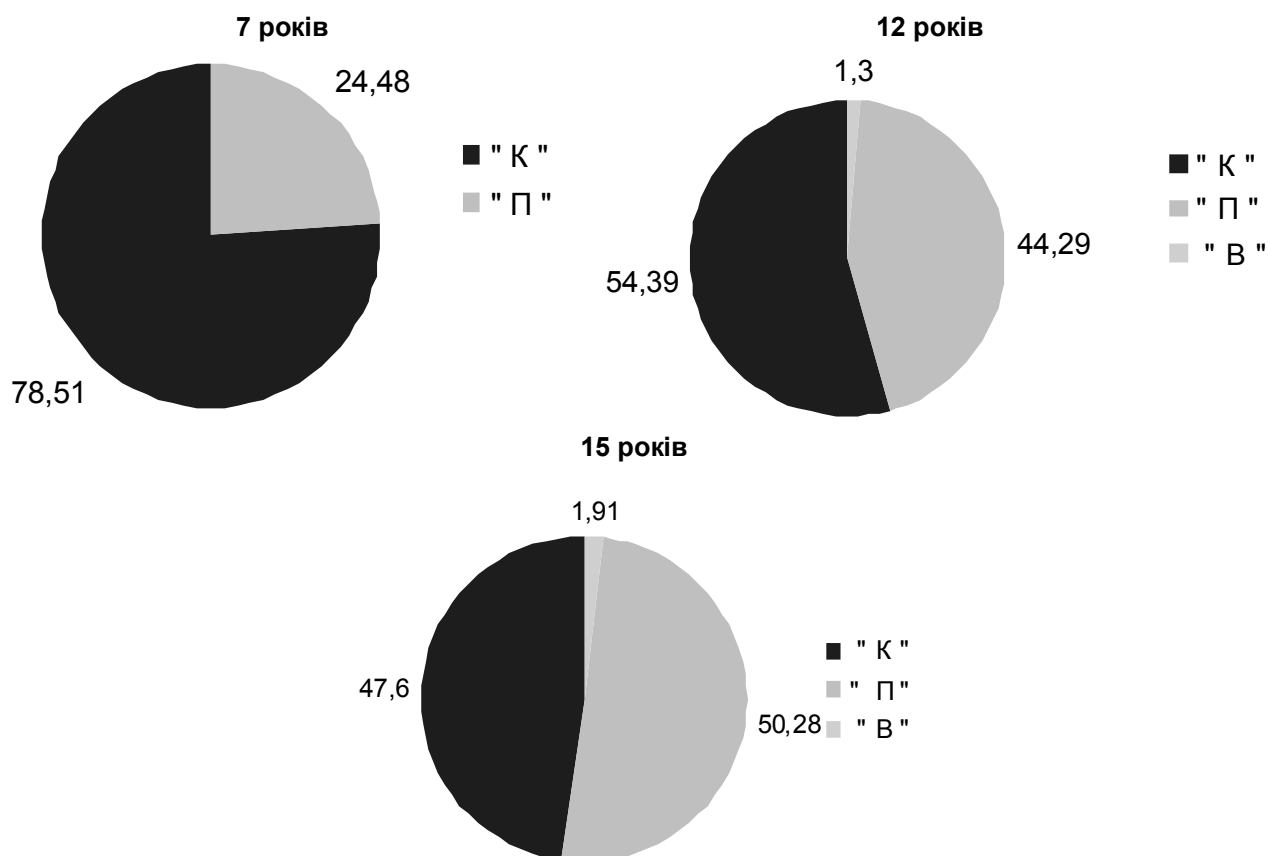


Рис. 3. Структура КПВ зубів у дітей 7, 12, 15 років (у %)

Одним із вагомих чинників виникнення карієсу зубів є гігієна порожнини рота. Визначення гігієнічного стану ротової порожнини дітей показало, що серед обстежених школярів у 31,59±3,40 % гігієна ротової порожнини добра,

із задовільним станом кількість дітей в середньому склала 39,82±3,96% і незадовільним було 20,65±3,03% дітей. Поганий гігієнічний стан порожнини рота мали 7,91±1,56% школярів (табл. 2).

Таблиця 2.
Гігієнічний стан порожнини рота у обстежених дітей (у %)

Вік дітей (у роках)	Рівень гігієни			
	добрий	задов.	незадов.	поганий
7	22,79±2,18	43,26±3,84	21,57±2,37	12,38±1,18
12	29,67±3,75	38,65±3,78	25,21±3,46	6,47±2,26
15	42,31±4,28	15,18±3,26	5,25±1,24	103,3
Середнє значення	31,59±3,40	39,82±3,96	20,65±3,03	7,91±1,56

Аналіз гігієнічного стану ротової порожнини у віковому аспекті показав, що з віком збільшується кількість дітей з доброю гігієною та зменшу-

ється кількість з незадовільною. Особливо значне збільшення кількості дітей з добрим гігієнічним станом у 15-річних (42,31±4,28%, індекс гігі-

ени 0,5 бала) у порівнянні з 7-річними дітьми ($22,79 \pm 2,18\%$, індекс гігієни 0,5 бала, $p < 0,05$). З поганим гігієнічним станом кількість дітей у 7-річному віці значно вища ($12,38 \pm 1,18\%$, індекс гігієни 2,8 бала) по відношенню до дітей 12-річного ($p < 0,05$) та 15-річного віку ($p < 0,05$).

Отже, отримані результати ураженості зубів карієсом свідчать про недостатній рівень та несвоєчасне проведення санації порожнини рота та відсутність профілактичних заходів. Високий рівень ураженості зубів карієсом у дітей потребує подальшого дослідження для вияснення чинників ризику виникнення карієсу зубів, розробки профілактичних заходів. У значної кількості дітей виявлено незадовільний рівень гігієни порожнини рота, особливо в період активної мінералізації емалі. Окрім того, це свідчить про недостатній рівень санітарно-просвітницьких заходів серед дитячого населення.

Література

1. Безвушко Е.В. Епідеміологічні показники карієсу зубів у дітей Львівської області / Е.В. Безвушко, Н.Л. Чухрай, Н.М. Крупник // Новини стоматології. – 2007. – №1(50). – С. 48-51.
2. Деняга О.В. Поширеність зубощелепних аномалій і карієсу зубів у дітей у період раннього змінного прикусу / О.В. Деняга, Б.М. Мірчук, М. Раджаб // Український стоматологічний альманах. – 2004. – № 1-2. – С. 48-51.
3. Кіндрат Г.В. Оцінка карієсогенної ситуації ротової порожнини у дітей із третім ступенем активності карієсу зубів / Г.В. Кіндрат, З.Б. Попович // Вісник стоматології. – 2010. – №2. – С. 15-16.

4. Каськова Л.Ф. Поширеність зубощелепних аномалій та стан твердих тканин зубів і тканин пародонта в дітей 11-16 років. / Л.Ф. Каськова, Н.М. Тараненко // Український стоматологічний альманах. – 2005. – №1. – С. 51-54.
5. Казакова Р.В. Рівень стоматологічної захворюваності у підлітків м. Ужгород / Р.В. Казакова, В.С. Мельник, Л.Ф. Булей // Вісник стоматології. – 2012. – №4. – С. 103-105.
6. Смоляр Н.І. Аналіз захворюваності на карієс у дітей Львівської області / Н.І. Смоляр, Е.В. Безвушко // Львівський клінічний вісник. – 2013. – №2(2). – С. 55-59.
7. Хоменко Л.О. Стан твердих тканин постійних зубів у дітей в різних за екологічною ситуацією регіонах України / Л.О. Хоменко, О.І. Остапко, Ю.М. Трачук // Новини стоматології. – 2007. – №1(50). – С. 87-91.
8. Куцвяк В.Ф. Інтенсивність карієсу зубів серед населення, що проживає в умовах підвищеного вмісту солей важких металів / В.Ф. Куцвяк, Ю.В. Лахтін // Новини стоматології. – 2011. – №3. – С. 58-60.
9. Лучинський В.М. Особливості профілактики стоматологічних захворювань у дітей, які проживають на території, забруднені ксенобіотиками: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та мед.наук: спец. 14.01.22 "Стоматологія" / В.М. Лучинський. – Львів, 2013. – С. 7.
10. Леус П. А. Профилактическая коммунальная стоматология / П. А. Леус. – М.: Медицинская книга, 2008. – 443 с.
11. Stecksen-Blicks C. Caries prevalence and background factors in Swedish 4-year-old children – a 40-year perspective / C. Stecksen-Blicks, C. Kieri, J. Nyman [et al.] // Int. J. Paediatric Dentistry. – 2008. – Vol. 18, N 5. – P. 317-324.
12. Hugoson A. Caries prevalence and distribution in individuals aged 3-20 years in Jönköping, Sweden, over a 30-year period (1973-2003) / A. Hugoson, G. Koch, A. Nydell, Helkimo, S. Lundin // Int. J. Paediatric Dentistry. – 2008. – Vol. 18, No.1. – P. 18-26.
13. Menghini G. Kariesprävalenz von Schülern in 16 Zürcher Landgemeinden in den Jahren 1992 bis 2000 / G. Menghini, M. Steiner, T. Marthaler [und and.] // Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. – 2003. – Bd. 113. – S. 267-277.

Реферат

СОСТОЯНИЕ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ГОРОДА ЛУЦКА

Безвушко Е. В., Лагода Л.С

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, КАРИЕС, ЗДОРОВЬЕ.

Исследования показывают, что заболеваемость детей на каріес зубов носит региональный характер и зависит от ряда факторов, как местных, так и общих. На сегодняшний день в литературе недостаточно раскрыта стоматологическая заболеваемость детей Волынской области. Поэтому целью нашего исследования есть оценка поражаемости каріесом зубов детей города Луцка. В данной публикации приведены результаты стоматологического обследования 317 детей города Луцка. Результаты обследования показали, что распространенность каріеса зубов у детей г. Луцка составляет, в среднем, 80,56%, что соответствует среднему уровню по критериям ВОЗ. Анализ КПУ показал, что интенсивность поражения зубов каріесом у детей г. Луцка составляет в среднем 3,16 зуба, соответствует среднему уровню согласно критериям ВОЗ. Полученные результаты распространенности зубов каріесом свидетельствуют о недостаточном уровне и несвоевременном проведении санации полости рта и отсутствии профилактических мероприятий.

Summary

HARD DENTAL TISSUES IN CHILDREN OF LUTSK CITY

Bezvushko Ye.V., Lahoda L.S.

Key words: children, caries, health.

Numerous reports demonstrate that the incidence of dental caries in children is of regional character and depends on a number of factors, both local and general. To date, the related literature does not completely highlight the dental morbidity in children of the Volyn region. Therefore, the purpose of our study is to assess the prevalence of caries in the children of the city of Lutsk. This paper presents the results of dental examination of 317 children that have shown the prevalence of dental caries in Lutsk's children reaches nearly 80.56%. This corresponds to the mean level according to WHO criteria. The analysis of DEF-def showed that by the intensity, tooth decay affects on average 3.16 teeth that corresponds to the average level according to WHO criteria. The results of the prevalence of tooth decay indicate poor oral hygiene and untimely sanitation of the oral cavity as well as the lack of preventive measures.

УДК 616.316-073.7:616.8-009

Веретільник А.В., Рибалов О. В., Веретільник В.О.

МОРФО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОГЕННОГО ДОХОСПАСТИЧНОГО СІАЛОАДЕНІТУ ЗА ДАНИМИ СІАЛОГРАФІЇ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У науково-практичній літературі детального опису сіалограм хворих з неврогенним дохоспастичним сіалоаденітом недостатньо. Авторами проведена оцінка сіалограм привушних та піднижньощелепних слинних залоз при різному ступеню тяжкості захворювання. Визначено, що при легкому ступені перебігу дохоспастичного сіалоаденіту спостерігається рівномірне звуження всієї протокової системи, починаючи з головної протоки. Стромальний компонент залози був збільшеним. При помірному ступеню важкості дохоспастичного сіалоаденіту привушних залоз явища дохоспазму, особливо потоків III - V порядків, були ще більш вираженими в порівнянні з легким ступенем. У хворих з вираженими клінічними проявами захворювання поряд з різким звуженням всієї протокової системи були наявні одиничні ектазії. У хворих з піднижньощелепним неврогенним сіалоаденітом найчастіше спастичні явища відносилися до початкових відділів основної протоки. Отримані дані дають змогу провести адекватний комплекс лікувальних заходів для підвищення функціональної активності слинних залоз.

Ключові слова: неврогенний сіалоаденіт, привушна слинна залоза, сіалографія, піднижньощелепна слинна залоза.

Стаття виконана згідно плану науково-дослідних робіт за комплексною ініціативною темою ВДНЗУ «УМСА» - Оптимізація профілактики і лікування стоматологічних захворювань (державний реєстраційний номер 0106U003237). Самофінансування.

За даними літератури, однією із найпоширеніших хвороб в Україні є неврологічні захворювання, розповсюдженість яких в останні роки, на жаль, значно зростає. Із різними формами неврологічних захворювань щорічно реєструється до 10% звернень населення країни, в тому числі з патопсихологічними станами [11,13]. Серед хворих з патопсихологічними станами у стоматологічних клініках спостерігається певна категорія хворих із скаргами на появу припухань слинних залоз [2,8].

Як відомо, припухання слинних залоз часто пов'язане з їх запальними процесами або реактивними змінами, що виникають на фоні загально соматичних захворювань [3,4]. Серед запальних захворювань слинних залоз виділяють їх гострі та хронічні процеси, клінічні прояви яких у достатній мірі досліджені і у діагностичному відношенні, завдяки характерним проявам, не викликають труднощів [10,14].

Реактивні процеси в слинних залозах пов'язані часто з ендокринною патологією (цукровий діабет), порушеннями обмінних процесів в організмі (ожиріння, алкоголізм), патологією сполучної та лімфоїдної тканин (синдром Шегрена, хвороба Мікулича) [1,9].

Серед об'єктивних методів дослідження рентгено-морфологічних змін при захворюваннях слинних залоз найбільш інформативним є штучне контрастування їх проток – сіалографія [7].

На жаль, число наукових розробок відносно морфо-функціональних змін з боку слинних залоз у хворих із неврогенними порушеннями вкрай мало [5,6], що підтверджує актуальність дослідження і обумовлює її мету.

Мета дослідження

Визначення сіалографічних характеристик

слинних залоз у хворих на неврогенний дохоспастичний сіалоаденіт у залежності від важкості захворювання.

Об'єкти і методи дослідження

Нами спостерігалось 29 хворих у віці від 32 до 45 років з явищами дохоспастичного неврогенного сіалоаденіту привушних залоз і 5 хворих з явищами дохоспастичного сіалоаденіту піднижньощелепних залоз. Всі хворі були жіночої статі. За даними клінічних проявів, результатів сіалометрії та вивчення клітинного складу секрету слинних залоз виявлено три ступеня важкості захворювання: легка, помірна та виражена.

Всім хворим сіалографія уражених привушних та піднижньощелепних слинних залоз проводилася в умовах рентгенівського кабінету розчином "Тріомбраста" 76%, у який додавався підсилюючий контрастування компонент. Перед інстиляцією контрастного розчину протоки досліджуваних залоз бужувалися зондами різного діаметру для усунення шкоди при введенні затупленої голки у їх устя. Сіалографія привушних залоз проводилася в двох проекціях – прямий (носо-лобова укладка) та боковий; сіалографія піднижньощелепних залоз здійснювалася тільки в боковій проекції [12].

Результати дослідження

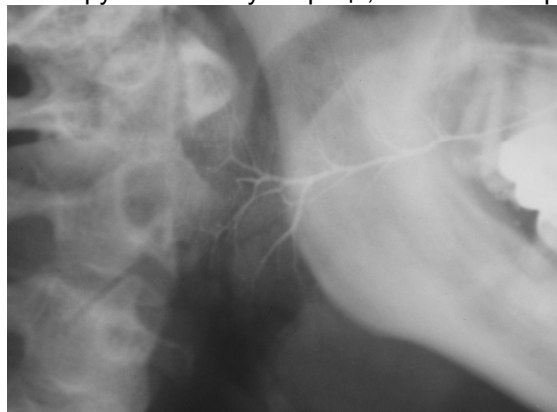
За результатами клінічних досліджень серед 29 хворих на неврогенний дохоспастичний сіалоаденіт привушних залоз у 9 з них констатовано легкий ступінь захворювання, у 14 – помірний, у 6 – виражений. У всіх хворих з явищами дохоспастичного сіалоаденіту піднижньощелепних залоз діагностований помірний ступінь важкості захворювання.

В клінічних проявах дохоспастичного невро-

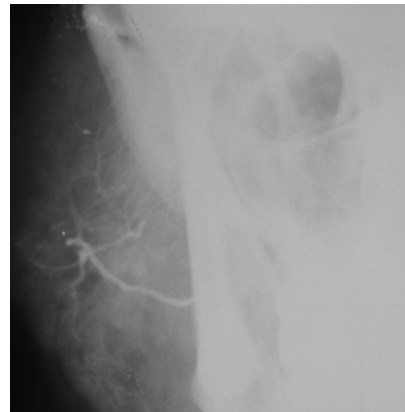
генного сіалоаденіту привушних залоз легкого ступеня важкості характерне рідке виникнення незначного припухання однієї або обох залоз після короточасних хвилювань пацієнтів та швидка ліквідація цих явищ після зняття стресорних факторів. При цьому відмічалась відсутність видимих порушень з боку секреції, в'язкості та про-

зорості секрету.

Аналіз сіалограм привушних залоз при легкому ступені перебігу захворювання визначив рівномірне звуження всієї протокової системи, починаючи з головної протоки (рис. 1а). Стромальний компонент залози був збільшеним (рис. 1б).



а



б

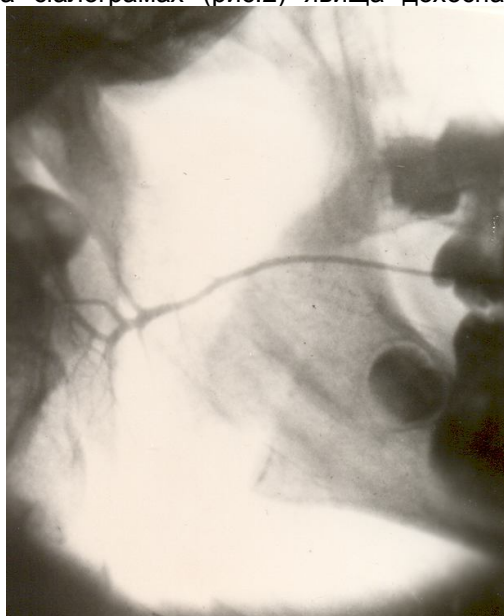
Рис.1 Сіалограми правої привушної слинної залози, хв. Р., 32 роки, в боковій (а) та прямій (б) проекціях.

У боковій проекції визначається рівномірне звуження всієї протокової системи, в прямій – збільшення розмірів залози за рахунок набряку стромы. Діагноз: дохоспастичний неврогенний сіалоаденіт правої привушної залози легкого ступеня важкості.

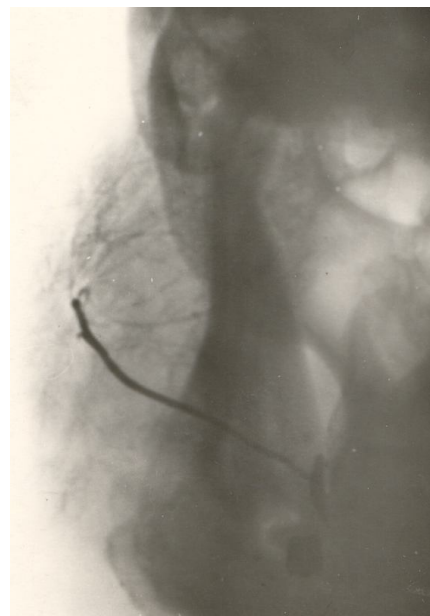
Клінічно для помірного ступеня важкості дохоспастичного неврогенного сіалоаденіту привушних залоз характерне припухання залоз кілька разів на рік з появою при цьому незначного болю в їх ділянці, зниження секреції, незначне збільшення його в'язкості.

На сіалограмах (рис.2) явища дохоспазму,

особливо протоків III - V порядків, були ще більш вираженими в порівнянні з легким ступенем (рис. 2а). На прямих сіалограмах при збільшених розмірах залози протоки III - V порядків не визначались (рис. 2б).



а



б

Рис.2 Сіалограми правої привушної слинної залози, хворий С., 34 роки. Д-з: дохоспастичний неврогенний сіалоаденіт помірного ступеню.

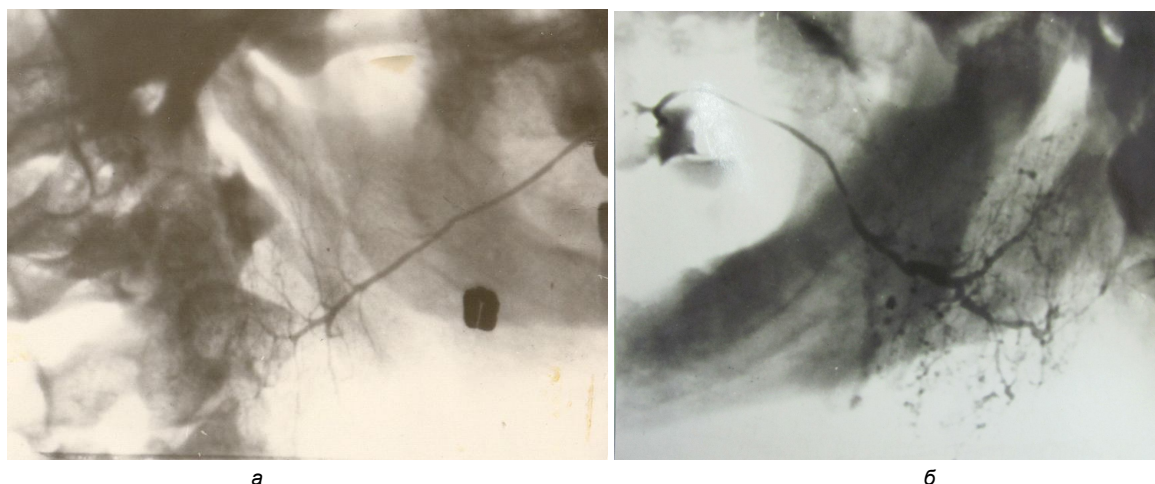


Рис. 3 Сіалограми привушних залоз хворих з вираженим ступенем тяжкості дохоспастичного неврогенного сіалоаденіту: різке звуження всього протокового апарату (а); значне звуження основного протоку в ділянці устя і розширення у місті його розгалуження з наявністю одиничних ектазій (б).

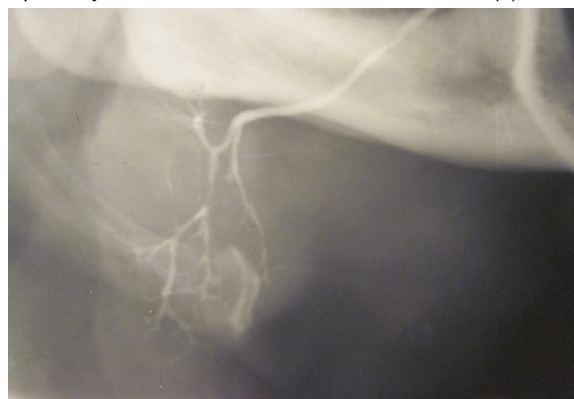


Рис. 4 На сіалограмі правої піднижньощелепної слинної залози відмічаються явища дохоспазму на рівні устя та проток III - V порядків.

При виражених клінічних проявах дохоспастичного неврогенного сіалоаденіту привушних залоз у хворих на фоні постійних психоемоційних порушень характерні часті припухання привушних, а іноді й піднижньощелепних залоз, значне порушення секреції з явищами ксеростомії та глосалгії. Секрет, як правило, був в'язким з наявністю в ньому слизових тяжів.

За результатами сіалографії нами виділено два типи протокових порушень у хворих з вираженими клінічними проявами дохоспастичного неврогенного сіалоаденіту. У 4 пацієнтів визначалося різке звуження всього протокового апарату (рис. 3а), у 2 – мало місце значне звуження основного протоку в ділянці устя і розширення до міста його розгалуження з наявністю одиничних ектазій (рис. 3б)

У більшості хворих з піднижньощелепним дохоспастичним неврогенним сіалоаденітом найчастіше спастичні явища відносилися до початкових відділів основної протоки та проток III - V порядків (рис. 4).

Отже, на відміну від бактеріальних сіалоаденітів, при неврогенному сіалоаденіті, поряд з особливостями клінічних проявів відмічаються різні анатомічні зміни протокової системи: від слабо виражених при початковому стані до до-

хоспастичних на всіх рівнях протокового апарату при виражених клінічних проявах.

Таким чином, отримані нами дані мають новизну і можуть бути використані у практичній роботі спеціалістів.

Література

1. Афанасьев В.В. Анализ видового состава соматических заболеваний у пациентов с хроническими заболеваниями слюнных желез. Часть I. Паренхиматозный паротит и синдром Шегрена / В.В. Афанасьев, А.В. Муромцев, Н.И. Деркач [и др.] // Российский стоматологический журнал. - 2006. - №4. - С. 31-35.
2. Афанасьев В.В. Слюнные железы. Болезни и травмы: руководство для врачей / В.В. Афанасьев - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - 296 с.
3. Гаврильев В.М. Морфо-функциональный стан привушних залоз при порушеннях неврологічного статусу у людей: дис. на здоб. наук.ст. канд. мед. наук: спец. 14.01.22 – «Стоматологія» / Гаврильєв Віктор Миколайович. – Полтава. - 2012. – 127 с.
4. Гайворонский И.В. Околоушная железа: Морфофункциональная характеристика в норме и при воздействии экстремальных факторов / И.В. Гайворонский – СПб.: Нордмедиздат, 2011. - 128 с.
5. Гайдук И.В. Двухстороннее увеличение околоушных слюнных желез. Особенности дифференциального диагноза / И.В. Гайдук, А.М. Панин, А.Б. Боровская, В.И. Васильев, М.В. Симонова, С.Г. Раденска-Лоповок // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний и поврежденной слюнных желез». - Москва. - 2009. - С. 21-25.
6. Герасимов А.В. Ранние изменения слюнных желез при стрессе / А.В. Герасимов, С.В. Логвинов, В.П. Костюченко // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 1. – С.31-35.
7. Денисов А.Б. Слюна и слюнные железы / А.Б. Денисов. – М.: РАМН. - 2006. – 372 с.

8. Новицька І. К. Патогенетичні аспекти порушення функції слинних залоз, їх роль у розвитку стоматологічної патології та шляхи корекції (експериментально-клінічне дослідження): автореф. дис. на здоб. наук. ступ. д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 – «Стоматологія» / І. К. Новицька – Вищ. держ. навч. закл. України "Укр. мед. стоматол. акад." - Полтава, 2014. - 36 с.
9. Рыбалов О.В. Дифференциально-диагностические критерии неврогенного сиалоаденита и болезни Шегрена / О.В. Рыбалов, И.А. Короленко, В.Н. Гаврильев, П.И. Яценко // Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции. - Махачкала. - 2015. - С.168-170.
10. Сенчакович Ю.В. Сучасні погляди на причини дисфункції слинних залоз / Ю.В. Сенчакович, К.С. Казакова, Г.А. Єрошенко // Світ медицини та біології. - 2013. - Т.9, №4-1. - С.112-116.
11. Смелышева Л.Н. Секреторная функция слюнных и желудочных желез при действии эмоционального стресса / Л.Н. Смелышева // Вестник Тюменского государственного ун-та. - 2005. - №1. - С.191-197.
12. Тимофеев А.А. Секреторная функция слюнных желез здорового человека / А.А. Тимофеев, А.И. Весова // Стоматолог-практик. - 2012. - № 4. - С.42-43.
13. Міщенко Т. С. Стан неврологічної служби в Україні [Електронний ресурс] / Т. С. Міщенко // Здоров'я України ІНФОРМЕДІА. - 2015. - Режим доступу до ресурсу: <http://health-ua.com/article/1534.html>.
14. Kim D. Sialosis of unknown origin / D. Kim, C. Uy, L. Mandel // NY State Dent J. - 1998. - Aug-Sep. - P.38-40.

Реферат

МОРФО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОГЕННОГО ДОХОСПАСТИЧЕСКОГО СИАЛОАДЕНИТА ПО ДАННЫМ СИАЛОГРАФИИ

Веретильник А. В., Рыбалов О. В., Веретильник В.А.

Ключевые слова: нейрогенный сиалоаденит, околоушная слюнная железа, сиалография, поднижнечелюстная слюнная железа.

В научно-практической литературе детального описания сиалограмм больных с нейрогенным дохоспастическим сиалоаденитом недостаточно. Авторами проведена оценка сиалограмм околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез при разной степени тяжести заболевания. Определено, что при легкой степени течения дохоспастического сиалоаденита наблюдается равномерное сужение всей протоковой системы, начиная с главного протока. Стромальный компонент железы был увеличенным. При умеренной степени тяжести дохоспастического сиалоаденита околоушных желез явления дохоспазма, особенно протоков III - V порядков, были еще более выраженными по сравнению с легкой степенью. У больных с выраженными клиническими проявлениями заболевания наряду с резким сужением всей протоковой системы присутствовали единичные эктазии. У больных с нейрогенным сиалоаденитом поднижнечелюстных слюнных желез спастические явления чаще относились к начальным отделам основного протока. Полученные данные позволят провести адекватный комплекс лечебных мероприятий для повышения функциональной активности слюнных желез.

Summary

MORPHOLOGICAL AND ROENTGENOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF NEUROGENIC SIALOADENITIS BY SIALOGRAPHY FINDINGS

Veretilnik A. V. , Rubalov O. V., Veretilnik V. A.

Key words: neurogenic sialoadenitis, parotid salivary gland, sialogram, submandibular salivary gland.

There are no meticulous descriptions of the sialograms of patients with neurogenic sialoadenitis in related literature. The authors evaluated the sialogram of parotid and submandibular salivary glands with different degrees of severity of the disease. It was determined that in the mild course of the pre-spastic sialoadenitis the even narrowing of the entire duct system was observed, beginning with the main duct. The stromal component of the gland was enlarged. With moderate severity of pre-spastic sialoadenitis of the parotid gland, the muscle spasms, especially of III-V ducts, were even more pronounced compared with the mild degree. In the patients with severe clinical manifestations of the disease, along with abrupt narrowing of the entire duct system, single ectasias were present. In the patients with neurogenic sialoadenitis of the submandibular salivary glands, spasms were more frequent in the initial sections of the main ducts. The obtained data will allow us to select and apply proper therapeutic measures to increase the functional activity of the salivary glands.

УДК 616.316 - 002.616.379 - 008.64

Короленко І.А., Рибалов О.В.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ СІАЛОАДЕНІТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Актуальним питанням сучасної стоматології, що привертає увагу багатьох дослідників, є зв'язок патології ендокринної системи і роботи слинних залоз. Особливого значення надають зв'язку підшлункової залози зі слинними. Одним із найбільш розповсюджених захворювань всієї ендокринної системи організму є ураження підшлункової залози у вигляді цукрового діабету. Патологічні зміни в порожнині рота, викликані цим захворюванням, впливають на якість життя пацієнтів і змушують їх звертатися за допомогою до лікаря стоматолога. Незважаючи на широкий спектр вивчених питань, що стосуються цукрового діабету, багато аспектів реактивно-дистрофічних змін в слинних залозах на його фоні дискутуються і продовжують бути актуальними. Мета дослідження - описання характерних клінічних ознак сіалоаденіту у хворих на фоні цукрового діабету II типу на основі дослідження секреції, фізико-хімічних, цитологічних властивостей секрету та штучного контрастування протоків привушних слинних залоз. Матеріали і методи дослідження. Результати даного дослідження базуються на аналізі обстеження 15 пацієнтів з двобічним збільшенням привушних слинних залоз на фоні цукрового діабету. Вік хворих – від 42 до 53 років. Кількість чоловіків – 6, жінок – 9. Крім опитування, огляду, пальпації слинних залоз застосовувалися приватні методи дослідження: сіалоμεстрія, визначення в'язкості секрету, його прозорості і значень рН, цитологічне вивчення секрету привушних залоз, сіалографія. За результатами проведеного обстеження хворих з двобічними збільшеннями привушних слинних залоз на фоні цукрового діабету II типу страждає загальна і паротидна секреція, фізико-хімічні властивості ротової рідини і секрету привушних слинних залоз. В зв'язку з цим в залозах починає розвиватися запальна реакція (поява в секреті нейтрофільних лейкоцитів), на сіалограмах спостерігається значне зменшення залозистої тканини за рахунок реактивної гіперплазії стромы вірогідно у відповідь на зміни гормонального статусу.

Ключові слова: цукровий діабет, слинні залози, сіалоаденіт.

Проведене дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів ВДНЗУ «УМСА» за комплексною темою «Відновлення стоматологічного здоров'я у пацієнтів з основними стоматологічними захворюваннями та їх реабілітація» (державний реєстраційний № 0116U004191). Самофінансування.

Стан твердих і м'яких тканин порожнини рота визначається кількістю і властивостями слини, яка виділяється слинними залозами [5]. Слина – комплекс рідин, що продукуються великою кількістю спеціалізованих залоз, що відкриваються в порожнину рота [6]. Вона має в своєму складі органічні і неорганічні компоненти, які забезпечують нормальний фізіологічний стан тканин порожнини рота і виконують різноманітні функції, найбільш важливими з яких є захисна, травна, буферна і мінералізуюча функції. Різні стани організму, як фізіологічні, так і патологічні мають вплив як на процес і швидкість саливації, так і на склад і властивості слини. Швидкість слиновиділення може коливатися на протязі доби, в залежності від кліматичних умов або під впливом різних подразників (їжа, відчуття страху, паніка). Але особливий інтерес викликає вплив загальних патологічних процесів організму на секреторну швидкість та швидкість виведення секрету. Серед них можна виділити аутоімунні захворювання, патологію ендокринної, нервової, травної, сечостатевої систем. Актуальним питанням сучасної стоматології, що привертає увагу багатьох дослідників, є зв'язок патології ендокринної системи і роботи слинних залоз [1,2,11]. Особливого значення надають зв'язку підшлункової залози зі слинними [13]. З цього слідує, що порушення роботи підшлункової залози відображається на функціонуванні слинних залоз. Одним із найбільш розповсюджених захворю-

вань всієї ендокринної системи організму є ураження підшлункової залози у вигляді цукрового діабету. В різних країнах світу на 2015 рік кількість хворих цукровим діабетом у віковій групі 20-79 років склала 8,35%. Кількість хворих на цукровий діабет постійно зростає. Припускається, що до 2035 року розповсюдженість цукрового діабету зросте на 55%, а число хворих збільшиться до 592 млн. З віком частота захворюваності збільшується і досягає 20-25% після 65 років. В даний час він розглядається як гетерогенний синдром хронічної гіперглікемії [12]. Патологічні зміни в порожнині рота, викликані цим захворюванням, впливають на якість життя пацієнтів і змушують їх звертатися за допомогою до лікаря стоматолога [16,18]. Частота ураження тканин і органів порожнини рота при цукровому діабеті становить від 52% до 90%, захворювань слинних залоз – 29,5 %, з яких сіалоаденіт зустрічається до 92,8 % випадків [9,10]. Найбільш часто при цукровому діабеті відмічається збільшення привушних, рідше – піднижньощелепних слинних залоз [19]. Гіпертрофію слинної залози при цукровому діабеті вважають компенсаторною ознакою, так як слинні залози містять інсулініноподібну речовину [14,15].

Виділяють декілька типів цукрового діабету, але тільки два серед них мають найбільшу поширеність [4,8,17].

Цукровий діабет типу 1 – це гіперглікемія внаслідок руйнування β-клітин острівців підшлу-

нкової залози з розвитком інсулінової недостатності, кетоацидозу та діабетичної коми [25].

Цукровий діабет типу 2 – це хронічна гіперглікемія з прогресуючим зниженням секреції інсуліну та резистентністю до інсуліну [7].

Розповсюдженість діабету 1 і 2 типу значно відрізняється. Так, діабет 2 типу зустрічається значно частіше, що пов'язано з відсутністю раціонального харчування та високою розповсюдженістю ожиріння серед населення [3].

Незважаючи на широкий спектр вивчених питань, що стосуються цукрового діабету, багато аспектів реактивно-дистрофічних змін в слинних залозах на його фоні дискутуються і продовжують бути актуальними.

Мета дослідження

Описання характерних клінічних ознак сіалоаденіту у хворих на фоні цукрового діабету II типу на основі дослідження секреції, фізіко-хімічних, цитологічних властивостей секрету та штучного контрастування протоків привушних слинних залоз.

Матеріали дослідження

Результати даного дослідження базуються на аналізі обстеження 15 пацієнтів з двобічним збільшенням привушних слинних залоз на фоні цукрового діабету. Вік хворих – від 42 до 53 років. Кількість чоловіків – 6, жінок – 9.

Методи дослідження

Крім опитування, огляду, пальпації слинних залоз застосовувались приватні методи дослідження: сіалометрія [6], визначення в'язкості секрету, його прозорості і значень рН [5], зондування протоків зацікавлених залоз, цитологічне вивчення секрету привушних залоз [16], сіалографія [18]. Всі хворі консультувались ендокринологом.

Результати дослідження

У всіх 15 пацієнтів з реактивними змінами в слинних залозах, що виникли на фоні цукрового діабету II типу, мав місце середній ступінь тяжкості сіалоаденіту. Тривалість захворювання була досить різноманітною і складала від одного до чотирьох років. У 8 хворих підозра на наявність цукрового діабету була визначена нами при їх первинному зверненні, що було підтверджено після обстеження в ендокринологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні.

При обстеженні хворих звертала на себе увагу відсутність яскравих клінічних симптомів уражень слинних залоз і, як наслідок, незначна кількість скарг на появу змін в самих слинних залозах. Всі хворі на момент первинного відвідування в основному скаржилися на сухість в порожнині рота, труднощі при жуванні та ковтанні їжі, кровоточивість ясен та їх незвичний вигляд.

При огляді хворих обличчя було симетричне, привушні залози були помірно збільшеними.

Шкіра над ними в кольорі не була змінена (рис. 1).

При пальпації привушні залози були м'яко-еластичної консистенції, гладкі, збільшені до 4-5 см в діаметрі, безболісні.

Слизова оболонка щік, язика, ясен дещо гіперемована, з ознаками сухості. Визначалась помірна кількість пінистої слини. У всіх хворих були виявлені ознаки генералізованого пародонтиту (набряклість та кровоточивість ясен, наявність пародонтальних кишень, рухомість зубів). Поряд з цим страждали тверді тканини зубів – мав місце «квітучий» карієс.



Рис. 1 Фото обличчя хворої А., 49 років. Діагноз: двобічний привушний сіалоаденіт на фоні цукрового діабету II типу. Визначається помірне двостороннє збільшення привушних залоз, більше справа. Момент зондування протоку правої привушної залози.

Вустя проток привушних залоз у всіх хворих визначалися в достатній мірі. При масуванні привушних слинних залоз з протоків у 5 хворих виділялась помірна кількість секрету, у 10 – мізерна. В'язкість секрету не страждала. Зондування проток було утруднене у 6 пацієнтів.

При вивченні загальної секреції визначено, що об'єм ротової рідини становив $3,48 \pm 0,1$ мл за 10 хв. дослідження (в нормі – $5,42 \pm 0,51$ мл), $p < 0,01$. Кількість секрету, що одержували з привушних залоз за 10 хв. дослідження, в середньому склала $1,38 \pm 0,09$ мл (в нормі – $2,33 \pm 0,15$ мл), $p < 0,001$.

В'язкість ротової рідини була незначно підвищена до $1,25 \pm 0,07$ сПз (в контрольній групі $1,0 \pm 0,01$ сПз), $p < 0,05$. В'язкість секрету привушних залоз склала $2,69 \pm 0,06$ сПз і була підвищеною в порівнянні до в'язкості секрету здорових слинних залоз ($2,55 \pm 0,02$ сПз), $p < 0,05$. При вивченні прозорості отриманого секрету втягнутих в патологічний процес привушних залоз, цей показник склав $0,033 \pm 0,001$ у.о., що в порівнянні з контрольною групою ($0,021 \pm 0,002$ у.о.) свідчить про зниження прозорості, $p < 0,01$.

Водневий показник ротової рідини становив $7,20 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), паротидного секрету – $7,39 \pm 0,1$, що вказувало на тенденцію зміщення його в кислий бік у порівнянні зі здоровими (рН ротової рідини $7,35 \pm 0,05$, паротидного секрету – $7,55 \pm 0,03$).

Цитологічне дослідження секрету привушних залоз виявило, що клітинний вміст був малочисельним і в основному представлений окремими клітинами плоского епітелію, одиночними клітинами циліндричного епітелію та поодинокими нейтрофільними лейкоцитами (рис.2).

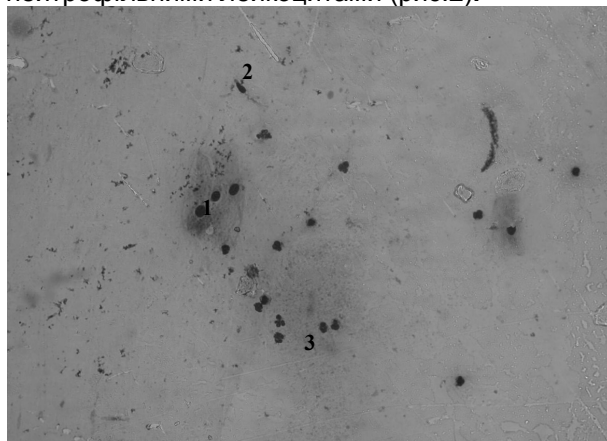


Рис. 2. Мікрофото ділянки мазка секрету лівої привушної слинної залози хворої Н., 43 роки. Діагноз: двобічний привушний сіалоаденіт на фоні цукрового діабету II типу. Визначаються поодинокі клітини плоского (1) і циліндричного епітелію (2) та помірна кількість нейтрофільних лейкоцитів (3). Фарбування за Романовським-Гімзе. Збільшення: ок.х10, об.х20.

Наявність в секреті залоз нейтрофільних лейкоцитів свідчить про те, що в залозах має місце запальна реакція. Це пояснює тенденцію зміщення рН секрету в кислу сторону.

За даними сіалографії встановлено зміни, що характерні для інтерстиціального ураження слинних залоз – помірне рівномірне звуження всієї системи протоків залоз за рахунок гіперплазії стромы (рис.3).

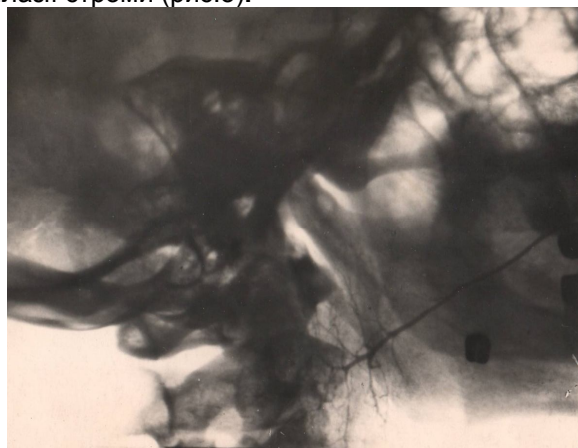


Рис.3. Сіалограма правої привушної залози хворої М., 44 років. Діагноз: двобічний привушний сіалоаденіт на фоні цукрового діабету II типу. Визначаються незмінні основні протоки, звуження системи протоків II-III рівнів. Протоки IV-V порядків відсутні за рахунок гіперплазії стромы.

Таким чином, за результатами проведеного обстеження хворих з двобічними збільшеннями привушних слинних залоз на фоні цукрового діабету II типу страждає загальна і паротидна секреція, фізико-хімічні властивості ротової рідини і секрету привушних слинних залоз. В зв'язку з цим в залозах починає розвиватися запальна реакція (поява в секреті нейтрофільних лейкоцитів), значне зменшення залозистої тканини за рахунок реактивної гіперплазії стромы вірогідно у відповідь на зміни гормонального статусу.

Література

1. Асиятилов А.Х. Состояние слюноотделительной системы у больных сialoadenozom при патологии щитовидной железы / А.Х. Асиятилов, Г.А. Асиятилов, Х.А. Ордашев // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2012. - №1. - С.28-30.
2. Ахмедханов И.А. Особенности саливации и состояния полости рта у пациентов с патологией органов эзофагогастроудоденальной зоны / И.А. Ахмедханов, И.В. Маев, Г.И. Лукина // Стоматология для всех. - 2012. - №4. - С. 57-59.
3. Балаболкин М.И. Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета / М.И. Балаболкин // Терапевтический архив. - 2000. - Т. 72. - № 10. - С. 5-10.
4. Бондар П.Н. Эндокринология / П.Н. Бондар, Г.П. Михальчишин, Ю.И. Комисаренко, О.М. Приступок // Учебник для студентов высших медицинских учебных заведений IV уровня аккредитации. - Нова Книга. - 2007. - Винница. - С. 343.
5. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учебное пособие / Т.П. Вавилова - 2-е изд. испр. и доп. - 2008. - 208с.
6. Денисов А. Б.Слюна и слюнные железы / А. Б. Денисов ; Российская акад. мед. наук. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Изд-во РАМН, 2009. - 470 с.
7. Звягинцева Т.Д. Метаболический синдром и його корекція / Т.Д. Звягинцева, І.М. Плутенко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2009. - № 3 (28). - С. 31-36.
8. Мустафина С.В. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа / С.В. Мустафина, Г.И. Симонова, О.Д. Рымар // Сахарный диабет. - 2014. - №3. - С. 17-22.
9. Ордашев Х.А. Диабетические сialoadenozы / Х.А. Ордашев // Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции. - Махачкала. - 2015. - С. 149-152.
10. Ордашев Х.А. Поражение слюнных желез при сахарном диабете / Х.А. Ордашев, А.Х. Асиятилов // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний и поврежденных слюнных желез». - Москва. - 2009. - С. 47.
11. Радыш И.В. Иммунологический статус слюны женщин в разные фазы менструального цикла / И.В. Радыш, А.М. Аванесов, А.А. Сутормина [и др.] // Технология живых систем. - 2011. - №3. - С. 7-9.
12. Уоткинс П. Дж. Сахарный диабет / П. Дж. Уоткинс. - М. : Издательство БИНОМ. - 2006. - 134 с.
13. Merlo Carolina Parotid sialosis. Morphometrical analysis of the glandular parenchyma and stroma among diabetic and alcoholic patients / Carolina Merlo, Luciana Bohl, Carmen Carda, Maria Elsa Gómez de Ferraris, Miriam Carranza // Journal of Oral Pathology & Medicine. - 2010. - Jan. - Vol. 39 (1). - P. 10-15.
14. Galagdina A.A. / Mechanisms of disorders of the functional and morphological condition of salivary glands in case of diabetes mellitus and their role in oral mucosa lesions / A.A. Galagdina // Achievements of Clinical and Experimental Medicine. - 2015. - Том 23, № 2-3. - P. 12-13.
15. Mandel L. Sialadenosis associated with diabetes mellitus: a case report / Mandel L. // J. of Oral & Maxillofac. Surg. - 2002. - Vol.60 (6). - P.696-698.
16. Mandic R. Sialadenosis of the major salivary glands in a patient with central diabetes insipidus —Implications of a quapor in water channels in the pathomechanism of sialadenosis / R. Mandic, A. Teymoortash, P.H. Kann [et al.] // Exp.Clin. Endocrinol. Diabetes. - 2005. - Vol.113. - P.205.
17. Vaughan N.J. A review of European experience with aggregated diabetes databases in the delivery of quality care to establish a future vision of their structure and role / N.J. Vaughan // Diabetes Nutr. Metab. - 2001. - Vol. 14, № 2. - P. 86-87.
18. Quirino M.R. Oral manifestations of diabetes mellitus in controlled and uncontrolled patients / M.R. Quirino, E.G. Birman, C.R. Paula // Braz Dent J. - 1995. - Vol.6. - P.131.
19. Tuzun E. Possible role of gangliosides in salivary gland complications of diabetes / E. Tuzun, A.C. Hatemi, K. Memisoglu // Med Hypotheses. - 2000. - Vol.54. - P.910.

Рефератр

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИАЛОАДЕНИТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Короленко И.А., Рыбалов О.В.

Ключевые слова: сахарный диабет, слюнные железы, сиалоаденит.

Актуальным вопросом современной стоматологии, что привлекает внимание многих исследователей, является связь патологии эндокринной системы и работы слюнных желез. Особое значение имеют связи поджелудочной железы со слюнными железами. Одним из наиболее распространенных заболеваний всей эндокринной системы организма является поражение поджелудочной железы в виде сахарного диабета. Патологические изменения в полости рта, вызванные этим заболеванием, влияют на качество жизни пациентов и вынуждают их обращаться за помощью к врачу-стоматологу. Несмотря на широкий спектр изученных вопросов, касающихся сахарного диабета, много аспектов реактивно-дистрофических изменений в слюнных железах на его фоне дискутируются и продолжают быть актуальными. Цель исследования - описание характерных клинических признаков сиалоаденита у больных на фоне сахарного диабета II типа на основании исследования секреции, физико-химических, цитологических свойств секрета и искусственного контрастирования протоков околоушных слюнных желез. Материалы и методы исследования. Результаты данного исследования базируются на анализе обследования 15 пациентов с двусторонним увеличением околоушных слюнных желез на фоне сахарного диабета II типа. Возраст больных – от 42 до 53 лет. Количество мужчин – 6, женщин – 9. Согласно результатам проведенного обследования, у больных с двусторонним увеличением околоушных слюнных желез на фоне сахарного диабета II типа страдает общая и паротидная секреция, физико-химические свойства ротовой жидкости и секрета околоушных слюнных желез. В связи с этим в железах начинает развиваться воспалительная реакция (появление в секрете нейтрофильных лейкоцитов), на сиалограммах наблюдается значительное уменьшение железистой ткани за счет реактивной гиперплазии стромы вероятно в ответ на изменения гормонального статуса.

Summary

SPECIFIC FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF SIALADENITIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II

Korolenko I.A., Rybalov O.V.

Key words: diabetes mellitus, salivary glands, sialadenitis.

One of the topical issues in modern dentistry, attracting the attention of many researchers, is the connection between the pathology of the endocrine system and the functioning of salivary glands. The association between the condition of pancreas and salivary glands is of particular importance. One of the most common endocrine diseases that involve the entire body is diabetes mellitus. Oral pathological changes caused by this disease affect the quality of life of patients and force them to seek help from dentists. Despite a wide range of studied issues related to diabetes mellitus, many aspects of reactive degenerative changes in the salivary glands that occur under this disease are still discussible. The purpose of this research is to describe specific clinical manifestations of sialadenitis in patients with diabetes mellitus type II based on the studies of secretion, physical, chemical and cytological properties of secretion and artificial contrasting of the parotid ducts of salivary glands. Materials and methods of the research. The results of this research are based on the analysis of examination of 15 diabetic patients with bilateral enlargement of parotid salivary glands aged 42 – 53 (males, n=6; females, n=9). The results obtained have demonstrated that general and parotid secretion is mainly affected, physical and chemical properties of oral fluid and secretion from the parotid salivary glands are changed due to the disease. This results in the development of inflammation within the glands (neutrophilic leukocytes are detected in secretion), and sialograms show significant loss of glandular tissue due to reactive stromal hyperplasia, probably in response to the changes in hormonal status.

УДК 616.724-001:616.314-76-77

Лунькова Ю.С., Березій М.В., Новіков В.М.

РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ В ДИНАМІЦІ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ВИВИХАХ МЕНІСКІВ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Вступ. Якість життя у медицині стосується, насамперед, стану здоров'я, хоча й має в основі суб'єктивне сприйняття та є характеристикою фізичного, емоційного і соціального станів респондентів. Мета роботи: дослідження динаміки змін якості життя пацієнтів з вивихами суглобових дисків (менісків) СНЩС в процесі ортопедичного лікування. Матеріал і методи дослідження. Нами було обстежено 75 пацієнтів та сформовано дві дослідні групи, пацієнти яких мали внутрішні порушення скронево-нижньощелепного суглоба, та групу контролю. Результати дослідження. У статті наведено аналіз результатів лікування за критерієм «якість життя» порівняльно в клінічних групах та відносно контрольної групи. В цілому у хворих обох груп рівень якості життя став кращим. Висновки. Якість життя пацієнтів значною мірою покращується після ортопедичного лікування вивихів суглобових дисків СНЩС. Опитувальник ВООЗЯЖ-100 може бути використаним як прогностичний критерій кінця захворювання. В перспективі: застосовування опитувальника в оцінюванні якості допомоги ортопедів-стоматологів при лікуванні пацієнтів з вивихами суглобових дисків СНЩС.

Ключові слова: якість життя, вивихи дисків СНЩС, ортопедичне лікування, опитувальник.

Робота виконана згідно з планом наукових досліджень кафедри ортопедичної стоматології за комплексною темою: "Нові технології, сучасні і вдосконалені зуботехнічні матеріали в реабілітації хворих з патологією зубощелепної системи" (державний реєстраційний № 0111U006304).

Вступ

Якість життя у медицині стосується, насамперед, стану здоров'я, хоча й має в основі суб'єктивне сприйняття та є характеристикою фізичного, психологічного, емоційного і соціального станів респондентів. Проводячи сучасні медичні дослідження в більшості випадків використовують різні методики визначення якості життя (ЯЖ). Для отримання даних дослідження користуються різними методиками визначення якості життя. В США і Європі створені спеціальні центри, які займаються розробкою таких опитувальників [1].

Опитувальники використовують стандартні інструменти оцінки ЯЖ, такі, як індекси та профілі.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) внесла великий вклад в дослідження наукового вивчення цієї проблеми тим, що були запропоновані головні критерії якості життя.

ВООЗ визначає ЯЖ «... як сприйняття індивідами їх положення в житті в контексті культури та системи цінностей, в яких вони живуть, і відповідно з їх власними цілями, сподіваннями, стандартами і турботами...» [2].

Захворювання скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС) є функціональними порушеннями в багатьох випадках [3]. Порушення стану здоров'я пацієнтів із захворюваннями СНЩС знижують якість життя пацієнтів [4]. Використання опитувальника ЯЖ ефективно при різних методах лікування. Оцінка сприйняття ЯЖ пацієнта з урахуванням застосування аналогічних анкет дає можливість точно визначити метод лікування, а також аналізувати результати його застосування за параметрами об'єктивної наукової оцінки та суб'єктивної точки зору пацієнта. У комплексі з іншими параметрами оцінка якості

життя може застосовуватись як фактор, що визначає прогноз захворювання та впливає на ефективність лікування [5,6,7,8,9].

Мета роботи

Дослідження динаміки змін якості життя у пацієнтів з вивихами суглобових дисків (менісків) СНЩС в процесі ортопедичного лікування.

Матеріал та методи дослідження

Нами було обстежено 75 пацієнтів та сформовано дві дослідні групи та групу контролю. Групи досліджуваних були сформовані лише з жінок, які мали вивих суглобових дисків СНЩС. Перша група досліджуваних була сформована з пацієнтів з одностороннім вивихом суглобових дисків СНЩС. В другій групі досліджуваних було діагностовано двобічний вивих суглобових дисків. Вік досліджуваних від 21 до 55 років. Першу групу склали 21 пацієнтка, другу групу досліджуваних – 29. Третя група (контрольна) складалась з 25 досліджуваних без патології в СНЩС.

З метою визначення взаємовпливу ортопедичного лікування та якості життя пацієнтів, які мають вивихи суглобових дисків СНЩС, ми використали опитувальник «Всесвітня Організація Охорони Здоров'я якість життя – 100» (ВООЗЯЖ - 100) [2]. Методика використання опитувальника полягає в оцінці аспектів якості життя, які є загальними для всіх опитуваних та має модульну структуру [10].

Загальне значення якості життя шкалується у позитивному напрямку - більш високі значення - більш висока якість життя [11]. Проте, є три негативно орієнтовані субсфери F1, F8, F11, тобто вони підсумовуються із зворотним знаком. Рахунок субсфери обчислюється шляхом підсумовування.

Рахунок окремої сфери обчислюється шляхом підсумовування рахунків субсфер. Статистичну обробку результатів виконували з використанням пакетів програм MS Microsoft Office Excel та математично-статистичної обробки даних для оцінки між групами [12].

Результати дослідження

Порівняння результатів дослідження першої та другої групи проводилось відносно отриманих результатів в контрольній групі та між самими групами.

Результати оцінки порівняння по сферах обстежених осіб контрольної, першої та другої групи до початку лікування наведено в таблиці 1.

Таблиця 1.

Оцінка якості життя обстежених осіб контрольної, першої та другої групи до початку лікування ($M \pm m$).

Значення сфери	Значення показників якості життя у обстежених осіб без вивиху та з вивихом суглобового диску СНЩС до лікування.		
	Без вивиху	Однобічний вивих	Двобічний вивих
Загальна оцінка якості життя і стану здоров'я	19,40 \pm 0,26	12,10 \pm 0,89	10,48 \pm 0,76
Фізична сфера	17,55 \pm 0,41	10,59 \pm 0,80	9,69 \pm 0,64
Психологічна сфера	16,98 \pm 0,40	11,75 \pm 0,678	11,51 \pm 0,60
Рівень незалежності	18,75 \pm 0,31	15,62 \pm 0,64	13,32 \pm 0,65
Соціальні взаємостосунки	18,01 \pm 0,23	16,79 \pm 0,50	15,16 \pm 0,44
Навколишнє середовище	15,43 \pm 0,08	14,98 \pm 0,29	13,49 \pm 0,30
Духовна сфера	18,72 \pm 0,36	16,10 \pm 0,34	14,83 \pm 0,44

Результати оцінки порівняння по сферах обстежених осіб контрольної, першої та другої групи

після місяця після початку лікування наведено в таблиці 2.

Таблиця 2.

Оцінка якості життя обстежених осіб контрольної, першої та другої групи через місяць після початку лікування ($M \pm m$).

Значення сфери	Значення показників якості життя протягом лікування у пацієнтів з вивихом суглобового диску СНЩС.		
	Без вивиху	Однобічний вивих	Двобічний вивих
Загальна оцінка якості життя і стану здоров'я	19,40 \pm 0,26	13,19 \pm 0,91	12 \pm 0,74
Фізична сфера	17,55 \pm 0,41	11,27 \pm 0,64	10,54 \pm 0,60
Психологічна сфера	16,98 \pm 0,40	12,27 \pm 0,48	12,27 \pm 0,35
Рівень незалежності	18,75 \pm 0,31	15,62 \pm 0,33	15,34 \pm 0,35
Соціальні взаємостосунки	18,01 \pm 0,23	16,79 \pm 0,41	16,77 \pm 0,34
Навколишнє середовище	15,43 \pm 0,08	14,98 \pm 0,14	14,82 \pm 0,10
Духовна сфера	18,72 \pm 0,36	16,10 \pm 0,30	16,00 \pm 0,26

Таблиця 3.

Оцінка якості життя обстежених осіб контрольної, першої та другої групи після лікування ($M \pm m$).

Значення сфери	Значення показників якості життя після лікування у пацієнтів з вивихом суглобового диску СНЩС.		
	Без вивиху	Однобічний вивих	Двобічний вивих
Загальна оцінка якості життя і стану здоров'я	19,40 \pm 0,26	19,40 \pm 0,26	17,24 \pm 0,40
Фізична сфера	17,55 \pm 0,41	17,55 \pm 0,41	16,17 \pm 0,34
Психологічна сфера	16,98 \pm 0,40	16,98 \pm 0,40	15,70 \pm 0,40
Рівень незалежності	18,75 \pm 0,31	18,75 \pm 0,31	17,68 \pm 0,33
Соціальні взаємостосунки	18,01 \pm 0,23	18,01 \pm 0,23	17,29 \pm 0,32
Навколишнє середовище	15,43 \pm 0,08	15,43 \pm 0,08	15,60 \pm 0,06
Духовна сфера	18,72 \pm 0,36	18,72 \pm 0,36	19,10 \pm 0,30

Результати оцінки порівняння по сферах обстежених осіб контрольної, першої та другої групи після лікування наведено в таблиці 3.

Порівнюючи результати оцінки дослідження сфери «G» першої та другої груп відносно контрольної групи до лікування спостерігаємо негативну динаміку. В той же час результати сфери «G» в першій групі мають зниження показників відносно показників другої групи. Під час лікування значних змін в покращенні загальної якості життя та стану здоров'я респондентів не відбулось, а після лікування ми спостерігаємо значне покращення якості життя та стану здоров'я респондентів в першій та другій групах відносно контрольної групи досліджуваних.

Аналізуючи дослідження результатів сфери «G» 1 та 2 групи пацієнтів спостерігаємо невелике покращення в 1 групі відносно 2 групи в процесі всього дослідження та значне покращення результатів відносно до показників цих груп до лікування та під час лікування. В результаті лікування значно покращились якість життя та стан здоров'я респондентів 1 та 2 групи відносно отриманих результатів в контрольній групі.

Порівняння результатів сфери «G» опитувальника «ВООЗЯЖ - 100» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування наведені в додатку «А» Рис. 1.

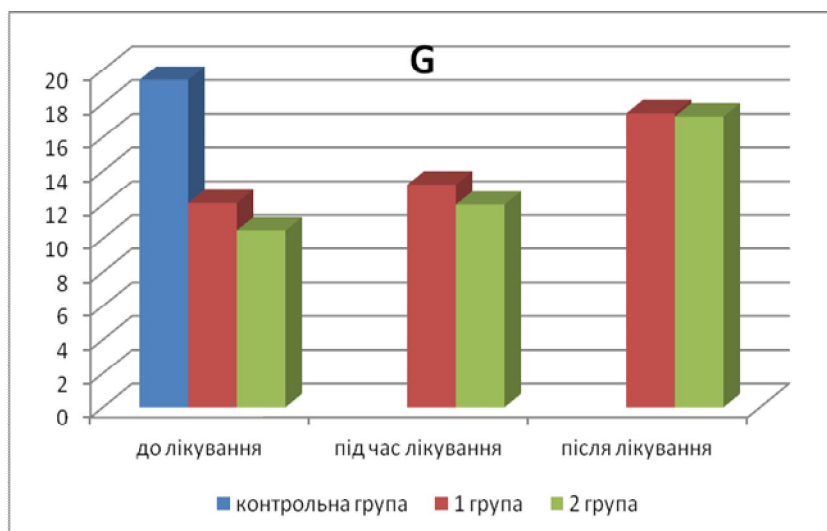


Рис. 1. Порівняння результатів сфери «G» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування.

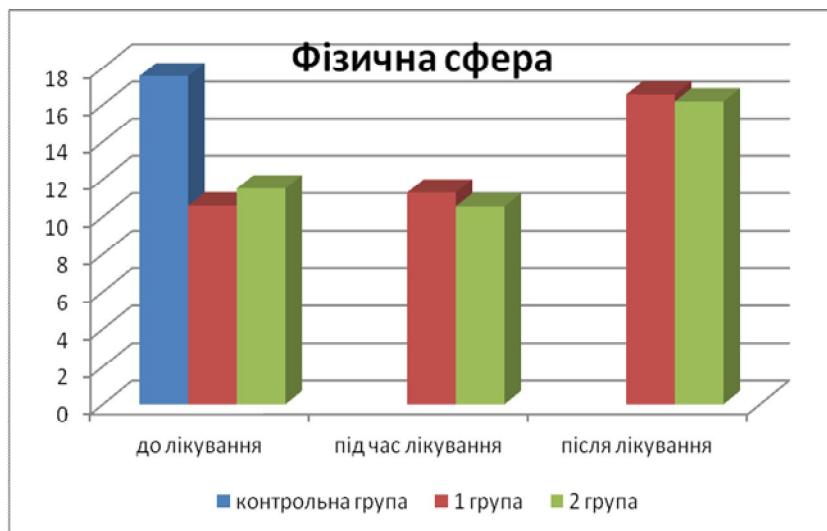


Рис. 2. Порівняння результатів «Фізичної сфери» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування.

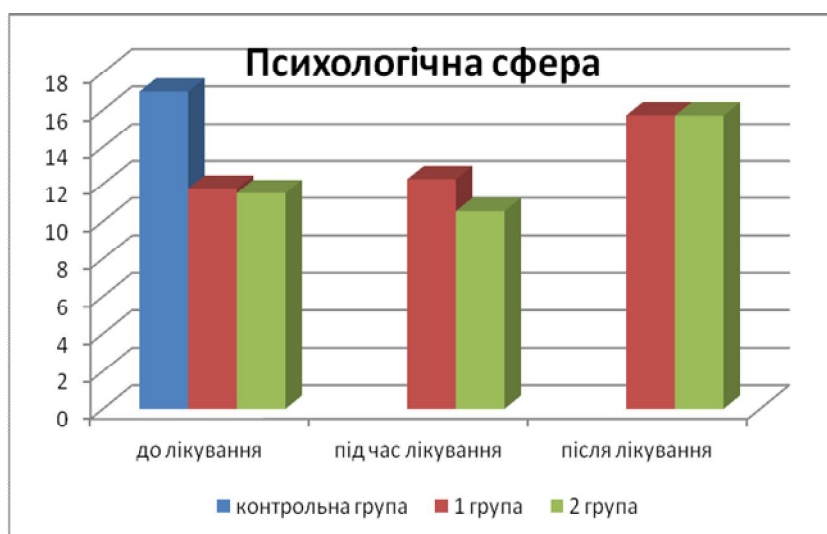


Рис. 3. Порівняння результатів «Психологічної сфери» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування.

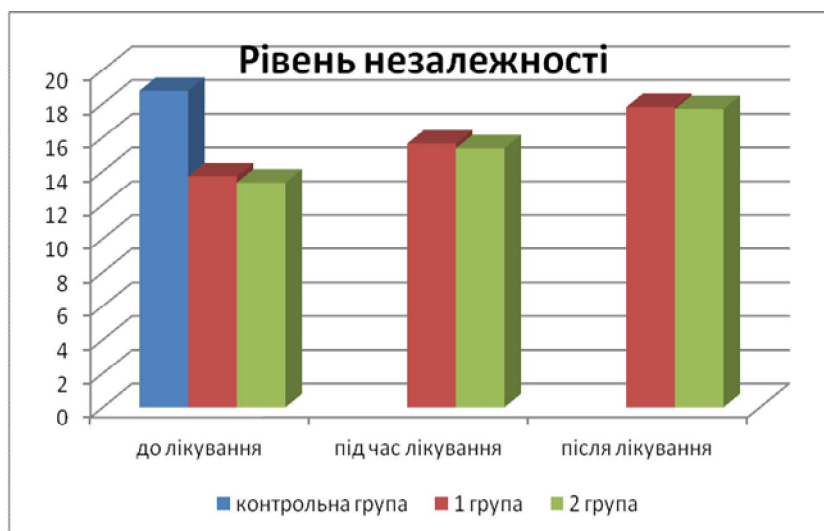


Рис. 4. Порівняння результатів сфери «Рівень незалежності» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування.

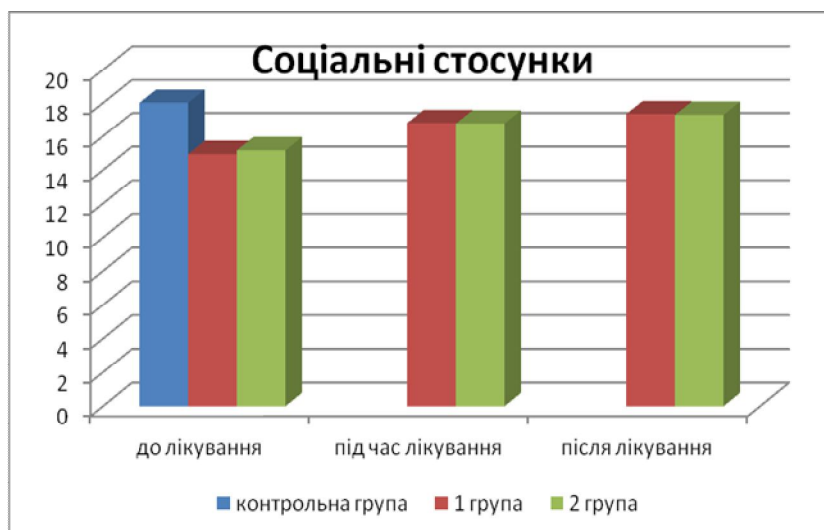


Рис. 5. Порівняння результатів сфери «Соціальні стосунки» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування.



Рис. 6. Порівняння результатів сфери «Навколишнє середовище» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування.

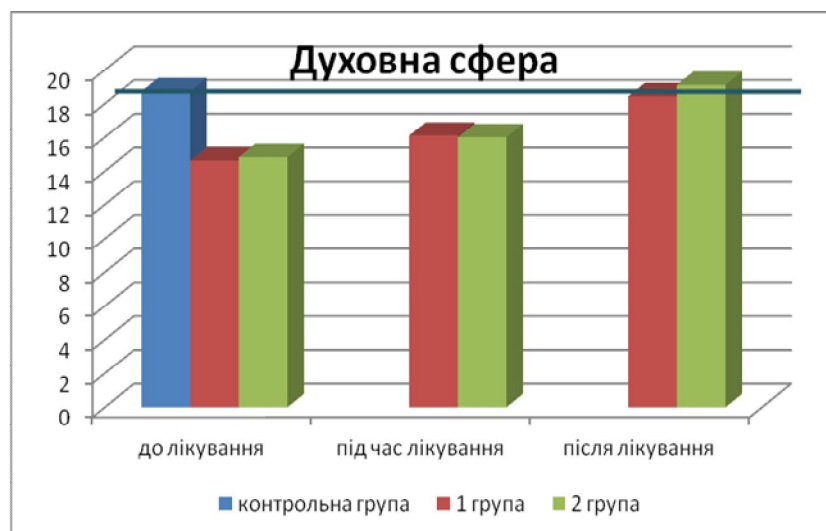


Рис. 7. Порівняння результатів дослідження «Духовної сфери» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування.

Порівнюючи результати «Фізичної сфери» першої та другої груп відносно контрольної групи, бачимо, що якість життя респондентів до лікування має менші показники в 1 групі відносно 2 групи та значно менші відносно контрольної групи. Під час лікування значних змін в покращенні якості життя респондентів не відбулось. Відносно контрольної групи у хворих 1 та 2 груп після лікування ми спостерігаємо значне покращення якості життя.

Порівнюючи 1 та 2 групи досліджуваних між собою, спостерігаємо: до лікування кращий результат у 2 групи в порівнянні з 1 групою; під час та після лікування визначено покращення якості життя респондентів у 1 групі відносно 2 групи. Порівнюючи результати після лікування 1 та 2 груп, спостерігаємо значне покращення результатів відносно показників цих груп до лікування та під час лікування.

Аналізуючи результати дослідження «Фізичної сфери» в 1 та 2 групах, визначаємо значне зменшення неприємних фізичних відчуттів, покращення сну. Респонденти почали відчувати більше енергії, ентузіазму та витривалості.

Порівняння результатів «Фізичної сфери» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування наведені в додатку «А» Рис. 2.

Порівнюючи результати «Психологічної сфери» обох груп відносно контрольної, бачимо, що показники якості життя респондентів до лікування знижені в 2 групі відносно 1 та значно знижені відносно контрольної групи. Під час лікування відбувається погіршення якості життя респондентів 2 групи відносно контрольної та 1 групи. У 1 групі відносно контрольної групи визначається незначне покращення якості життя. Порівнюючи результати у 1 та 2 групах після лікування з контрольною групою, ми спостерігаємо значне покращення якості життя респондентів. Після лікування ми спостерігаємо, що результати якості життя пацієнтів 1 та 2 групи стали на однаковий

рівень.

Порівнюючи результати 1 та 2 групи після лікування з результатами до лікування та під час лікування, спостерігаємо значне покращення.

Аналізуючи результати «Психологічної сфери» респондентів 1 та 2 груп, треба зазначити, що після лікування у досліджуваних значно збільшились позитивні почуття: задоволення від життя, заспокоєння, щастя, покращилось мислення, пам'ять, здатність засвоювати нову інформацію (навчатися), здатність до зосередження уваги і прийняття рішень, збільшилось почуття власної цінності себе як особистості. Стало більш позитивним сприйняття зовнішнього вигляду свого тіла. Зменшились негативні почуття - пригніченість, смуток, почуття провини, сльозливість, відчай, нервозність, тривога, відсутність задоволення від життя.

Порівняння результатів «Психологічної сфери» опитувальника «ВООЗЯЖ - 100» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування наведені в наведені в додатку «А» Рис. 3.

Порівнюючи результати дослідження сфери «Рівень незалежності» 1 та 2 груп відносно контрольної групи, бачимо, що якість життя респондентів до лікування має негативну динаміку в 2 групі відносно 1 та значне зменшення показників відносно контрольної групи. Якість життя респондентів 1 та 2 груп покращилась під час лікування. При зіставленні результатів контрольної групи з результатами у 1 та 2 групах досліджуваних після лікування ми спостерігаємо значне покращення якості життя.

Порівнюючи результати дослідження 1 та 2 груп пацієнтів між собою, спостерігаємо: до лікування кращий результат у 1 групі в порівнянні з 2; під час та після лікування - покращення якості життя респондентів в 1 групі відносно 2. Порівнюючи результати після лікування хворих 1 та 2 груп спостерігаємо значне покращення результатів відносно до показників цих груп до та під

час лікування.

Аналізуючи результати сфери «Рівень незалежності» 1 та 2 груп спостерігаємо, що значно покращилась здатність індивіда пересуватися з одного місця до іншого, виконувати свої звичайні повсякденні справи, збільшилась можливість використання індивідом власної енергії для роботи, зменшилась залежність від медичного або альтернативного лікування.

Порівняння результатів сфери «Рівень незалежності» опитувальника «ВООЗЯЖ - 100» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування наведені в додатку «А» Рис. 4.

Порівнюючи результати сфери «Соціальні стосунки» 1 та 2 груп відносно контрольної групи, бачимо, що якість життя респондентів до лікування має менші показники у 1 групі відносно 2 групи та значно менші відносно контрольної групи. Якість життя респондентів 1 та 2 групи покращилась під час лікування та стала на одному рівні в обох групах. Порівняно з контрольною групою у хворих 1 та 2 груп після лікування ми спостерігаємо значне покращення якості життя.

Порівнюючи результати у 1 та 2 групах досліджуваних між собою, спостерігаємо: до лікування кращий результат у 2 групі в порівнянні з 1; якість життя респондентів 1 та 2 груп покращилась під час лікування та стала на одному рівні в обох групах. Порівнюючи результати після лікування пацієнтів, спостерігаємо значне їх покращення відносно до показників цих груп до та під час лікування.

Аналізуючи дослідження результатів сфери «Соціальні стосунки» респондентів 1 та 2 груп, констатуємо, що значно покращився ступінь, при якому люди відчувають дружелюбність, у порівнянні з тим, чого б вони бажали для близьких (дружніх і любовних) стосунків у своєму житті. Збільшилось відчуття підтримки, полегшення і можливості отримати практичну допомогу з боку сім'ї і друзів, бажання сексу, здатність висловлювати свої вподобання, задовольняти їх та отримувати при цьому задоволення.

Порівняння результатів сфери «Соціальні стосунки» опитувальника «ВООЗЯЖ - 100» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування наведені в додатку «А» Рис. 5.

Порівнюючи результати сфери «Навколишнє середовище» 1 та 2 груп відносно контрольної групи, спостерігаємо зниження показників якості життя респондентів до лікування в 1 групі відносно 2 та значне зниження результатів відносно контрольної групи. Якість життя респондентів 1 та 2 груп покращилась під час лікування та стала кращою у 2 та значно покращилась у 1 групі. При порівнянні з контрольною групою 1 групи досліджуваних після лікування, ми спостерігаємо значне покращення якості життя респондентів, що досягає рівня контрольної групи.

Порівнюючи результати в 1 та 2 групах досліджуваних між собою, спостерігаємо: до лікування кращий результат у 2 групі в порівнянні з

1; якість життя респондентів 1 та 2 груп покращилась під час лікування та стала значно кращою у 1 групі ніж у 2. Порівнюючи результати після лікування хворих 1 та 2 груп, спостерігаємо значне покращення результатів відносно до показників цих груп до та під час лікування, особливо у 2 групі.

Аналізуючи дослідження результатів сфери «Навколишнє середовище» 1 та 2 груп визначаємо, що у людей збільшилось почуття безпеки і захищеності від фізичного ушкодження; збільшилось бажання і можливість індивіда здобування нових навичок та знань, почуття незалежності, покращився погляд індивіда на медичну і соціальну допомогу, збільшились можливість і схильність індивіда до проведенні дозвілля, розваг і відпочинку. Покращилось сприйняття навколишнього середовища. В 2 групі після лікування відносно контрольної групи рівень якості життя став кращим, ніж рівень у контрольній групі, що можливо пояснити суб'єктивним сприйняттям якості життя – ейфорією після лікування.

Порівняння результатів сфери «Навколишнє середовище» опитувальника «ВООЗЯЖ - 100» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування наведені в додатку «А» Рис. 6.

Порівнюючи результати сфери «Духовна сфера» 1 та 2 груп відносно контрольної групи бачимо, що якість життя респондентів до лікування має негативну динаміку в 1 групі відносно 2 та ще більш негативну динаміку відносно контрольної групи. Якість життя респондентів 1 та 2 груп покращилась під час лікування та стала однаковою у 1 та 2 групах. При порівнянні результатів у 1 групі досліджуваних з контрольною групою після лікування ми спостерігаємо значне покращення якості життя респондентів, що відповідає рівню контрольної групи. Порівнюючи результати у 1 та 2 групах досліджуваних між собою, спостерігаємо: до лікування кращий результат у 2 групі в порівнянні з 1 групою; якість життя респондентів 1 та 2 групи покращилась під час лікування та стала кращою у 1 групі ніж у 2. Порівнюючи результати після лікування у 1 та 2 групах, спостерігаємо значне покращення результатів відносно до показників цих груп до лікування та під час лікування, особливо у 2 групі.

Аналіз дослідження результатів «Духовної сфери» у 1 та 2 групах показав, що значно покращився ступінь впливу особистих переконань на якість життя.

Порівняння результатів дослідження сфери «Духовна сфера» опитувальника «ВООЗЯЖ - 100» пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування наведені в додатку «А» Рис. 7.

Висновки

Аналіз проведеного дослідження свідчить, що використання опитувальника ВООЗЯЖ-100 у пацієнтів з вивихами суглобових дисків (менісків) СНЩС є доцільним. Опитувальник може викори-

стовуватись для оцінки динаміки лікування цієї складної патології, він також може бути використаний як прогностичний критерій закінчення захворювання. Залежність якості життя від ортопедичного лікування вивихів суглобових дисків СНЩС є значною, а лікування, в свою чергу, призводить до покращення якості життя досліджуваних пацієнтів.

В перспективі дослідження, викладене в даній статті, надає можливість практично використовувати опитувальник в оцінюванні якості допомоги ортопеда-стоматолога пацієнту в складі комплексного лікування хворих з вивихами суглобових дисків СНЩС.

Література

1. Січкарук І.М. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / І.М. Січкарук, А.В. Ягінський // Внутренняя медицина журн. - 2007. - № 3. - С. 57-62.
2. Resources for New WHOQOL Centres. Translation Methodology, Preparation and Administration of the Pilot WHOQOL. Scoring and Analysis. - Geneva: WHO (MNH/PSF/95.2.Rev.1), 1995. - 22 p.
3. Новіков В.М. Стоматогнатичний статус пацієнтів із детермінованою патологією органів щелепно-лицевої ділянки / В.М. Новіков // Український стоматологічний альманах. - 2009. - № 1. - С. 32-34.
4. Худорошков Ю.Г. Влияние внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава на показатели качества жизни пациентов с зубочелюстными аномалиями / Ю.Г. Худорошков, П.В.

- Ишмурзин, М.А. Данилова // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 5. - С. 55-57.
5. Тарасова Т.В. Некоторые параметры качества жизни больных с дисфункциональными нарушениями височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) / Татьяна Викторовна Тарасова, Илья Александрович Захаркин, Александра Игоревна Саушева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 2-2. - С. 105-109.
6. Renner-Sitar K. Factors related to oral health related quality of life in TMD patients / K. Renner-Sitar, A. Celebić, K. Mehulić, N. Petricević // Coll. Antropol. - 2013. - No. 37 (2). - P. 407-413.
7. Resende C.M. Quality of life and general health in patients with temporomandibular disorders / C.M. Resende, A.C. Alves, L.T. Coelho [et al.] // Braz. Oral Res. - 2013. - No. 27 (2). - P. 116-121.
8. Tjakkes G.H. TMD pain: the effect on health related quality of life and the influence of pain duration. / G.H. Tjakkes, J.J. Reinders, E.M. Tenverger, B. Stegenga // Health Qual. Life Outcomes. - 2010. - No. 2. - P. 1-8.
9. Barros M. The impact of orofacial pain on the quality of life of patients with temporomandibular disorder. / M. Barros, P.I. Serai-darian, M.I. Côrtes, L.V.de Paula // J. Orofac. Pain. - 2009. - No.23(1). - P. 28-37.
10. Новіков В.М. Якість життя та її оцінка в процесі лікування хворих з м'язово-суглобовою дисфункцією скронево-нижньощелепних суглобів / В.М.Новіков, Ю.С.Луцькова // Актуальні питання та проблеми розвитку стоматології на сучасному етапі: збірник наукових праць. - Полтава: ТОВ «АСМІ», 2011. - С. 59-62.
11. Методика оцінки якості життя Всесвітньої організації охорони здоров'я: українська версія / [В.П. Васильєв, М.М. Гончар, Л.В. Нілова та ін.]. За ред. С.В.Підченко. - Дніпропетровськ, 2001. - 58 с.
12. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева // ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - Т. 500. - С. 384.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В ДИНАМИКЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ВЫВИХАХ МЕНИСКОВ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА.

Луцькова Ю.С., Березий Н.В., Новиков В.М.

Ключевые слова: качество жизни, вывихи дисков ВНЧС, ортопедическое лечение, опросник.

Вступление. Качество жизни в медицине касается, прежде всего, состояния здоровья, хотя и имеет в основе субъективное восприятие и является характеристикой физического, эмоционального и социального состояния респондентов. Цель работы. Исследование динамики изменений качества жизни у пациентов с вывихами суставных дисков (менисков) ВНЧС в процессе ортопедического лечения. Материал и методы исследования. Нами было обследовано 75 пациентов и сформировано две группы исследования, пациенты которых имели внутренние нарушения височно-нижнечелюстного сустава, и группу контроля. Результаты исследования. В статье приводится анализ результатов лечения по критерию «качество жизни» сравнительно в клинических группах и относительно контрольной группы. В целом уровень качества жизни пациентов стал лучше. Выводы. Качество жизни пациентов в значительной степени улучшается после ортопедического лечения вывихов суставных дисков ВНЧС. Опросник ВООЗЯЖ-100 может быть использован как прогностический критерий конца заболевания. В перспективе: применение опросника в оценке качества помощи ортопедов-стоматологов при лечении пациентов с вывихами суставных дисков ВНЧС.

Summary

RESULTS OF EVALUATION OF PATIENTS' LIFE QUALITY IN COURSE OF ORTHOPAEDIC CORRECTION OF TMJ MENISCUS DISLOCATION

Lunkova Yu.S., Bereziy N. V., Novikov V. M.

Key words: quality of life, dislocations of TMJ meniscus, orthopaedic treatment, questionnaire.

Introduction. The quality of life in medicine concerns, first of all, the state of health, although it is based on subjective perception and is a characteristic of the physical, emotional and social states of the respondents. Objective: to investigate the dynamics of changes in the quality of life in patients with dislocations of the TMJ joint discs (meniscus) in the process of orthopaedic correction. Material and methods of investigation. We examined 75 patients and formed two study groups, whose patients had internal temporomandibular joint disorders, and a control group. Results of the study. The article analyzes the results of the correction according to the criterion of "quality of life" compared in the clinical groups and in relation to the control group. In general, the quality of life of the patients has improved. Conclusions. The quality of life of the patients is greatly improved after orthopaedic correction of dislocations of TMJ meniscus. The OVO-100 questionnaire can be used as a prognostic criterion for the end of the disease. Application of the questionnaire in assessing the quality of care can be recommended to orthodontists in order to introduce into dental practice.

УДК 616.724 – 008.6

Новиков В.М., Рыбалов О.В., Яценко О.И., Яценко П.И.

АСИММЕТРИЯ РАЗМЕРОВ И ФОРМ СУСТАВНЫХ ГОЛОВОК - ОДНА ИЗ ПРИЧИН КОМПРЕССИОННО-ДИСЛОКАЦИОННОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Согласно литературным данным к этиологическим факторам дисфункций височно-нижнечелюстного сустава относят окклюзионные нарушения в виде концевых дефектов зубных рядов, повышенную стираемость зубов, неадекватную реставрацию зубов, ошибки в протезировании дефектов зубных рядов, аномалии прикуса, неврогенный фактор, асимметрию правой и левой половин нижней челюсти. Однако в литературе не отражены сведения о соответствии размеров и форм симметричных суставных головок у больных с явлениями компрессионно-дислокационной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Цель исследования - сравнительное изучение рентгенологических характеристик размеров и форм симметричных суставных головок нижней челюсти у больных с клиническими проявлениями компрессионно-дислокационной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Объекты и методы исследования. Проведена визуальная оценка 108 прицельных зонограмм височно-нижнечелюстного сустава с открытым и закрытым ртом и 49 ортопантомограмм у больных с проявлениями компрессионно-дислокационной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава с сравнительным описанием формы и размеров головок нижней челюсти правой и левой стороны. Результаты исследования. Выяснено, что у больных с проявлениями компрессионно-дислокационной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава имеет место асимметричное расположение суставных головок в суставной ямке как при закрытом, так и при открытом рте. При этом почти у каждого третьего пациента (29,6%) выявлена различной степени асимметрия размеров и форм суставных головок нижней челюсти, которая проявлялась в виде выраженной гиперплазии одной из головок, необычной остроконечной или плоской формой. Сделано заключение, что в патогенезе компрессионно-дислокационной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава ведущим звеном является асимметрия форм и размеров суставных головок нижней челюсти.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, дисфункция, асимметрия суставных головок.

Проведенное исследование является фрагментом плановой научно-исследовательской работы кафедры ортопедической стоматологии и имплантологии ВГУЗУ «УМСА» по комплексной теме: «Новые технологии, современные и усовершенствованные зуботехнические материалы в реабилитации больных с патологией зубочелюстной системы» (государственный регистрационный № 0111U006304), Самофинансирование.

В этиологии дисфункций височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) основное место отводят окклюзионным нарушениям в виде концевых дефектов зубных рядов, нарушениям межальвеолярных расстояний в связи с повышенной стираемостью жевательных поверхностей зубов, неадекватной реставрацией зубов, ошибками в протезировании дефектов зубных рядов и изготовлении съёмных протезов [3,5,16]. Кроме того, имеется ряд публикаций, характеризующих один из видов дисфункции ВНЧС, связанного с аномалиями прикуса, в частности, при наличии глубокого дистального, прогенического и др.

Считается, что аномалии прикуса, зубочелюстные аномалии и деформации сопровождаются структурными и функциональными изменениями височно-нижнечелюстного сустава, что обусловлено его тесными взаимосвязями с нервно-мышечным аппаратом черепно-челюстно-лицевой области и характером смыкания зубных рядов [10,11,14]. В перечне причин развития дисфункции ВНЧС отмечается роль неврогенного фактора, особенно у лиц с лабильной нервной системой, у которых нередко возникают парасимпатические жевательных мышц [1,2,15]. В небольшом числе научных исследований отражен мышечный характер дисфункции ВНЧС, связан-

ный с явлениями миалгии, что определяет этот вид дисфункции как мышечно-суставной [7,8]. В ряде работ обращено внимание исследователей на наличие асимметрии правой и левой половин нижней челюсти [12,13]. В обобщённом виде дисфункциональные состояния, как все заболевания ВНЧС, связывают с внутри- и внесуставными патологическими процессами [6,17]. При достаточно хорошо разработанных вопросах об анатомических формах суставных головок [4,9] в литературе не отражены сведения о соответствии размеров и форм симметричных суставных головок у больных с явлениями компрессионно-дислокационной дисфункции ВНЧС.

Цель исследования

Сравнительное изучение рентгенологических характеристик размеров и форм симметричных суставных головок нижней челюсти у больных с клиническими проявлениями компрессионно-дислокационной дисфункции ВНЧС.

Объекты и методы исследования

Исследованию подверглась визуальная оценка 108 прицельных зонограмм ВНЧС с открытым и закрытым ртом и 49 ортопантомограмм этих больных с проявлениями компрессионно-дислокационной дисфункции ВНЧС. Особое внимание относилось к описанию фор-

мы и размеров головок нижней челюсти правой и левой стороны.

Результаты исследования

По результатам визуального анализа 108 зоннограмм и 49 ортопантограмм больных с проявлениями компрессионно-дислокационной дисфункции ВНЧС оказалось, что у этой категории пациентов имело место асимметричное расположение суставных головок в суставной ямке. При закрытом рте одна из суставных головок была смещена кзади, что подтверждалось

несоответствием ширины суставной щели: в передних отделах она была расширена, в задних – сужена (компрессия биламинарной зоны). При открытом рте смещённая кзади суставная головка обычно находилась либо на переднем скате суставного бугорка, либо на его вершине. Симметричная суставная головка при этом располагалась, как правило, кпереди за вершиной суставного бугорка – рентгенологический симптом дислокации (рис. 1).

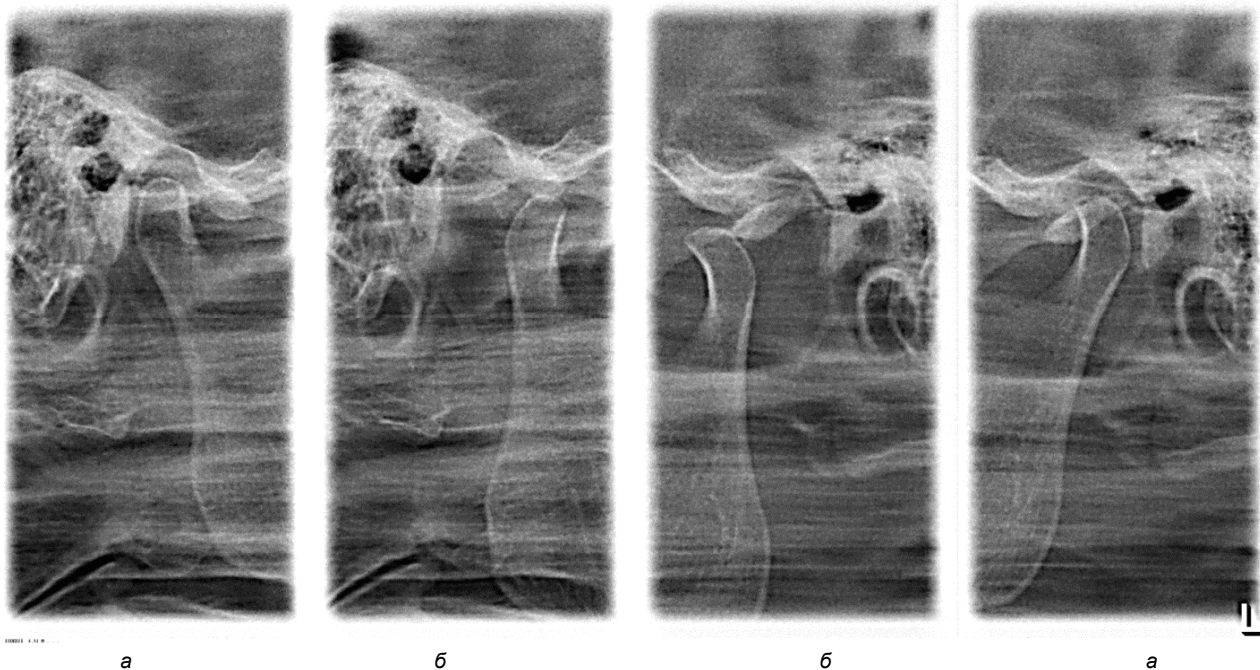


Рис. 1 Прицельные рентгенограммы обоих ВНЧС больной Д., 28 лет. При закрытом рте (а) суставная щель правого сустава сзади резко сужена (состояние компрессии), левого сустава – расширена. При открытом рте левая суставная головка смещена значительно кпереди от вершины суставного бугорка.
Диагноз: компрессионно-дислокационная дисфункция ВНЧС.

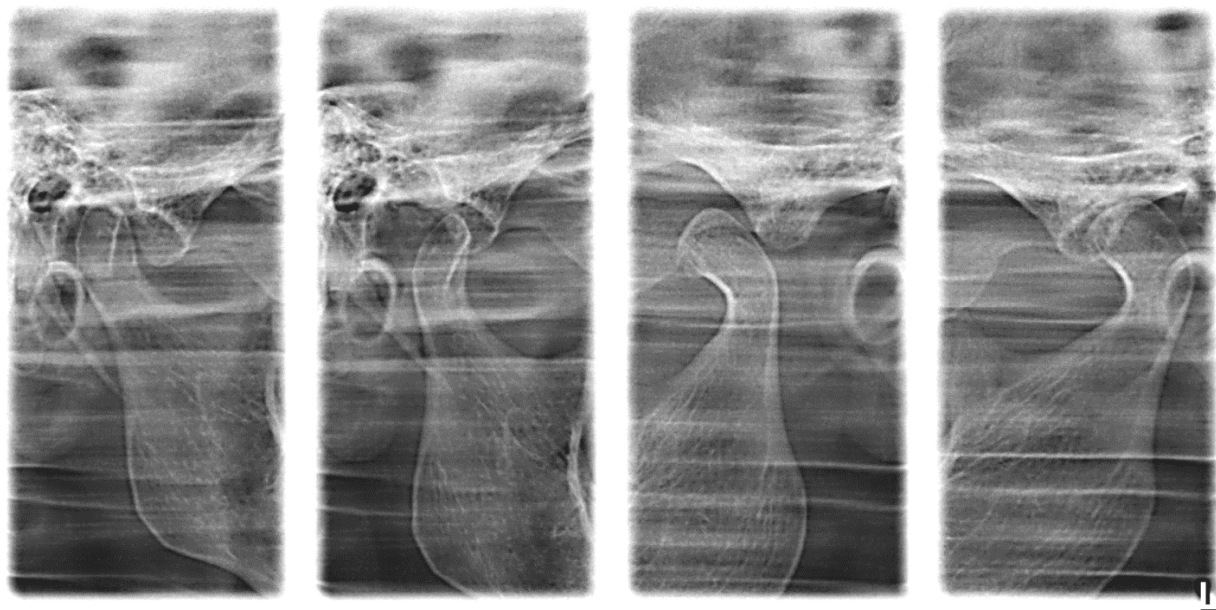


Рис. 2 Прицельные рентгенограммы ВНЧС больной С., 39 лет. Диагноз: компрессионно-дислокационная дисфункция ВНЧС – компрессия справа, дислокация слева. Левая суставная головка по размерам в 1,5 раза превышает правую.

У 76 пациентов (70,4%) из 108 наблюдаемых, по данным прицельных рентгенограмм ВНЧС и ортопантомограмм, суставные головки нижней челюсти по форме и размерам имели соответствия правой и левой стороны. При этом у большинства из них форма суставных головок была полуовальной (49 чел.), у 12 человек – слегка уплощенной, у 8 – плоской, у 7 – остроко-

нечной. У 15 человек они были широкими (до $13,3 \pm 0,5$ мм), у 54 – средними (до $11,4 \pm 0,2$ мм), у 7 – узкими, тонкими (до $9,1 \pm 0,4$ мм).

У 32 больных (29,6%) выявлена различной степени асимметрия размеров и форм суставных головок нижней челюсти, которая у 5 человек проявлялась в виде выраженной гиперплазии одной из головок (рис.2).

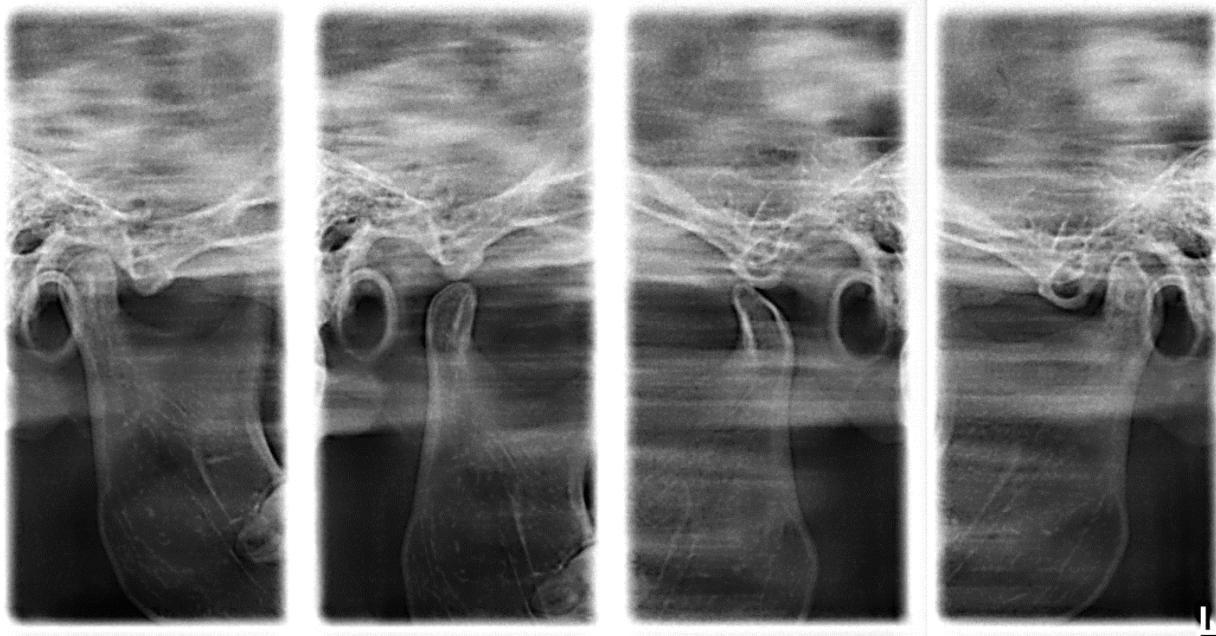


Рис. 3 Прицельные рентгенограммы ВНЧС больной К., 33 лет. Диагноз: компрессионно-дислокационная дисфункция ВНЧС – компрессия справа, дислокация слева. Левая суставная головка по размерам меньше правой и имеет остроконечную форму

У 5 пациенток одна из суставных головок была меньше другой и имела остроконечную форму (рис. 3).

Из 8 больных, имевших плоскую форму сус-

тавных головок, у 5 они были симметричными, у 3 одна из головок была плоской, другая – полуовальной (рис. 4).

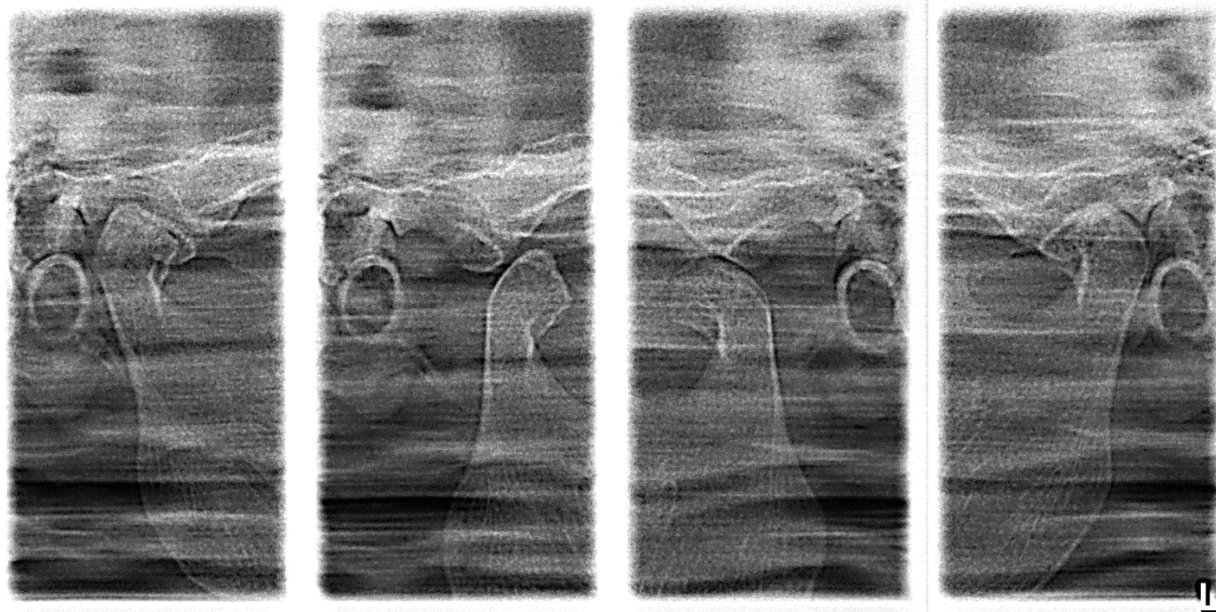


Рис. 4 Прицельные рентгенограммы ВНЧС больной Г., 26 лет. Диагноз: компрессионно-дислокационная дисфункция ВНЧС – компрессия слева, дислокация справа. Правая суставная головка имеет плоскую форму, левая – полуовальную.

У остальных 19 больных, имевших несоответствие форм и размеров суставных головок нижней челюсти, признаки асимметрии носили менее выраженный характер, но в достаточной мере хорошо определялись визуально.

Таким образом, по результатам проведенного анализа прицельных рентгенограмм ВНЧС у больных с явлениями компрессионно-дислокационной дисфункции сустава можно доказательно утверждать, что почти у третьей части из них в патогенезе заболевания ведущим звеном является асимметрия форм и размеров суставных головок нижней челюсти, то есть к этиологическому фактору следует отнести внутрисуставные нарушения.

Полученные данные имеют как теоретическое значение в понимании механизмов развития компрессионно-дислокационной дисфункции ВНЧС, так и практическое с позиций интерпретации прицельных рентгенограмм ВНЧС и проведения адекватного лечения этой категории больных.

Література

1. Булычева Е.А. Обоснование психосоматической природы расстройств височно-нижнечелюстного сустава, осложненных парависочными жевательными мышцами, и их комплексное решение. / Е.А. Булычева // Стоматология. – Т.85. – №4. – С.24-26.
2. Воловар О.С. Диагностика та лікування захворювань скронево-нижньощелепного суглоба на фоні соматичних захворювань : автореф. дис. доктора мед. наук: 14.01.22- «Стоматология». / О. С. Воловар - К.- 2013. – 40 с.
3. Долгалев А.А. Сравнительный рентгенологический анализ при дисфункциях височно-нижнечелюстного сустава. / А.А. Долгалев, А.Е. Брагин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 3-4. – С. 25-28.
4. Иде И. Анатомический атлас височно-нижнечелюстного сустава / И. Иде, К. Наказава; [пер.з англ.А.Островский]. – М. : Азбука, 2004. – 120с.

5. Новіков В.М. Кореляційні зв'язки між м'язово-суглобовою дисфункцією СНЩС та оклюзійними порушеннями при різних видах прикусів / В.М. Новіков, Ю.С. Луцькова // Проблеми екології та медицини. – 2011. – № 15(3-4). – С. 120-122.
6. Международная классификация болезней МКБ-10. Электронная версия / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mkb10.ra/>
7. Рабухина Н.А. Некоторые проблемы диагностики заболеваний височно-нижнечелюстного сустава / Н.А. Рабухина, В.А. Семкин // Стоматология. – 2005. – № 3. – С. 33-34.
8. Рибалов О.В. Анатомо-функціональна нестабільність скронево-нижньощелепного суглоба / О.В. Рибалов, І.В. Яценко // Галиц. лікар. вісн., 2005. – №3. – С.82-84.
9. Рябоконь Е.Н. Головка нижней челюсти височно-нижнечелюстного сустава человека. (Часть 2) / Е.Н. Рябоконь // Стоматолог. – 2008. – №1. – С. 28-33.
10. Силин А.В. Морфофункциональное состояние височно-нижнечелюстных суставов при дефектах зубов, зубных рядов и аномалиях прикуса / А.В. Силин // Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфологические нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 137-152.
11. Смаглюк Л.В. Структура симптомів дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба в залежності від морфофункціонального стану зубо-щелепної ділянки. / Л.В. Смаглюк, Н.М. Трофіменко // Вісн.стоматології. – 2005.- №2. – С.75-77.
12. Шувалов С.М. Заболевания и дисфункциональные нарушения височно-нижнечелюстного сустава у детей и взрослых. Клиника, диагностика, лечение. / С.М. Шувалов - Винница: «Книга-Бера». – 2012. – 48 с.
13. Яценко О.И. Рентгеноанатомические характеристики височно-нижнечелюстных суставов при функциональной нестабильности одного из них / О.И. Яценко, Хатами Хорасани Амин // Проблеми екології та медицини. – 2011. – № 15(3-4). – С. 171-172.
14. Cooper B. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава / B. Cooper // DentalMarket. – 2012.- № 1.- С. 39-46.
15. Niemi P.M. Psychological factors and responses to artificial interferences in subjects with and without a history of temporomandibular disorders / P.M. Niemi, Y. Le Bell, I.M. Kylm [et al.] // Acta Odontol. Scand. – 2006.- V. 64.- № 5.- P. 300-305.
16. Scrivani S.J. Temporomandibular disorders / S.J. Scrivani, D.A. Keith, L.B. Kaban // N. Engl. J. Med.- 2008.- № 25 (359). – P.2693-2705.
17. Chiba I. M. The relationship of bone marrow edema pattern in the mandibular condyle with joint pain in patients with temporomandibular joint disorders: longitudinal study with MR imaging / I. M. Chiba, M. Kumagai, N. Fukui [et al.] // Int. J. Oral and Maxillofac. Surg. – 2006. – No.35. – P. 55-59.

Реферат

АСИМЕТРИЯ РОЗМІРІВ І ФОРМ СУГЛОБОВИХ ГОЛІВОК - ОДНА З ПРИЧИН КОМПРЕСИЙНО-ДИСЛОКАЦІЙНОЇ ДИСФУНКЦІЇ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА

Новіков В.М., Рибалов О.В., Яценко О.І., Яценко П.І.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, дисфункція, асиметрія суглобових головок.

Згідно з літературними даними до етіологічних факторів дисфункцій скронево-нижньощелепного суглоба відносять оклюзійні порушення у вигляді кінцевих дефектів зубних рядів, підвищену стертість зубів, неадекватну реставрацію зубів, помилки в протезуванні дефектів зубних рядів, аномалії прикусу, нейрогенний фактор, асиметрію правої і лівої половини нижньої щелепи. Однак у літературі не відомо про відповідність розмірів і форм симетричних суглобових головок у хворих з явищами компресійно-дислокаційної дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба. Мета дослідження – порівняльне вивчення рентгенологічних характеристик розмірів і форм симетричних суглобових головок нижньої щелепи у хворих з клінічними проявами компресійно-дислокаційної дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба. Об'єкти і методи дослідження. Проведена візуальна оцінка 108 прицільних зонограм скронево-нижньощелепного суглоба з відкритим і закритим ротом і 49 ортопантомограм у хворих з проявами компресійно-дислокаційної дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба з порівняльним описом форм і розмірів головок нижньої щелепи правої і лівої сторони. Результати дослідження. З'ясовано, що у хворих з проявами компресійно-дислокаційної дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба має місце асиметричне розташування суглобових головок у суглобовій ямці як при закритому, так і при відкритому роті. При цьому майже у кожного третього пацієнта (29,6%) виявлено різного ступеня асиметрію розмірів і форм суглобових головок нижньої щелепи, яка визначалася у вигляді вираженої гіперплазії однієї з головок, незвичайної гострої або плоскою формою. Зроблено висновок, що в патогенезі компресійно-дислокаційної дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба провідною ланкою є асиметрія форм і розмірів суглобових головок нижньої щелепи.

Summary

ASYMMETRY IN SIZE AND SHAPE OF ARTICULAR HEADS A CAUSE OF COMPRESSION AND DISLOCATION DYSFUNCTION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT

Novikov V.M., Rybalov O.V., Yatsenko P.I., Yatsenko O.I.

Key words: temporomandibular joint, dysfunction, articular heads, asymmetry.

According to the literature the etiological factors of TMJ dysfunctions include: occlusive abnormalities, mostly free-end edentulous spaces, excessive dental abrasion, inadequate dental restoration, failures in replacement of dentition defects, malocclusion, neurogenic factor, asymmetry of mandibular left and right parts. However, there are little data on the relevant sizes and shape of symmetrical articular heads in patients with TMJ compression and dislocation dysfunction. The objective of this research was to compare X-ray characteristics of sizes and shapes of symmetrical articular heads of the lower jaw bone in patients with clinical symptoms of TMJ compression and dislocation dysfunction. We assessed visually 108 focused zonograms of the temporomandibular joint with open and closed mouth and 49 orthopantomograms of the patients with the symptoms of TMJ compression and dislocation dysfunction. The comparative description of sizes and shapes of the left and right parts of the lower jaw bone was given. Results. Asymmetrical location of articular heads in the glenoid fossa both at the open and closed mouth was found out. Moreover, asymmetry of different size and shapes of TMJ articular heads was detected in every third patient (29,6%) that was manifested by the evident hyperplasia of one of the heads, their unusual spinescent or flat shape. We can conclude that asymmetry in the size and shape of articular heads of the lower bone can trigger the pathogenesis of compression and dislocation dysfunction of temporomandibular joint.

УДК 616.314-089.843-085.847.8 -07:616.316-008.8-07

Олексій П.В., Лаповець Л.Є., Уштан С.В., Горицький В.М.

РІВЕНЬ СЕКРЕТОРНОГО IgA В РОТОВІЙ РІДИНІ ПІСЛЯ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МАГНІТОТЕРАПІЇ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Визначення статусу мукозного імунітету має суттєве значення для діагностики та контролю лікування ряду захворювань ротової порожнини. Тому особливу цінність мають не абсолютні значення рівня sIgA як показника місцевого імунітету, а його динамічні зміни. Метою дослідження було вивчення рівня sIgA в ротовій рідині пацієнтів до і після проведення дентальної імплантації та після застосування магнітотерапії. Проведено клініко-лабораторне обстеження 50 осіб, у яких були покази до дентальної імплантації. 25-ти пацієнтам застосовувалась магнітотерапія. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб із санованою ротовою порожниною. Встановлено, що після проведення дентальної імплантації спостерігалась активація секреції sIgA. У пацієнтів, яким застосовували магнітотерапію процеси саногенезу прискорювались, свідченням чого є наближення рівня sIgA до показника норми.

Ключові слова: мукозний імунітет, імплантат, секреторний IgA, магнітотерапія.

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Вроджені та набуті дефекти та деформації щелепно-лицьової ділянки, оптимізація процесів загоєння і профілактика ускладнень», № державної реєстрації: 0105U007856, шифр теми: ІН 30.00.0003.05.

Вступ

Основною причиною розвитку захворювання практично завжди є зниження імунітету, в тому числі і місцевого. Аналіз накопиченого наукового матеріалу дозволяє зробити висновок, що рівень секреторного IgA (sIgA) відображає статус місцевого імунітету [2,3]. Підвищення його рівня свідчить про розвиток адаптивної імунної відповіді, скерованої на формування механізмів адаптації як до стресу, так і до зміни зовнішніх умов. Рівень цього імуноглобуліну відображає активність секреторних механізмів в системі імунітету слизових оболонок [5,6].

Визначення статусу мукозного імунітету має суттєве значення для діагностики та контролю лікування ряду захворювань ротової порожнини та ін. [4]. Тому особливу цінність мають не абсолютні значення sIgA як показника місцевого імунітету, а його динамічні зміни. Це має значення

для спостереження за розвитком захворювання та контролю за ходом лікування пацієнта. На результати лікування впливає вірний вибір ефективної та безпечної підтримуючої терапії [3,7].

Мета дослідження

Вивчення рівня sIgA в ротовій рідині пацієнтів до і після проведення дентальної імплантації (ДІ) та після застосування магнітотерапії (МТ).

Матеріали і методи дослідження

Проведено клініко-лабораторне обстеження 50 осіб, у яких були покази до дентальної імплантації. Забір ротової рідини проводився до і після проведення імплантації. 25 пацієнтам застосовувалась магнітотерапія: протягом 6 днів по 12 хвилин кожного дня (початок магнітотерапії на наступний день після операції) здійснювали вплив низькочастотного синусоїдального ма-

гнітного поля на зону дентальної імплантації. Магнітотерапія проводилась з допомогою портативного апарату для низькочастотної магнітотерапії МАГ-30-4 (Україна). Середній вік хворих становив від 20 до 55 років. Отримані лабораторні показники порівнювали з контрольною групою, в яку ввійшли 20 практично здорових осіб із санованою ротовою порожниною. Кількісне визначення sIgA в ротовій рідині здійснювали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів „Вектор-Бест” (Росія).

Параметричні дані подано як $M \pm m$, оскільки розподіл даних у групах був нормальним, попарне апостеріорне порівняння груп виконували за допомогою критерію Ньюмена-Кейлса, використовуючи пакет програм STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) [1].

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті наших досліджень ми виявили статистично вірогідні відмінності рівня sIgA у всіх групах обстежених осіб (табл.). Так, у пацієнтів, яким була рекомендована дентальна імплантація, спостерігалось підвищення рівня sIgA в 1,2 рази порівняно із рівнем у групі контролю. Після проведення операції з приводу ДІ вміст sIgA зріс в 1,6 рази в порівнянні із рівнем у здорових людей та став у 1,3 рази вищим ніж до оперативного втручання. У пацієнтів, яким застосовували магнітотерапію концентрація sIgA знизилась у 1,4 рази в порівнянні з групою обстежених, яких не лікували магнітним полем після ДІ. І хоч рівень sIgA після лікування МТ залишався підвищеним (в 1,13 рази) порівняно з нормою, все ж був нижчим (в 1,11 рази) ніж до проведення імплантації.

Таблиця

Рівень sIgA в ротовій рідині осіб до та після дентальної імплантації та із застосуванням магнітотерапії

Показник (г/л)	Групи обстежених			
	Контроль (n=20)	До проведення дентальної імплантації (n=50)	Після імплантації без застосування магнітотерапії (n=25)	Після імплантації із застосуванням магнітотерапії (n=25)
sIgA	0,23 ± 0,01	0,29 ± 0,01 p < 0,05	0,38 ± 0,01 p < 0,05 p1 < 0,05	0,26 ± 0,01 p < 0,05 p1 < 0,05 p2 < 0,05

Примітки: p – вірогідність відмінності порівняно з показниками контролю;

p1 – вірогідність відмінності порівняно з показниками осіб до проведення дентальної імплантації;

p2 – вірогідність відмінності порівняно з показниками осіб після проведення дентальної імплантації без застосування магнітотерапії.

Підвищений вміст sIgA в ротовій рідині осіб до проведення ДІ був зумовлений наявністю запального процесу, який виник в результаті хвороб зубощелепної системи, що і призвели до часткової втрати зубів. Рівень sIgA змінюється в залежності від віку, факторів зовнішнього середовища та хвороб [2]. Після проведення ДІ спостерігалась активація секреції sIgA, яка зумовлена зміною системи регуляції організму у відповідь на оперативне втручання. У пацієнтів, яким застосовували магнітотерапію, процеси сааногенезу прискорювались, свідченням чого є наближення рівня sIgA до показника норми.

Висновки

1. Секреторний IgA є біологічним маркером, який виявляє зміни системи регуляції організму як у відповідь на зовнішні пошкоджуючі фактори, так і на вплив низькочастотного магнітного поля.

2. Дослідження рівня sIgA в стоматологічній практиці є необхідним, для уникнення ускладнень та збереження здоров'я кожного окремо взятого пацієнта.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження показників мукозного імунітету

пацієнтів, яким рекомендована дентальна імплантація є актуальним і перспективним напрямком для вирішення питання попередження можливих ускладнень та покращення процесу сааногенезу.

Література

1. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.
2. Виха Г.В. Секреторный иммуноглобулин А – маркер стресса и неблагоприятных факторов внешней среды / Г.В. Виха // Мат. Межд. эколог. форума, М. – 2001. – С. 138–141.
3. Гаврильев В.М. Вміст імуноглобулінів А, G, М у сироватці крові та секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині у хворих на нейрогенний сіалозаденіт / В.М. Гаврильєв, О.В. Рибалов, В.Д. Ахмеров // Укр. стоматологічний альманах. – 2010. – № 6. – С. 27–29.
4. Кулаков А.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Кулаков, О.А. Зорина, О.А. Борискина // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 72–76.
5. Посібник з лабораторної імунології / [Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., Лебедь Г.Б., Акімова В.М., Зубченко С.О.]. - Львів, 2014. – 266 с.
6. Balzar S. Subtle immunodeficiency in severe asthma: IgA and IgG2 correlate with lung function and symptoms / S. Balzar, M. Strand, T. Nakano [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 104, № 2. – P. 96–102.
7. Woof J.M. The function of immunoglobulin A in immunity / J.M. Woof, M.A. Kerr // J. Pathol. – 2006. – Vol. 208, № 2. – P. 270–282.

Реферат

УРОВЕНЬ СЕКРЕТОРНОГО IgA В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПОСЛЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МАГНИТОТЕРАПИИ

Олекший П.В., Лаповец Л.Е., Уштан С.В., Горицкий В.М.

Ключевые слова: мукозный иммунитет, имплантация, секреторный IgA, магнитотерапия.

Определение статуса мукозного иммунитета имеет существенное значение для диагностики и контроля лечения ряда заболеваний ротовой полости. Поэтому особенную ценность имеют не абсолютные значения sIgA как показателя местного иммунитета, а его динамические изменения. Целью исследования было изучение уровня sIgA в ротовой жидкости пациентов до и после проведения дентальной имплантации и после применения магнитотерапии. Проведено клинично-лабораторное обследование 50 лиц, у которых были показатели к дентальной имплантации. 25-ти пациентам применялась магнитотерапия. В контрольную группу вошли 20 практически здоровые лица с санированной ротовой полостью. Установлено, что после проведения дентальной имплантации наблюдалась активация секреции sIgA. У пациентов, яким застосовували магнітотерапію, процеси саногенезу прискорювались, свідченням чого є наближення рівня sIgA до показника норми.

Summary

LEVEL OF SECRETORY IgA IN ORAL FLUID AFTER DENTAL IMPLANT PLACEMENT WITH APPLYING MAGNETOTHERAPY

Olekshy P.V., Lapovets L.E., Ushtan S.V., Goritsky V.M.

Key words: mucous immunity, dental implant placement, secretory IgA, magnetotherapy.

Determining the status of mucosal immunity is essential for the diagnosis and successful treatment of a number of oral diseases. Therefore, not the absolute values of sIgA as an index of local immunity, but its dynamic changes, are of particular value. The aim of the study was to study the level of sIgA in the oral fluid of patients before and after dental implant placement and after the application of magnetotherapy. A clinical and laboratory examination of 50 persons who had indications for dental implant placement was carried out. Twenty-five patients received magnetotherapy. The control group included 20 healthy persons with a sanitized oral cavity. It was established that activation of sIgA secretion was observed after dental implantation. The patients who passed through magnetotherapy demonstrated the increase in the rate of sanogenesis proved by reaching sIgA its normal level.

УДК 616.314.17 – 008.1 – 008.87 – 08 -076: 616.995.1.161.22

Савельєва Н.М.

ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПАРОДОНТАЛЬНИХ КИШЕНЬ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ НА ТЛІ ГЕЛЬМІНТОЗІВ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

Харківський національний медичний університет

Досліджено кількісний та якісний склад мікробіоценозу пародонтальних кишень до- та після застосування розробленої комплексної терапії хворих на генералізований пародонтит I та II ступенів тяжкості хронічного перебігу на тлі гельмінтозів: ентеробіозу та токсокарозу. Показано, що під впливом комплексної терапії у хворих на генералізований пародонтит I і II ступенів тяжкості хронічного перебігу основної групи відновлюється мікробіоценоз пародонтальних кишень та залишається стабільним протягом 6 місяців після лікування, порівняно з аналогічними показниками при застосуванні традиційної терапії.

Ключові слова: генералізований пародонтит, ентеробіоз, токсокароз, мікроорганізми, мікробіоценоз пародонтальної кишені, комплексна терапія.

Робота є фрагментом планової науково-дослідної тематики Харківського національного медичного університету кафедри стоматології «Удосконалення та розробка нових індивідуалізованих методів діагностики та лікування стоматологічних захворювань у дітей та дорослих» (№ державної реєстрації 0112U002382) та «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики патології щелепно-лицевої ділянки у дітей та дорослих» (№ державної реєстрації 0115U000230).

Актуальність

Захворювання пародонта є однією з найбільш складних проблем сучасної стоматології. Її важливість визначається тим, що число осіб з генералізованим пародонтитом неухильно зростає, і дана патологія втрачає свої вікові обмеження [1,2]. Генералізований пародонтит, що розвивається на фоні гельмінтозів, а саме ентеробіозу та токсокарозу, має тривалий хронічний

перебіг, часто стійкий до традиційного лікування. Це пояснюється відсутністю засобів обґрунтованої патогенетичної терапії та недостатньою увагою дослідників до вивчення та вирішення цього пласту проблем, пов'язаних з наявністю паразитозів та їх впливом на пародонтальний та соматичний статус [3,4].

На сьогоднішній день існує значна кількість невирішених проблем, які пов'язані з лікуванням генералізованого пародонтиту у хворих з пара-

зитарними інвазіями. Відомо, що пародонтогенні мікроорганізми є стійкими до більшості протимікробних препаратів, тому питання застосування ефективної терапії генералізованого пародонтиту є досить актуальним [5].

Встановлено, що гельмінтоз є потужним чинником дисбактеріозу порожнини рота, і у поєднанні з мікроорганізмами ротової порожнини виступає як фактор пригнічення місцевого імунітету. Доведено, що саме на тлі зниження місцевого імунітету мікроби ротової порожнини здатні надавати хронічному запаленню в пародонті елементів аутоімунного процесу, сприяти генералізації запального процесу, який спочатку виникає на обмеженій ділянці пародонту [6,7].

Спираючись на зазначене, стає необхідним подальший пошук більш дієвих засобів лікування та їх раціонального поєднання для місцевої та загальної терапії з метою досягнення позитивних змін в стоматологічному статусі хворих даної категорії, подовження їх тривалості та попередження рецидивів, оптимізації загального стану.

Мета дослідження

Визначення складу мікробіоценозу пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит I та II ступенів тяжкості хронічного перебігу на тлі гельмінтозів під впливом комплексної терапії

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 360 хворих на генералізований пародонтит (ГП) I та II ступенів тяжкості хронічного перебігу, що знаходились на лікуванні з приводу ентеробіозу і токсокарозу. Пацієнти були розподілені на групи: I група – хворі на ГП на тлі ентеробіозу (n=180): 1-ша (n=88) – контрольна група пацієнтів, яким проводилась стандартна терапія: 1а група (n=30) – ГП I ступеня тяжкості хронічного перебігу; 1б група (n=58) – ГП II ступеня тяжкості хронічного перебігу та 2-га група пацієнтів – основна, пацієнтам якої проводилась розроблена комплексна терапія (n=92): 2а група (n=32) – ГП I ступеня тяжкості хронічного перебігу; 2б група (n=60) – ГП II ступеня тяжкості хронічного перебігу. II група – хворі на ГП на тлі токсокарозу (n=180): 1-ша (n=90) – контрольна група пацієнтів, яким проводилась стандартна терапія: 1а група (n=30) – ГП I ступеня тяжкості хронічного перебігу; 1б група (n=60) – ГП II ступеня тяжкості хронічного перебігу та 2-га група пацієнтів – основна, пацієнтам якої проводилась розроблена комплексна терапія (n=90): 2а група (n=30) – ГП I ступеня тяжкості хронічного перебігу; 2б група (n=60) – ГП II ступеня тяжкості хронічного перебігу.

Мікробіологічні дослідження [8,9] включали виділення і ідентифікацію мікроорганізмів з використанням техніки аеробного і анаеробного культивування. Забір клінічного матеріалу (вміст пародонтальних кишень) [10] проводили за до-

помогою стандартного стерильного тампону транспортної системи "Sarstedt" (Німеччина). Для подальшого культивування використовували набір поживних середовищ фірми "Bio Merieux" (Франція): для аеробних і факультативних бактерій – шоколадний агар з PVX; для анаеробних бактерій – Шедлер агар з додаванням 5 % еритроцитів барана; для грибів – агар Сабуро з гентаміцином та хлорамфеніколом. Культивування матеріалу на поживних середовищах здійснювали у термостаті при температурі 37 °C 3-5 діб, анаеробних культур у мікроанаеростатах фірми "Bio Merieux". Ідентифікацію вилучених чистих культур проводили за морфологічними, культуральними і біохімічними ознаками за допомогою діагностичних панелей "Bio Merieux": API Staph., API Srept, API 20E, API 20, API Candida, API 20 CAUX. За результатами кількісних досліджень мікрофлору виражали у колонієутворюючих одиницях в перерахунку на 1мг (К/О/мл).

Усі мікробіологічні дослідження проведені на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» (м. Харків).

Для статистичної обробки результатів використовували «Excel» [11, 12].

Результати дослідження та їх обговорення

На початковому етапі місцеве ініціальне лікування хворих на ГП I-II ст. тяжкості хронічного перебігу на тлі гельмінтозів (ентеробіоза, токсокарозу) усіх груп спостереження виконували за традиційною схемою, а саме: передусім хворим проводили, за необхідністю, знеболення, усунення місцевих подразників пародонта, вибіркове пришліфовування зубів, у разі наявності, – усунення травматичної оклюзії, видалення надта під'ясеневих зубних відкладень, частіше за все комбінованим методом полірування, та детоксикацію поверхонь коренів зубів. Виконували закритий або відкритий кюретаж пародонтальних кишень, у разі потреби – видалення рухомих зубів. Здійснювали санацію ротової порожнини, постійне або тимчасове шинування зубів, раціональне протезування. Для медикаментозної обробки тканин пародонту і ліквідації симптоматичного гінгівіту використовували 0,05%-0,2% розчин хлоргексидин біглюконата. Усі пацієнти були навчені правильним навичкам індивідуальної гігієни порожнини рота та мотивовані до її виконання. Надалі місцеве лікування хворих на ГП у групі порівняння складалося із застосування комбінації препаратів: «Метрогіл-Дента», «Ас-кол», «Лінекс», «Ехінацея композитум С» та засобів гігієни – зубної паст та ополіскувача «Лесной бальзам» впродовж всього терміну лікування та 1 місяця по закінченню лікування. Лікування основної групи хворих з генералізованим пародонтитом на тлі гельмінтозів проводилась у 2 етапи [13]: на I етапі лікування після проведення

ініціальних втручань всім хворим на ГП I-II ст. тяжкості хронічного перебігу з лямбліозом: 1. проводилась іригації тканин пародонту та інстиляції у пародонтальні кишені теплого розчину препарату «Декасан», по 30-40 мл (ГП I ст. - 10 днів; ГП II ст. - 14 дні). 2. Через 15-20 хвилин у пародонтальні кишені вводився препарат «Катомас» на турундах з подальшими аплікаціями на ясна протягом 15 хвилин (ГП I ст. - 10 днів; ГП II ст. - 14 дні). 3. «Олія шавлії» призначалась по 15 крапель на півсклянки води 2 рази на день до прийому їжі, протягом 1 місяця при I ст. тяжкості ГП; при II ступені тяжкості - 2 місяці. 4. «Квертулін» призначався по 1 пігулці 3 рази на добу після їжі, з утриманням до повного розсмоктування в порожнині рота, протягом 1 місяця. 5. Увечері (через 2-3 години після їжі) застосовували імунomodulatory «Ербісол», внутрішньом'язово, щоденно, по 4 мл, протягом 10 днів при I ст. тяжкості ГП; при II ступені тяжкості 20 днів, по 2 мл. II етап лікування виконували одразу після закінчення I етапу: 1. У пародонтальні кишені на турундах з подальшими аплікаціями на ясна протягом 15 хвилин вводили пародонтальний гель «Лізоумкоід» впродовж 10 днів при I ст. тяжкості; при II ступені тяжкості додатково 4 дні; 2. «Масляний екстракт семян тыквы» призначали по 1-2 ч. л. 3 рази на день внутрішньо протягом 1 місяця при I ст. тяжкості; при II ступені тяжкості додатково 1 місяць. 3. Зубну пасту «Lacalut flora» та ополіскувач «Грейпфрутовий» використовували 2 рази на день на протязі I та II етапів

лікування хворих на ГП хронічного перебігу I-II ступеня тяжкості на тлі ентеробіозу та токсокарозу та додатково після закінчення курсу лікування ГП I ступеня тяжкості хронічного перебігу впродовж 1 місяця, та при II ступені тяжкості додатково ще 1 місяць.

Проведені дослідження стану мікробного пейзажу пародонтальних кишень у пацієнтів з генералізованим пародонтитом I та II ступенів тяжкості хронічного перебігу на тлі гельмінтозів дозволили виявити дисбіотичні зміни (табл. 1, 2). Встановлено, що під впливом запропонованої терапії у хворих основної групи з ГП I і II ступенів тяжкості хронічного перебігу на тлі гельмінтозів відбувається нормалізація видового складу мікроорганізмів пародонтальних кишень, а саме: вже на першу добу після закінчення терапії з пародонтальних кишень хворих на ГП I ступеня тяжкості захворювання основної групи хронічного перебігу не виділялися мікроорганізми *S.aureus*, *S.pyogenes*, *Fusobacterium nucleatum*, які визначалися до лікування у 43,7 % - 59,3% хворих. У невеликому відсотку випадків (3,1% - 6,6 %) хворих і у малій кількості (10^3 - 10^4 КУО/мл) висівалися мікроорганізми *S.auricularis*, *S.haemolyticus*, *S.epidermidis*, *E.coli* (табл. 3, 4). Звертає увагу, що у жодного хворого на ГП I ступеня не висівалися гриби роду *Candida albicans*, які до лікування вилучалися у 56,6 % хворих з токсокарозом та у 68,7 % - ентеробіозом.

Таблиця 1
Склад мікрофлори пародонтальних кишень хворих на ГП I та II ступеня тяжкості на тлі ентеробіозу (до лікування)

Вид мікроорганізмів	ГП + ентеробіоз (n = 180)			
	I ступінь (n = 32/30)		II ступінь (n = 60/58)	
	частота вилучення, %	КУО/ мл	частота вилучення, %	КУО/ мл
<i>S.auricularis</i>	$\frac{8}{25,0}$ 6/20	$(7,9 \pm 0,82) \times 10^6$ $(7,9 \pm 0,82) \times 10^6$	$\frac{19}{31,6}$ 17/29,3	$(4,3 \pm 0,52) \times 10^7$ $(4,3 \pm 0,53) \times 10^7$
<i>S. haemolyticus</i>	$\frac{11}{34,0}$ 10/33,3	$(9,8 \pm 1,01) \times 10^6$ $(9,8 \pm 1,01) \times 10^6$	$\frac{27}{45,0}$ 26/44,8	$(5,4 \pm 0,73) \times 10^7$ $(5,4 \pm 0,73) \times 10^7$
<i>S. epidermidis</i>	$\frac{21}{65,6}$ 20/66,6	$(9,9 \pm 1,31) \times 10^6$ $(9,9 \pm 1,31) \times 10^6$	$\frac{48}{80,0}$ 49/84,4	$(7,8 \pm 0,90) \times 10^7$ $(7,9 \pm 0,89) \times 10^7$
<i>E.coli</i>	$\frac{6}{18,7}$ 5/16,6	$(1,2 \pm 0,40) \times 10^6$ $(1,2 \pm 0,40) \times 10^6$	$\frac{16}{26,6}$ 19/32,7	$(7,2 \pm 2,3) \times 10^6$ $(7,0 \pm 2,1) \times 10^6$
<i>S.pyogenes</i>	$\frac{19}{59,3}$ 16/53,3	$(6,4 \pm 1,58) \times 10^6$ $(6,5 \pm 1,57) \times 10^6$	$\frac{36}{60,0}$ 34/58,6	$(4,6 \pm 1,40) \times 10^7$ $(4,7 \pm 1,40) \times 10^7$
<i>S.aureus</i>	$\frac{14}{43,7}$ 13/43,3	$(8,5 \pm 0,72) \times 10^6$ $(8,6 \pm 0,71) \times 10^6$	$\frac{34}{56,6}$ 35/60,3	$(6,2 \pm 0,72) \times 10^7$ $(6,1 \pm 0,71) \times 10^7$
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	$\frac{13}{40,6}$ 12/40,6	$(1,0 \pm 0,30) \times 10^8$ $(1,0 \pm 0,30) \times 10^8$	$\frac{29}{48,3}$ 28/48,2	$(4,3 \pm 1,30) \times 10^8$ $(4,2 \pm 1,31) \times 10^8$
<i>Candida albicans</i>	$\frac{22}{68,7}$ 18/60,0	$(3,1 \pm 0,21) \times 10^6$ $(3,0 \pm 0,20) \times 10^6$	$\frac{46}{76,6}$ 44/75,8	$(8,5 \pm 2,6) \times 10^6$ $(8,4 \pm 2,6) \times 10^6$
<i>S.capitis</i>	$\frac{2}{6,2}$ 3/10,0	$(7,9 \pm 0,1) \times 10^8$ $(2,1 \pm 0,87) \times 10^3$	$\frac{2}{3,3}$ 3/5,1	$(1,1 \pm 0,1) \times 10^3$ $(1,1 \pm 0,18) \times 10^3$
<i>S.mitis</i>	$\frac{5}{15,6}$ 5/16,6	$1,9 \times 10^3; 2,4 \times 10^3$ $(1,2 \pm 0,10) \times 10^3$	$\frac{3}{5,0}$ 3/5,1	$(0,4 \pm 0,13) \times 10^3$ $(0,4 \pm 0,13) \times 10^3$
<i>S.salivaris</i>	$\frac{0}{0}$ 0	$\frac{0}{0}$ 0	$\frac{0}{0}$ 0	$\frac{0}{0}$ 0
<i>S.mutans</i>	$\frac{0}{0}$ 0	$\frac{0}{0}$ 0	$\frac{0}{0}$ 0	$\frac{0}{0}$ 0

Примітка: над рисою - показники хворих основної групи, під рисою - показники хворих групи порівняння.

Таблиця 2

Склад мікрофлори пародонтальних кишень хворих на ГП I та II ступеня тяжкості на тлі токсокарозу (до лікування)

Вид мікроорганізмів	ГП + токсокароз (n = 180)			
	I ступінь (n = 30/30)		II ступінь (n = 60/60)	
	частота вилучення, %	КУО/ мл	частота вилучення, %	КУО/ мл
<i>S. auricularis</i>	9/30,0 8/26,6	(7,4±0,80)×10 ⁶ (7,2±0,80)×10 ⁶	18/30,0 16/26,6	(3,6±0,44)×10 ⁷ (3,5±0,43)×10 ⁷
<i>S. haemolyticus</i>	9/30,0 9/30,0	(8,6±0,93)×10 ⁶ (8,7±0,93)×10 ⁶	24/40,0 23/38,3	(4,6±0,60)×10 ⁷ (4,5±0,62)×10 ⁷
<i>S. epidermidis</i>	22/73,3 19/63,3	(9,2±1,22)×10 ⁶ (9,0±1,22)×10 ⁶	49/81,6 44/73,3	(6,1±0,71)×10 ⁷ (6,0±0,70)×10 ⁷
<i>E. coli</i>	8/26,6 6/20,0	(1,2±0,40)×10 ⁶ (1,2±0,40)×10 ⁶	16/26,6 15/25,0	(6,8±2,1)×10 ⁶ (6,7±2,2)×10 ⁶
<i>S. pyogenes</i>	16/53,3 14/46,6	(8,1±2,30)×10 ⁶ (8,0±2,30)×10 ⁶	38/63,3 35/58,3	(4,6±1,40)×10 ⁷ (4,5±1,41)×10 ⁷
<i>S. aureus</i>	8/26,6 6/20,0	(8,3±0,50)×10 ⁶ (8,2±0,50)×10 ⁶	32/53,3 31/51,6	(5,1±0,63)×10 ⁷ (5,0±0,64)×10 ⁷
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	13/43,3 10/33,3	(9,0±3,00)×10 ⁷ (9,0±3,00)×10 ⁷	23/38,3 26/43,3	(4,0±1,31)×10 ⁸ (3,9±1,30)×10 ⁸
<i>Candida albicans</i>	17/56,6 19/63,3	(3,1±0,21)×10 ⁶ (3,0±0,20)×10 ⁶	47/78,3 43/71,6	(8,0±2,6)×10 ⁶ (7,8±2,7)×10 ⁶
<i>S. capitis</i>	2/6,66 4/13,3	(2,5±0,1)×10 ³ (2,8±0,35)×10 ³	2/3,3 3/5,0	(1,1±0,1)×10 ³ (1,0±0,17)×10 ³
<i>S. mitis</i>	5/16,6 6/20,0	(1,2±0,40)×10 ³ (1,1±0,40)×10 ³	2/3,3 4/6,6	(6,0±0,2)×10 ² (0,5±0,16)×10 ³
<i>S. salivaris</i>	0 0	0 0	0 0	0 0
<i>S. mutans</i>	0 0	0 0	0 0	0 0

Примітка: над рисою - показники хворих основної групи, під рисою – показники хворих групи порівняння.

При цьому у всіх хворих висівалася сапрофітна мікрофлора (*S. capitis* у 37,5 % хворих з ентеробіозом, 40,0 % хворих з токсокарозом, *S. mitis* - відповідно у 37,5 %, 36,6 % хворих, *S. salivaris* – у 25,0 %, 23,3 % хворих, *S. mutans* – у 25,0 %, 26,6 % хворих). До лікування сапрофіт-

на мікрофлора була представлена тільки *S. capitis* та *S. mitis*. *S. capitis* вилучалась у 6,2 % хворих з ентеробіозом, 6,6 % хворих з токсокарозом, *S. mitis* відповідно у 15,6 %, 16,6 % хворих.

Таблиця 3

Склад мікрофлори пародонтальних кишень хворих на ГП I та II ступеня тяжкості на тлі ентеробіозу (на 1 добу після лікування)

Вид мікроорганізмів	ГП + ентеробіоз (n = 180)			
	I ступінь (n = 32/30)		II ступінь (n = 60/58)	
	частота вилучення, %	КУО/ мл	частота вилучення, %	КУО/ мл
<i>S. auricularis</i>	2/6,2 4/13,3	(1,8±0,6)×10 ⁴ (5,6±0,23)×10 ⁴	4/6,6 7/12,0	(9,2±1,6)×10 ³ (1,0±2,4)×10 ⁴
<i>S. haemolyticus</i>	2/6,2 4/13,3	(2,4±0,2)×10 ⁴ (6,1±0,27)×10 ⁴	5/8,3 7/12,0	(1,1±2,7)×10 ⁴ (1,5±2,6)×10 ⁴
<i>S. epidermidis</i>	1/3,1 3/10,0	1,6×10 ⁴ (1,1±0,38)×10 ⁴	4/6,6 8/13,7	(1,6±0,45)×10 ⁴ (1,8±0,34)×10 ⁴
<i>E. coli</i>	1/3,1 2/6,6	7,8 × 10 ³ (5,6±0,3)×10 ⁴	1/1,6 3/5,1	8,6×10 ³ (9,4±0,31)×10 ⁴
<i>S. pyogenes</i>	0/0 4/13,3	0 (5,7±1,20)×10 ³	1/1,6 6/10,3	3,6 × 10 ³ (7,5±1,36)×10 ³
<i>S. aureus</i>	0/0 3/10,0	0 (5,1±1,15)×10 ³	1/1,6 5/8,6	6,0 × 10 ³ (5,7±1,1)×10 ³
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0/0 2/6,6	0 (9,4±0,3)×10 ³	0 3/5,1	0 (1,5±0,43)×10 ⁴
<i>Candida albicans</i>	0/0 4/13,3	0 (4,6±1,15)×10 ³	0 10/29,4	0 (5,8±1,9)×10 ³
<i>S. capitis</i>	12/37,5 8/26,6	(2,5±0,7)×10 ⁴ (2,2±0,68)×10 ³	3/18,7 5/14,7	(1,3±0,36)×10 ³ (1,1±0,33)×10 ³
<i>S. mitis</i>	12/37,5 6/20,0	1,7×10 ³ ; 1,6×10 ³ (1,4±0,31)×10 ³	4/25,0 5/14,7	(1,6±0,51)×10 ³ (1,1±0,43)×10 ³
<i>S. salivaris</i>	8/25,0 3/10,0	(1,6±0,41)×10 ³ (1,3±0,31)×10 ³	5/31,2 6/17,6	(1,5±0,44)×10 ³ (1,3±0,40)×10 ³
<i>S. mutans</i>	8/25,0 1/3,3	2,1×10 ³ ; 1,9×10 ³ 1,9×10 ³	4/25,0 5/14,7	(1,8±0,46)×10 ³ (1,4±0,39)×10 ³

Примітка: над рисою - показники хворих основної групи, під рисою – показники хворих групи порівняння.

Таблиця 4
Склад мікрофлори пародонтальних кишень хворих на ГП I та II ступеня тяжкості на тлі токсикарозу (на 1 добу після лікування)

Вид мікроорганізмів	ГП + токсикароз (n = 180)			
	I ступінь (n = 30/30)		II ступінь (n = 60/60)	
	частота вилучення, %	КУО/ мл	частота вилучення, %	КУО/ мл
<i>S. auricularis</i>	<u>1/3,3</u> 3/10,0	<u>3,1x10³</u> (5,6±1,06)x10 ³	<u>4/6,6</u> 7/11,6	<u>(6,3±1,33)x10³</u> (7,9±1,56)x10 ³
<i>S. haemolyticus</i>	<u>1/3,3</u> 4/13,3	<u>2,9x10³</u> (5,9±1,01)x10 ³	<u>3/5,0</u> 6/10,0	<u>(5,7±1,36)x10³</u> (6,8±1,35)x10 ³
<i>S. epidermidis</i>	<u>2/6,6</u> 3/10,0	<u>(9,1±0,2)x10³</u> (9,6±1,31)x10 ³	<u>5/8,3</u> 7/11,6	<u>(9,4±2,03)x10³</u> (1,1±0,36)x10 ⁴
<i>E. coli</i>	<u>1/3,3</u> 2/6,6	<u>5,1 x 10³</u> (4,8-0,6)x10 ³	<u>2/3,3</u> 5/8,3	<u>(6,3-0,4)x10³</u> (7,5±2,3)x10 ³
<i>S. pyogenes</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (5,1±1,15)x10 ³	<u>0</u> 6/10,0	<u>0</u> (6,3±1,51)x10 ³
<i>S. aureus</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (3,6±0,93)x10 ³	<u>1/1,6</u> 5/8,3	<u>5,1 x 10³</u> (4,8±0,93)x10 ³
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<u>0/0</u> 2/6,6	<u>0</u> (7,6±0,4)x10 ³	<u>0</u> 5/8,3	<u>0</u> (8,4±1,63)x10 ⁴
<i>Candida albicans</i>	<u>0/0</u> 4/13,3	<u>0</u> (3,9±0,80)x10 ³	<u>0</u> 7/11,6	<u>0</u> (4,5±1,43)x10 ³
<i>S. capitis</i>	<u>12/40,0</u> 8/26,6	<u>(2,8±0,8)x10³</u> (2,3±0,5)x10 ³	<u>25/41,6</u> 15/25,0	<u>(2,3±0,34)x10³</u> (2,1±0,33)x10 ³
<i>S. mitis</i>	<u>11/36,6</u> 7/23,3	<u>(2,1±0,6)x10³</u> (1,2±0,30)x10 ³	<u>24/40,0</u> 15/25,0	<u>(2,0±0,37)x10³</u> (1,6±0,33)x10 ³
<i>S. salivaris</i>	<u>7/23,3</u> 4/13,3	<u>(1,7±0,47)x10³</u> (1,5±0,4)x10 ³	<u>9/15,0</u> 12/20,0	<u>(1,6±0,43)x10³</u> (1,4±0,40)x10 ³
<i>S. mutans</i>	<u>8/26,6</u> 1/3,3	<u>(2,3±0,8)x10³</u> 2,1x10 ³	<u>2/3,3</u> 4/6,6	<u>(2,0±0,6)x10³</u> (1,7±0,41)x10 ³

Примітка: над рисою - показники хворих основної групи, під рисою – показники хворих групи порівняння.

У хворих на ГП II ступеня тяжкості хронічного перебігу захворювання основної групи після лікування тільки у поодиноких хворих (1,6%) з ентеробіозом на 30 добу (табл. 5, 6) виділялися *S. aureus*, а токсикарозом - *S. pyogenes*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida albicans*. До 6

місяця спостережень кількість хворих, у яких виділялися ці мікроорганізми, практично не змінювалася (табл. 7, 8). До проведення терапії ці мікроби вилучалися у 48,3 % - 76,6 % хворих з ентеробіозом, у 38,3 % - 78,3 % хворих з токсикарозом.

Таблиця 5
Склад мікрофлори пародонтальних кишень хворих на ГП I та II ступеня тяжкості на тлі ентеробіозу (через 1 місяць після лікування)

Вид мікроорганізмів	ГП + ентеробіоз (n = 180)			
	I ступінь (n = 32/30)		II ступінь (n = 60/58)	
	частота вилучення, %	КУО/ мл	частота вилучення, %	КУО/ мл
<i>S. auricularis</i>	<u>1/3,1</u> 4/13,3	<u>6,7x10³</u> (5,9±0,23)x10 ⁴	<u>3/5,0</u> 7/12,0	<u>(7,5±1,5)x10³</u> (1,0±2,4)x10 ⁴
<i>S. haemolyticus</i>	<u>2/6,2</u> 4/13,3	<u>(1,7±0,3)x10⁴</u> (6,2±0,27)x10 ⁴	<u>3/5,0</u> 7/12,0	<u>(1,0±2,5)x10⁴</u> (1,3±2,4)x10 ⁴
<i>S. epidermidis</i>	<u>1/3,1</u> 3/10,0	<u>9,4x10³</u> (1,2±0,39)x10 ⁵	<u>4/6,6</u> 8/13,7	<u>(1,3±0,35)x10⁴</u> (1,6±0,34)x10 ⁴
<i>E. coli</i>	<u>1/12,5</u> 2/6,6	<u>7,1x10³</u> 6,3x10 ⁴ ; 8,7x10 ⁴	<u>1/1,6</u> 3/5,1	<u>9,3x10³</u> (9,6±0,33)x10 ⁴
<i>S. pyogenes</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (6,8±1,3)x10 ³	<u>0</u> 6/10,3	<u>0</u> (7,3±1,36)x10 ³
<i>S. aureus</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (9,6±2,7)x10 ³	<u>1/1,6</u> 5/8,6	<u>5,6 x 10³</u> (5,8±1,2)x10 ³
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<u>0/0</u> 2/6,6	<u>0</u> (9,8-0,2)x10 ³	<u>0</u> 3/5,1	<u>0</u> (1,3±0,42)x10 ⁴
<i>Candida albicans</i>	<u>0/0</u> 4/13,3	<u>0</u> (4,9±1,16)x10 ³	<u>0</u> 10/29,4	<u>0</u> (6,0±2,0)x10 ³
<i>S. capitis</i>	<u>22/68,8</u> 8/26,6	<u>(2,6±0,6)x10³</u> (2,0±0,67)x10 ³	<u>33/55</u> 5/14,7	<u>(1,5±0,35)x10³</u> (1,1±0,33)x10 ³
<i>S. mitis</i>	<u>29/90,1</u> 6/20,0	<u>(1,5±0,40)x10³</u> (1,4±0,30)x10 ³	<u>43/71,7</u> 6/17,6	<u>(1,7±0,51)x10³</u> (1,2±0,45)x10 ³
<i>S. salivaris</i>	<u>28/87,5</u> 3/10,0	<u>(1,7±0,41)x10³</u> (1,2±0,34)x10 ³	<u>56/93,3</u> 6/17,6	<u>(1,5±0,41)x10³</u> (1,5±0,42)x10 ³
<i>S. mutans</i>	<u>24/75,0</u> 1/3,3	<u>(2,4±0,6)x10³</u> ; 2,1x10 ³	<u>44/73,3</u> 5/14,7	<u>(1,9±0,50)x10³</u> (1,5±0,42)x10 ³

Примітка: над рисою - показники хворих основної групи, під рисою – показники хворих групи порівняння.

Таблиця 6
Склад мікрофлори пародонтальних кишень хворих на ГП I та II ступеня тяжкості на тлі токсикарозу (через 1 місяць після лікування)

Вид мікроорганізмів	ГП + токсикароз (n = 180)			
	I ступінь (n = 30/30)		II ступінь (n = 60/60)	
	частота вилучення, %	КУО/ мл	частота вилучення, %	КУО/ мл
<i>S.auricularis</i>	<u>2/6,6</u> 3/10,0	<u>(3,4±0,2)×10³</u> (4,9±0,96)×10 ³	<u>4/6,6</u> 7/11,6	<u>(7,8±1,54)×10³</u> (8,1±1,43)×10 ³
<i>S. haemolyticus</i>	<u>1/3,3</u> 4/13,3	<u>1,9×10⁴</u> (5,5±1,01)×10 ³	<u>3/5,0</u> 6/10,0	<u>(5,5±1,37)×10³</u> (6,9±1,38)×10 ³
<i>S. epidermidis</i>	<u>1/3,3</u> 3/10,0	<u>6,9×10³</u> (9,3±1,30)×10 ³	<u>5/8,3</u> 7/11,6	<u>(9,1±2,01)×10³</u> (1,2±0,38)×10 ⁴
<i>E.coli</i>	<u>1/3,3</u> 2/6,6	<u>4,7×10³</u> (5,6±0,2)×10 ³	<u>2/3,3</u> 5/8,3	<u>(8,5±0,4)×10³</u> (7,1±2,2)×10 ⁴
<i>S.pyogenes</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (5,6±1,10)×10 ³	<u>1/5,2</u> 6/10,0	<u>3,6 × 10³</u> (6,0±1,50)×10 ³
<i>S.aureus</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (4,7±0,98)×10 ³	<u>0</u> 5/8,3	<u>0</u> (4,1±0,90)×10 ³
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<u>0/0</u> 2/6,6	<u>0</u> (6,6±0,3)×10 ³	<u>1/1,6</u> 5/8,3	<u>5,4 × 10³</u> (7,5±1,60)×10 ⁴
<i>Candida albicans</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (3,1±0,69)×10 ³	<u>1/1,6</u> 7/11,6	<u>3,4 × 10³</u> (4,1±1,41)×10 ³
<i>S.capitis</i>	<u>22/73,3</u> 8/26,6	<u>(2,1±0,9)×10³</u> (2,3±0,7)×10 ³	<u>35/58,3</u> 15/25,0	<u>(2,0±0,30)×10³</u> (2,0±0,30)×10 ³
<i>S.mitis</i>	<u>28/93,3</u> 7/23,3	<u>(1,3±0,44)×10³</u> (1,3±0,39)×10 ³	<u>45/75,0</u> 15/25,0	<u>(2,4±0,41)×10³</u> (3,0±0,40)×10 ³
<i>S.salivaris</i>	<u>26/86,7</u> 4/13,3	<u>(1,6±0,41)×10³</u> (1,4±0,40)×10 ³	<u>49/81,7</u> 12/20,0	<u>(1,5±0,41)×10³</u> (1,4±0,40)×10 ³
<i>S.mutans</i>	<u>21/70,0</u> 1/3,3	<u>(2,4±0,8)×10³</u> 2,2×10 ³	<u>33/55,0</u> 4/6,6	<u>(2,1±0,45)×10³</u> (1,9±0,43)×10 ³

Примітка: над рисою - показники хворих основної групи, під рисою – показники хворих групи порівняння.

Такі мікроорганізми як *S. auricularis*, *S. haemolyticus*, *S.epidermidis* впродовж усього терміну спостереження у хворих на ГП II ступеня тяжкості захворювання виділялися у значно меншому відсотку випадків (1,5 % - 8,3 %), ніж до початку лікування (у 25,0 % - 81,6 % хворих).

При цьому ступінь колонізації цими мікроба-

ми пародонтальних кишень після лікування був істотно нижчим, чим до лікування і складав 10³-10⁴ КУО/мл. Сапрофітна мікрофлора у хворих на ГП II ступеня тяжкості різних груп після лікування була представлена *S.capitis*, *S.mitis*, *S.salivaris*, *S.mutans* (табл. 7, 8).

Таблиця 7
Склад мікрофлори пародонтальних кишень хворих на ГП I та II ступеня тяжкості на тлі ентеробіозу (через 6 місяців після лікування)

Вид мікроорганізмів	ГП + ентеробіоз (n = 180)			
	I ступінь (n = 32/30)		II ступінь (n = 60/58)	
	частота вилучення, %	КУО/ мл	частота вилучення, %	КУО/ мл
<i>S.auricularis</i>	<u>1/3,1</u> 3/10,0	<u>7,4 ×10³</u> (6,1±0,25)×10 ⁴	<u>3/5,0</u> 7/12,0	<u>(8,6±1,6)×10³</u> (1,1±2,4)×10 ⁴
<i>S. haemolyticus</i>	<u>2/6,2</u> 4/13,3	<u>(1,6±0,1)×10⁴</u> (7,3±0,31)×10 ⁴	<u>3/5,0</u> 7/12,0	<u>(1,1±2,6)×10⁴</u> (1,3±2,4)×10 ⁴
<i>S. epidermidis</i>	<u>1/3,1</u> 3/10,0	<u>1,1×10⁴</u> (1,2±0,39)×10 ⁵	<u>4/6,6</u> 8/13,7	<u>(1,4±0,33)×10⁴</u> (1,7±0,35)×10 ⁵
<i>E.coli</i>	<u>1/3,1</u> 2/6,6	<u>6,5 ×10³</u> (7,9±0,4)×10 ⁴	<u>1/1,6</u> 3/5,1	<u>8,6×10³; 9,9×10³</u> (9,7±0,33)×10 ⁴
<i>S.pyogenes</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (8,4±1,40)×10 ³	<u>1/1,6</u> 6/10,3	<u>4,5 × 10³</u> (8,9±1,51)×10 ³
<i>S.aureus</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (6,7±2,20)×10 ³	<u>1/1,6</u> 5/8,6	<u>7,3 × 10³</u> (6,8±1,3)×10 ³
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<u>0/0</u> 2/6,6	<u>0</u> (1,1±0,8)×10 ⁴	<u>1/1,6</u> 3/5,1	<u>9,6 × 10³</u> (1,8±0,51)×10 ⁴
<i>Candida albicans</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (7,3±1,43)×10 ³	<u>1/1,6</u> 9/25,7	<u>5,1×10³</u> (6,4±2,1)×10 ³
<i>S.capitis</i>	<u>22/68,8</u> 8/26,6	<u>(2,6±0,7)×10³</u> (2,0±0,68)×10 ³	<u>41/68,3</u> 5/14,2	<u>(1,4±0,33)×10³</u> (1,0±0,34)×10 ³
<i>S.mitis</i>	<u>29/90,6</u> 6/20,0	<u>(1,5±0,10)×10³</u> (1,1±0,35)×10 ³	<u>42/70,0</u> 5/14,2	<u>(1,6±0,50)×10³</u> (1,1±0,44)×10 ³
<i>S.salivaris</i>	<u>31/96,9</u> 3/10,0	<u>(1,6±0,10)×10³</u> (2,0±0,2)×10 ⁴	<u>46/76,7</u> 6/17,1	<u>(1,6±0,40)×10³</u> (1,4±0,46)×10 ³
<i>S.mutans</i>	<u>28/87,5</u> 2/6,6	<u>(2,1±0,4)×10³</u> (1,8±0,1)×10 ³	<u>44/73,3</u> 6/17,1	<u>(1,7±0,45)×10³</u> (1,4±0,40)×10 ³

Примітка: над рисою - показники хворих основної групи, під рисою – показники хворих групи порівняння.

Таблиця 8
Склад мікрофлори пародонтальних кишень хворих на ГП I та II ступеня тяжкості на тлі токсокарозу (через 6 місяців після лікування)

Вид мікроорганізмів	ГП + токсокароз (n = 180)			
	I ступінь (n = 30/30)		II ступінь (n = 60/60)	
	частота вилучення, %	КУО/ мл	частота вилучення, %	КУО/ мл
<i>S.auricularis</i>	<u>1/3,3</u> 3/10,0	<u>4,1x10³</u> (6,8±1,21)x10 ³	<u>4/6,6</u> 7/11,6	<u>(7,7±1,53)x10³</u> (8,5±1,44)x10 ³
<i>S. haemolyticus</i>	<u>1/3,3</u> 4/13,3	<u>2,1x10³</u> (6,7±1,12)x10 ³	<u>3/5,0</u> 7/11,6	<u>(7,1±1,47)x10³</u> (7,7±1,41)x10 ³
<i>S. epidermidis</i>	<u>1/3,3</u> 3/10,0	<u>4,3x10⁴</u> (1,1±0,30)x10 ⁴	<u>4/6,6</u> 7/11,6	<u>(9,8±2,11)x10³</u> (1,1±0,37)x10 ⁴
<i>E.coli</i>	<u>1/3,3</u> 2/6,6	<u>5,6 x10³</u> (7,2±0,2)x10 ³	<u>2/3,3</u> 6/10,0	<u>(8,6±0,1)x10³</u> (8,9±2,6)x10 ³
<i>S.pyogenes</i>	<u>0/0</u> 4/13,3	<u>0</u> (5,4±1,22)x10 ³	<u>0</u> 6/10,0	<u>0</u> (7,4±1,58)x10 ³
<i>S.aureus</i>	<u>0/0</u> 3/10,0	<u>0</u> (5,6±1,15)x10 ³	<u>1/1,6</u> 5/8,3	<u>5,0 x 10³</u> (6,8±1,21)x10 ³
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<u>0/0</u> 2/6,6	<u>0</u> (7,5-0,3)x10 ³	<u>1/1,6</u> 4/6,6	<u>5,0 x 10³</u> (9,7±2,10)x10 ³
<i>Candida albicans</i>	<u>0/0</u> 4/13,3	<u>0</u> (4,1±0,70)x10 ³	<u>1/1,6</u> 7/11,6	<u>4,3x10³</u> (5,6±1,50)x10 ³
<i>S.capitis</i>	<u>24/80,0</u> 8/26,6	<u>(2,6±0,8)x10³</u> (1,9±0,6)x10 ³	<u>46/76,6</u> 15/25,0	<u>(2,4±0,36)x10³</u> (2,1±0,35)x10 ³
<i>S.mitis</i>	<u>22/73,3</u> 7/23,3	<u>(1,0±0,9)x10³</u> (1,5±0,6)x10 ³	<u>45/75,0</u> 15/25,0	<u>(2,3±0,40)x10³</u> (1,8±0,38)x10 ³
<i>S.salivaris</i>	<u>27/90,0</u> 3/10,0	<u>(1,5±0,40)x10³</u> (1,3±0,36)x10 ³	<u>49/81,7</u> 13/21,6	<u>(1,6±0,43)x10³</u> (1,3±0,41)x10 ³
<i>S.mutans</i>	<u>28/93,3</u> 2/6,6	<u>(2,1±0,8)x10³</u> (1,9-0,6)x10 ³	<u>43/71,7</u> 4/6,6	<u>(2,0±0,44)x10³</u> (1,7±0,41)x10 ³

Примітка: над рисою - показники хворих основної групи, під рисою – показники хворих групи порівняння.

У хворих на ГП I і II ступенів тяжкості груп порівняння з різними формами паразитозів, на відміну від хворих на ГП I і II ступенів тяжкості основної групи, після закінчення лікування в пародонтальних кишнях виявлялися патогенні бактерії і гриби *C. albicans*. У хворих на ГП I ступеня тяжкості з різними формами паразитозів впродовж 1 місяця після закінчення лікування патогенні бактерії, *Fusobacterium nucleatum* та гриби *C. albicans* не були виявлені. У хворих на ГП II ступеня тяжкості через 30 діб спостереження патогенні бактерії *S.pyogenes* виявлені тільки у 5,2% хворих з токсокарозом, *S.aureus* виявлені тільки у 1,6% хворих з ентеробіозом, анаероби *Fusobacterium nucleatum* та гриби *C.albicans* виявлені у 1,6 % хворих з токсокарозом. Через 6 місяців після закінчення лікування у хворих з ентеробіозом в 1,6% випадків висівалися *S.pyogenes*, *S.aureus*, *Fusobacterium nucleatum* та гриби *C.albicans*, а у хворих з токсокарозом навіть через 6 місяців після терапії не висівався *S.pyogenes*.

В той же час було встановлено, що одразу після лікування в групах порівняння хворих на ГП I і II ступенів тяжкості хронічного перебігу в значно меншому відсотку випадків вилучалися патогенні мікроорганізми, ніж до початку лікування. Виявлено, що ступінь колонізації усіма видами мікроорганізмів пародонтальних кишень після лікування також був значно нижчий, ніж до лікування. У групах порівняння з ГП I і II ступенів тяжкості, як і у основної групи після закінчення лікування, відбувалося підвищення кількості хворих, у яких з пародонтальних кишень вилучалася сапрофітна мікрофлора. У хворих на ГП I

ступеня тяжкості в першій місяць після закінчення лікування сапрофітні бактерії висівалися у 68,8 % - 90,1% у хворих з ентеробіозом та 70,0% - 93,3 % осіб з токсокарозом; у хворих на ГП II ступеня тяжкості у 55,0 % - 93,3 % хворих з ентеробіозом та 55,0% - 81,7 % пацієнтів з токсокарозом.

Це обумовлено різноманітним негативним впливом паразитів як на загально соматичний стан пацієнта, так і на стан та функціонування органів ротової порожнини, коли їх спротив ушкоджуючим факторам значно послаблений. Ушкодження, які виникають під впливом паразитів, запускають складний каскад реакцій, у тому числі і рефлексорних механізмів, що призводить до подальших порушень в організмі [14], у зв'язку з чим гельмінтози не можна вважати тільки місцевим патологічним явищем, а необхідно розглядати як захворювання всього організму.

З урахуванням вищезазначеного та беручи до уваги факт існування наслідків поліпатології на тлі паразитозів, а саме обтяжливого алергологічного стану хворих, вітамінного дисбалансу, порушень у роботі шлунково-кишкового тракту, печінки, а також високу токсичність препаратів, за допомогою яких паразитологами була попередньо проведена протигельмінтна терапія, перед нами була поставлена задача розробки способу комплексного лікування хворих на ГП шляхом здійснення поетапного лікування з використанням препаратів, здебільше природного походження. Дія цих препаратів направлена на головні ланцюги патогенезу ГП, за рахунок чого відбувається елімінація мікробного чинника як джерела запалення і порушення метаболізму паро-

донту та аутоімунізації організму. Саме за рахунок взаємопотенціюючих ефектів застосованих в схемі лікування препаратів, які впливають на різні ланки імунітету, чинять імуномодуючу, антибактеріальну, фунгіцидну, антидисбіотичну, протизапальну, регенеративну, антиоксидантну, гепатопротекторну, адаптогенну, протипаразитарну дію й можна здійснити розрив та пригнічення аутоімунних процесів, активізувати регенеративні процеси і поновити нормальну імунореактивність організму хворих, що й дозволить істотно покращити стан тканин пародонту, нормалізувати імунні показники, досягти стійкої ремісії у перебігу пародонтита та загального оздоровлення пацієнтів, а також запобігти реінвазії хворих збудниками паразитозів.

Введення до схеми лікування саме обраних протимікробних, антиоксидантних та імуномодуючих засобів має патогенетичну обумовленість та продиктовано наступними їх характеристиками: вітчизняний імуномодулятор «Ербісол» є небілковим низькомолекулярним комплексом природних органічних сполук негормональної природи з оригінальним механізмом дії, володіє детоксуючою, протизапальною, антиоксидантною [15], мембраностабілізуючою [16], репаративною [17], гепатопротекторною [16] активністю, завдячуючи яким є можливість позитивно впливати і на стан тканин пародонта, і на загальний стан хворого [18]. Внаслідок встановленого факту розвитку у хворих на ГП хронічного перебігу з паразитогами аутоімунних процесів, найсуттєвішими особливостями препарату є здатність інгібувати аутоімунні та алергічні процеси та його спроможність відновлювати баланс активності Т - лімфоцитів та гармонізувати співвідношення клітинного та гуморального імунітету [18,19].

Складність при виборі антибактеріального препарату для лікування хворих на ГП, обтяжених паразитарною хворобою чи її наслідками, була пов'язана, з одного боку, з постійно зростаючою стійкістю до наявних протимікробних препаратів, а з іншого - наявністю у антибіотиків побічної дії чи небажаних реакцій при їх застосуванні, розвитку дисбактеріозу, що може призводити до ускладнення перебігу захворювання, одночасно викликаючи проблеми з його лікуванням. У зв'язку з цим, у теперішній час, на фоні переоцінки дії антибіотиків, враховуючи їх негативний вплив на макроорганізм, відродився інтерес до антисептиків, у тому числі і при лікуванні захворювань пародонту. Тому був вибраний протимікробний препарат «Декасан», який також виявляє десенсибілізуючі та протизапальні властивості, позитивно впливає на природну і специфічну імунологічну реактивність [20,21,22]. Застосування препаратів рослинного походження «Олія шавлії» на першому етапі лікування та «Масляний екстракт семян тыквы» – на другому, пов'язано з необхідністю використання в комплексній терапії ГП у хворих з паразитогами за-

гальних і універсальних засобів впливу, які в поєднанні зі специфічними препаратами надають більш пролонгований пародонтопротекторний ефект, посилюючи їх антибактеріальну, імуномодуючу, протизапальну, репаративну, антиоксидантну дію [23], сприяють підвищенню загальної опірності організму, його адаптаційних резервів та упереджують виникнення патологічних станів. Наявність у складі шавлії ефірної олії туйона, яка має глистогінну дію [24], дозволяє при застосуванні препаратів на її основі запобігати реінвазії паразитозів. Критеріями вибору для призначення українського виробництва комплексного препарату «Квертулін» було, перш за все те, що він, як один із найбільш ефективних засобів, який володіє адаптогенною активністю [25], має здатність здійснювати антидисбіотичну дію, стимулювати зростання пробіотичної мікрофлори, за рахунок чого усуваються явища дисбактеріозу [26,27]. Окрім антидисбіотичних властивостей, кверцетин, що входить до складу Квертуліну, має антиоксидантну, імуномодуючу, радіопротективну, репаративну, протизапальну [28], гепатопротекторну дію [29]. Антиоксидантна активність кверцетину пов'язана з його здатністю інгібувати перекисне окислення ліпідів, зменшувати вміст вільних радикалів і токсичних продуктів пероксидації [30]. Застосування антиоксидантів – інгібіторів вільнорадикальних процесів є невід'ємним компонентом комплексної терапії при запальних процесах, це в повній мірі стосується не тільки системного лікування, а й місцевого. Проведення такої терапії лежить в основі попередження утворення вільних радикалів та знижує концентрацію продуктів перекисного окиснення ліпідів, підвищує ефективність енергетичного метаболізму та життєздатність нервових клітин в умовах ішемії. Застосування у комплексній терапії українського виробництва препарату «Катомас» зумовлено тим, що це кератопластичний препарат, який містить розчин β - каротину і вітаміну Е в соєвій олії з додаванням гірчиної олії [31], відносять [32] до засобів з антиоксидантним механізмом, що виявляє стимулюючий вплив на захисні сили організму. Важливою позитивною якістю препарату «Катомас» є сполучення в його складі каротину з рослинними жирами, які сприяють засвоєнню каротину і забезпечують організм ненасиченими жирними кислотами [33], які є обов'язковим компонентом будь-якої біологічної мембрани і найчутливішими до вільнорадикального окиснення [34]. Спектр фармакологічної дії препарату «Катомас» акумулює разом з антиоксидантною і імуномодуючою низку бажаних для місцевого лікування тканин пародонту активностей: протимікробну, протизапальну, епітелізуючу [35], поліпшує гемодинаміку мікрокапілярного русла тканин пародонту [33].

На другому етапі хворі на ГП хронічного перебігу I-II ступеня важкості на тлі ентеробіозу та токсокарозу отримували комплекс терапії, що

дозволило з урахуванням складності загального стану щадними методами, використовуючи препарати здебільше природного походження, які не мають побічних ефектів, але вимагають, як правило, тривалого часу вживання, розширити можливості для контролю за станом хворого, ефективніше, ніж стандартна, позитивно впливати на відновлення тканин пародонту та відновити мікрофлору пародонтальних кишень при ГП.

Висновки

Виявлено дисбіотичні порушення мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит I і II ступенів тяжкості хронічного перебігу на тлі гельмінтозів. Встановлено, що під впливом запропонованої комплексної терапії, що включала застосування препаратів з протимікробною, імуномодельюючою, антиоксидантною активністю, у хворих на генералізований пародонтит I і II ступенів тяжкості хронічного перебігу з гельмінтозами на протязі першого місяця після лікування відновлюється мікробіоценоз пародонтальних кишень та остається стабільним протягом 6 місяців після лікування, порівняно з аналогічними показниками при застосуванні традиційної терапії.

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку є проведення експериментальних досліджень *in vitro* з визначенням здатності виділених мікроорганізмів до формування добових біоплівки під впливом протимікробних препаратів.

Література

- Borrell L.N. Analytical epidemiology of periodontitis / L.N. Borrell, P.N. Papanou // J. Clin. Periodontol. - 2005. - Vol. 32, Suppl. 6. - P. 132-158.
- Аркадьєва Г.Е. Микробиоценоз ротової порожнини в нормі та деяких патологічних станах. Учебное пособие для врачей / Г.Е. Аркадьєва. - СПб.: СПбГМУ им. акад. И.И. Павлова, 2000. - 23 с.
- Добровольська М.К. Стан біоценозу клінічних зубоюсненних кишень хворих на генералізований пародонтит / М.К. Добровольська, В.М. Гелей, Н.І. Гелей // Клінічна стоматологія. - 2014. - № 2. - С. 17-19.
- Горбачева І.А. Особливості гомеостазу та комплексна його корекція у хворих на генералізований пародонтит / І.А. Горбачева, А.І. Кирсанов, П.С. Шабак-Спаский // Пародонтологія. - 2001. - № 1-2 (19-20). - С. 12-13.
- Амбарцумян А.Д. Реабілітаційні заходи при пародонтиті шляхом відновлення нормального біоценозу порожнини рота / А.Д. Амбарцумян, Т.М. Бостанджян // Пародонтологія. - 2004. - № 4 (33). - С. 41-43.
- Близнюк Г.О. Обґрунтування принципів раціональної гігієни порожнини рота у хворих із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Г.О. Близнюк. - Одеса, 2006. - 27 с.
- Кравченко Л.С. Зміни біохімічних та імунологічних показників факторів захисту ротової порожнини при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота / Л.С. Кравченко, Н.О. Бас // Український стоматологічний альманах. - 2011. - № 6. - С. 38-42.
- Юрченко А.В. Біохімічні зміни в тканинах пародонта та ротової рідини за умов генералізованого пародонтиту та лікування антиоксидантними препаратами: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / А.В. Юрченко. - Київ, 2009. - 22 с.
- Приказ МЗО СССР № 535 от 22 апреля 1985 года. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. - Москва, 1985. - Стр. 3 - 65.
- Рубинова Г.Е. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / Г.Е. Рубинова. - М.: Медицина, 1994. - 234 с.
- Білько І.П. Вимоги до взяття та доставки матеріалу для мікробіологічних досліджень / І.П. Білько // Сучасні інфекції. - 2001. - № 3. - С. 106-109.
- Колесник Н.А. Теория и практика доказательной медицины / Н.А. Колесник, В.Н. Непомнящий, Е.С. Самусев - К.: Полиграф-плюс, 2006. - 200 с.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. - К.: Моріон, 2001. - 408 с.
- Пат. 109265 U, Україна, МПК А61В10/00. Спосіб комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту І-II ступеня тяжкості на тлі паразитозів (ентеробіозу і токсокарозу) / Н.М. Савельєва, С.А. Шнайдер, О.В. Денга, А.П. Левицький, І.І. Соколова.
- Чебышев Н.В. Гельминтозы: органно-системные процессы в их патогенезе и лечении / Н.В. Чебышев, Ю.К. Богоявленский, Е.А. Гришина - М.: Медицина, 1998. - 240 с.
- Шипулин В.П. Оценка эффективности нового отечественного препарата "Эрбисол" у больных хроническим гепатитом / В.П. Шипулин, А.Н. Николаенко, А.А. Фомина [и др.] // Врачеб. дело. - 1995. - № 1-2. - С. 55 - 59.
- Корсунська О.І. Імунотропні препарати у роботі лікаря загальної практики (фармакотерапевтичний довідник) / О.І. Корсунська, О.О. Нефьодов. - Дніпропетровськ: «Літограф», 2015. - 408 с.
- Уніч П.П. Екстра Ербісол у комплексній терапії хворих на розсіяний склероз / П.П. Уніч, С.М. Віничук, О.Н. Николаєнко // Журнал практичного лікаря. - 2003. - № 5. - С. 38-42.
- Николаенко А.Н. Основные направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата Эрбисол / А.Н. Николаенко // Новый украинский препарат «Эрбисол»: Тезисы доклада. - Киев, 1994. - С. 4-9.
- Бычкова Н.Г. Клинико-иммунологическая эффективность нового украинского препарата «Эрбисол» у больных с хроническим гепатитом / Н.Г. Бычкова, В.П. Шипулин, А.А. Фомина [и др.] // Врачебное дело. - 1995. - № 3-4. - С. 65-71.
- Палій В.Г. Антимікробний лікарський препарат Декасан: стратегія і тактика застосування для профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань / В.Г. Палій, В.М. Мороз, М.Д. Желіба [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2004. - № 8 (2). - С. 449-452.
- Фещенко Ю.І. Антисептичний препарат декасан у профілактиці та лікуванні місцевих гнійно-запальних уражень / Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк, О.О.Мухін [та ін.] // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2002. - № 1 (13). - С. 63-67.
- Палій Г.К. Ефективність антисептичного препарату декасану / Г.К. Палій, В.П. Ковальчук, Н.М. Деркач [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2010. - № 15. - С. 8-11.
- Мельничук Г.М. Медикаментозне лікування хвороб пародонта. Групи препаратів, механізм їх дії, показання та протипоказання до використання Частина І. Антисептики рослинного походження (олія шавлії) Огляд літератури / Г.М. Мельничук, Л.В. Завербна, А.С. Мельничук [та ін.] // Новини стоматології. - 2013. - № 1. - С. 92 - 96.
- Беляков Д.А. Использование растений в противопаразитарных фитокомпозициях / Д.А. Беляков // Материалы III межвузовской научно-практич. конф. молодых ученых «Молодёжь и медицинская наука», Тверь, 26 ноября 2015г. - Тверь, 2015. - С. 40.
- Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / [А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская и др.]. - Одесса: КП ОЛТ, 2012. - 20 с.
- Дорошенко С.І. Зміни мікробіоценозу порожнини рота в процесі комплексного лікування дітей із зубоцелюпними аномаліями та деформаціями на тлі захворювань тканин пародонта і цукрового діабету І типу / С.І. Дорошенко, О.В. Саранчук // Український стоматологічний альманах. - 2012. - № 2 (1). - С. 48-53.
- Мігенько Б.О. Трофічні виразки при післятромбофлебійному синдромі, сучасні підходи до лікування хворих / Б.О. Мігенько, Л.С. Бабінець, Л.М. Мігенько, С.С. Рябоконь // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2016. - № 2. - С. 99-100.
- Буянова О.В. Комплексне лікування псоріазу з використанням «Кверцетину» та «Ербісолу» / О.В. Буянова, І.Г. Циділо // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2007. - № 4 (27). - С. 39-41.
- Левицький А.П. Сравнительное действие кверцетина, инулина и квертулина на состояние печени крыс после оральной аппликации липополисахарида / А.П. Левицкий, Е.М. Левченко, О.А. Макаренко // Вісник морської медицини. - 2013. - № 2 (59). - С. 34-38.
- Ковалевська І. В. Визначення фізико-хімічних характеристик кверцетину / І. В. Ковалевська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2014. - № 1. - С. 6-8.
- Левицький А.П. Гепатопротекторні властивості пасти з плодів чорниці при експериментальному токсичному гепатиті та киш-

- ковому дисбіозі / А.П. Левицький, С. Б. Осипенко, Ю. В. Цісельський [та ін.] // Фітотерапія. - 2009. - № 3. - С. 26-30.
33. Тілігузова Н.А. Клініко-лабораторне обґрунтування диференційованого застосування препаратів-адаптогенів рослинного походження в комплексному лікуванні хворих на хронічний катаральний гінгівіт і генералізований пародонти : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Н.А. Тілігузова ; Ін-т стоматології АМН України. — О., 2002. — 19 с.
 34. Деняга О.В. Адаптогенні профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / О.В. Деняга; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. — К., 2001. — 32 с.
 35. Микитенко А.О. Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит (експериментально-клінічне дослідження) : автореферат дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / А.О. Микитенко; Сум. держ. ун-т МОН України. - Суми, 2015. - 20 с.
 36. Савко Н.В. Препарати рослинного походження у комплексному лікуванні хворих на хронічний нейродерміт (експериментально-клінічне дослідження : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / Н.В. Савко ; Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. — К., 2002. — 17 с.

Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПАРОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Савельева Н.Н.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, энтеробиоз, токсокароз, микроорганизмы, микробиоценоз пародонтального кармана, комплексная терапия.

Исследованы количественный и качественный состав микробиоценоза пародонтальных карманов до- и после применения разработанной комплексной терапии больных генерализованным пародонти- том I и II степени тяжести хронического течения на фоне гельминтозов: энтеробиоза и токсокароза. Показано, что под влиянием комплексной терапии у больных генерализованным пародонти- том I и II степени тяжести хронического течения основной группы восстанавливается микробиоценоз пародон- тальных карманов и остается стабильным в течение 6 месяцев после лечения по сравнению с анало- гичными показателями при применении традиционной терапии.

Summary

ASSESSMENT OF MICROBIOTICENOSIS IN PERIODONTAL POCKETS OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS AND CONCOMITANT HELMINTHIASIS AFTER COMPLEX THERAPY

Savel'eva N.

Key words: generalized periodontitis, enterobiosis, toxocariasis, microorganisms, microbiocenosis in periodontal pocket, complex therapy.

We evaluated the quantitative and qualitative composition of microbiocenosis in periodontal pockets before and after combined therapy we designed by our own in patients with chronic generalized periodontitis of I and II degree of severity and concomitant helminthiasis as enterobiosis and toxocariasis. It has been shown that influenced by the combined therapy, microbiocenosis in periodontal pockets of the patients of the test group restores and stays stable for 6 months following the treatment, compared with the values obtained after the standard therapy.

УДК 616.314.2-007.26-053.2:616-071.3.

Смоляр Н.І., Миськів А.Л., Гутор Т.Г.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АНОМАЛІЙ ПРИКУСУ З ФІЗИЧНИМ РОЗВИТКОМ ДІТЕЙ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Важливим показником здоров'я дитини є її фізичний розвиток. Стан фізичного розвитку дитини певного віку є основою для прогнозування виникнення патології, яка буде впливати на якість життя впродовж наступних років. Тому, метою нашого дослідження було визначити основні антропометричні показники довжину та масу тіла, та їх взаємозв'язок із зубоцелепними аномаліями. Нами проведено епідеміологічне обстеження 981 дитини віком 7, 12, та 15 років. Аналіз результатів обстеження дітей показав, що поширеність зубоцелепних аномалій в середньому, становить 74,2±1,46%. Встановлено, що у структурі ЗЦА найчастіше зустрічаються аномалії окремих зубів – 31,41±1,55%. Аномалії зубних рядів діагностовано у 29,51±1,52% та 14,93±1,19% припадає на аномалії прикусу. Аномалії прикусу значно частіше зустрічаються у дітей з відхиленням у ФР за ІМТ, у порівнянні з дітьми з ІМТ, що відповідає віковій нормі. Окрім того, аномалії прикусу частіше діагностовано у дітей з ІМТ вище за вікову норму, у порівнянні з дітьми, у яких ІМТ нижче за вікову норму.

Ключові слова : зубоцелепні аномалії, фізичний розвиток, індекс маси тіла.

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Оцінка стоматологічної захворюваності у дітей з урахуванням еколого-соціальних аспектів та ефективності профілактики карієсу та хвороб пародонта», № держ. реєстрації 0115U000037.

Вступ

Фізичний розвиток дітей і підлітків відображає закономірність росту і розвитку, процес дозрівання організму, а також його морфологічний і функціональний стан у кожному віковому пері-

оді. Стан фізичного розвитку дитини певного віку є основою для прогнозування виникнення патології, яка буде впливати на якість життя впродовж наступних років [2]. За відсутності належних умов навколишнього середовища гармонія

рівноваги між довкіллям і організмом порушується і це призводить до того, що пристосування до нових умов може супроводжуватися порушенням нормального розвитку організму [1,4,6]. Розвиток одних органів впливає на розвиток інших, що, в свою чергу, визначає розвиток усього організму як єдиного цілого. Критичними періодами розвитку, коли організм дитини і підлітка чутливий до несприятливих впливів довкілля, є вік 6-7 років, 12-13 років та 14-15 років. Щоб оцінити фізичний розвиток дитини необхідно визначити біологічний вік та відповідність його календарному, зіставити основні антропометричні показники з віковими стандартами, а також оцінити гармонійність розвитку [1,3,5,7].

Особливу увагу в умовах сьогодення науковці звертають на таку соціально-медичну проблему, як збільшення частоти дефіциту маси тіла, низькорослості, ожиріння, зниження фізіометричних і функціональних показників саме у шкільному віці, в залежності від комплексу умов зовнішнього середовища [8,9].

Мета дослідження

Оцінити взаємозв'язок аномалій прикусу з фізичним розвитком дітей шкільного віку.

Об'єкт і методи дослідження

Нами проведено епідеміологічне обстеження 981 дитини у населених пунктах Львівської області. Обстеження проводилось у ключових вікових групах 7, 12 та 15 років. Характер прикусу визначали за класифікацією Калвеліса Д.А. Для

вивчення фізичного розвитку дітей ми застосовували антропометричні методи дослідження. Визначали основні антропометричні показники: довжину тіла (см), та масу тіла (кг). На основі дослідження фізичного розвитку визначали індекс маси тіла (ІМТ) – величину, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси тіла до зросту.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати аналізу показали, що серед обстежених 7-річних дітей ІМТ за віковою нормою зафіксовано у більшості як серед дівчат (56,77%), так і серед хлопців (63,26%) (рис. 1) Частота аномалій прикусу як у дівчат (19,64%), так і серед хлопців (13,23%) з ІМТ, що відповідає віковій нормі, встановлена значно нижча по відношенню до дітей з ІМТ вищим або нижчим за вікову норму. Проте, серед дітей з ІМТ вищим за вікову норму аномалії прикусу виявлено значно частіше як у дівчат (37,50%), так і серед хлопців (36,27%), у порівнянні з дітьми з ІМТ нижчим за вікову норму (28,57% і 32,27% відповідно).

Встановлено, що у 7-річних хлопців і дівчат існує прямий достовірний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок поміж ІМТ та наявністю аномалій прикусу. У дівчаток коефіцієнт кореляції слабкої сили ($r = 0,28$), а у хлопців середньої сили ($r = 0,31$). Це означає, що із збільшенням ІМТ у дітей 7-річного віку зростає поширеність аномалій прикусу, про що відображено на рисунках 2 та 3.

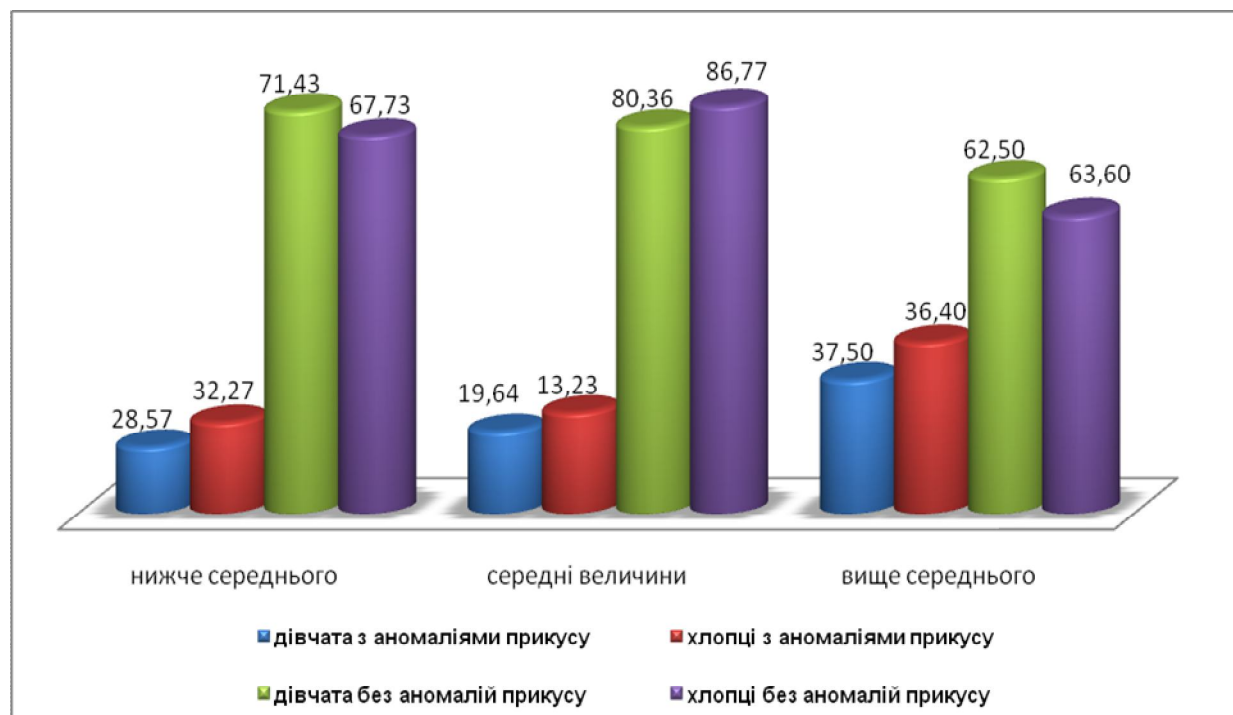


Рис. 1. Частота аномалій прикусу у 7 річних дівчат та хлопців з урахуванням індексу маси тіла (у %).

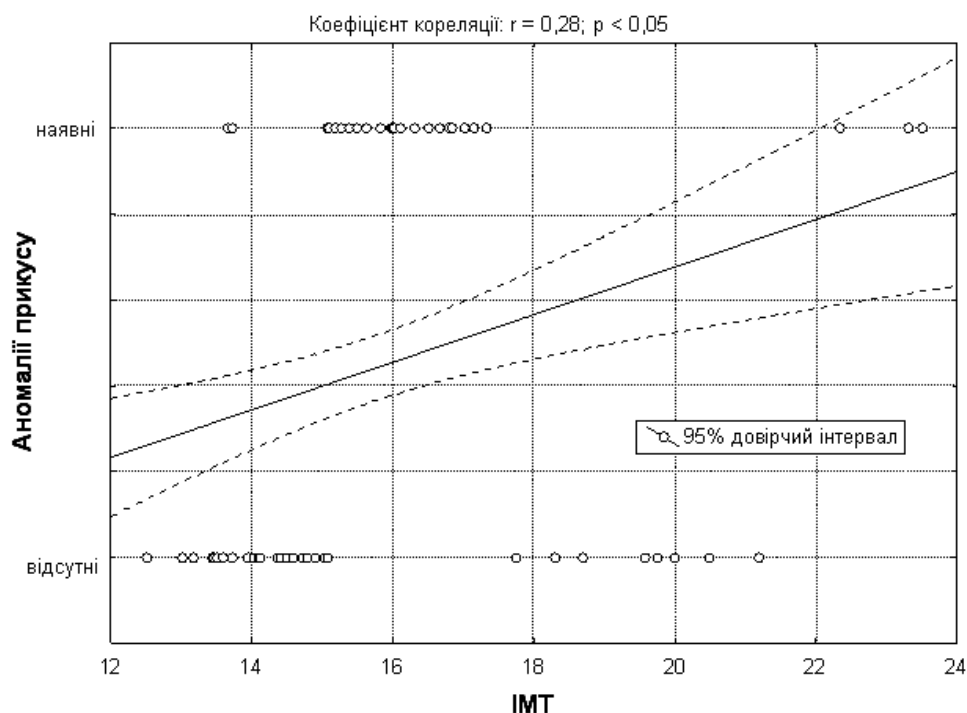


Рис. 2. Взаємозв'язок між IMT та аномаліями прикусу у 7-річних дівчат.

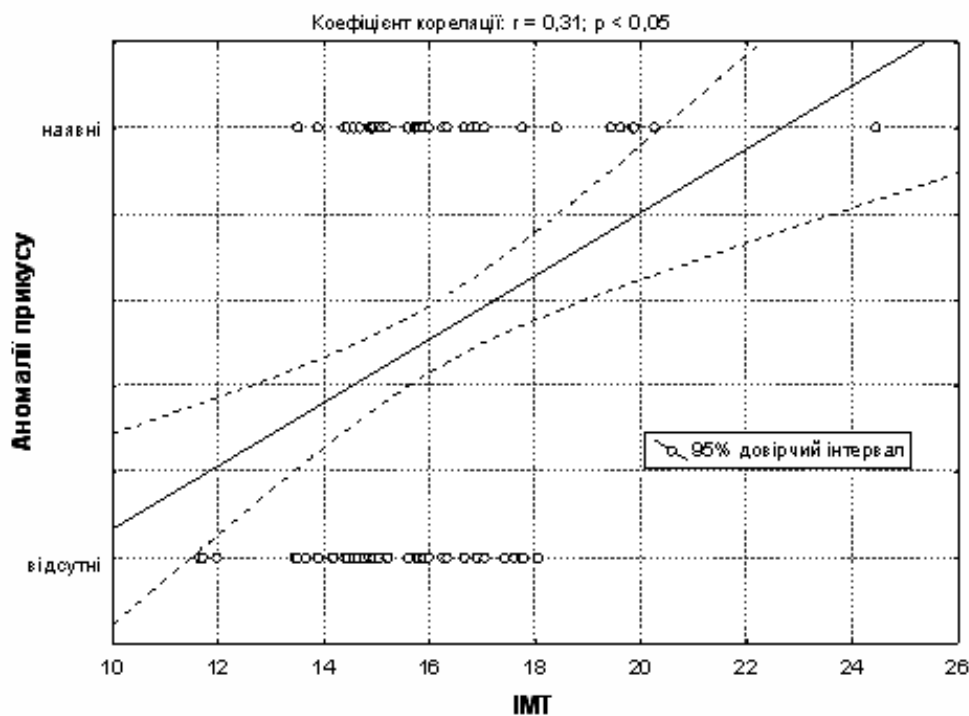


Рис. 3. Взаємозв'язок між IMT та аномаліями прикусу у 7-річних хлопців.

Серед обстежених дітей 12-річного віку збільшується відсоток з нормальною масою тіла та зростом за результатами обрахування IMT (65,68% у дівчат та 76,36% у хлопців). Виявлено, що частота аномалій прикусу у дітей у цій віковій категорії знижується при різних значеннях IMT (рис. 4). Отже, у дівчат з IMT, що відповідає ві-

вій нормі, аномалії прикусу знизились до 17,64%, а у хлопців спостерігається зростання до 21,62%. Найчастіше аномалії прикусу як і у 7-річних дітей виявлені при значенні IMT вищим за вікову норму, як серед дівчат, так і серед хлопців, у порівнянні з показниками IMT нижчим за вікову норму.



Рис. 4. Частота аномалій прикусу у 12 річних дівчат та хлопців з урахуванням індексу маси тіла (у %).

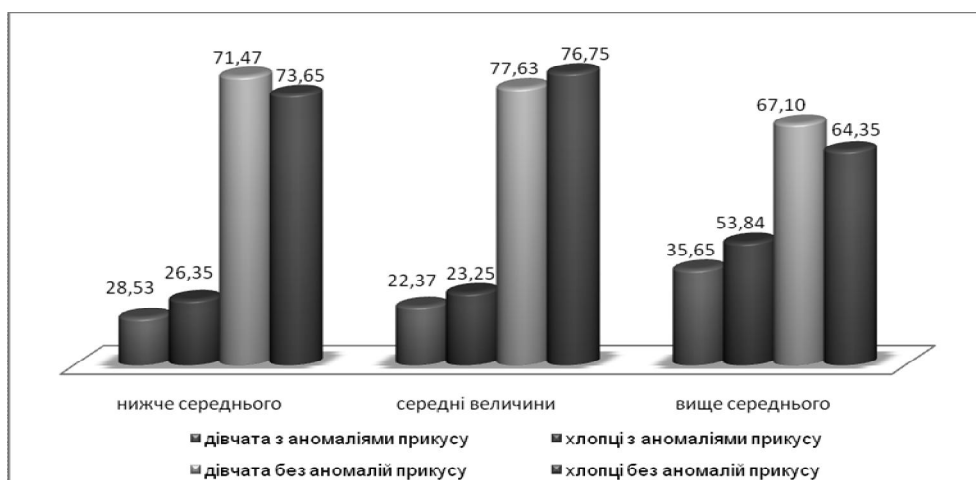


Рис. 5. Частота аномалій прикусу у 15 річних дівчат та хлопців з урахуванням індексу маси тіла (у %).

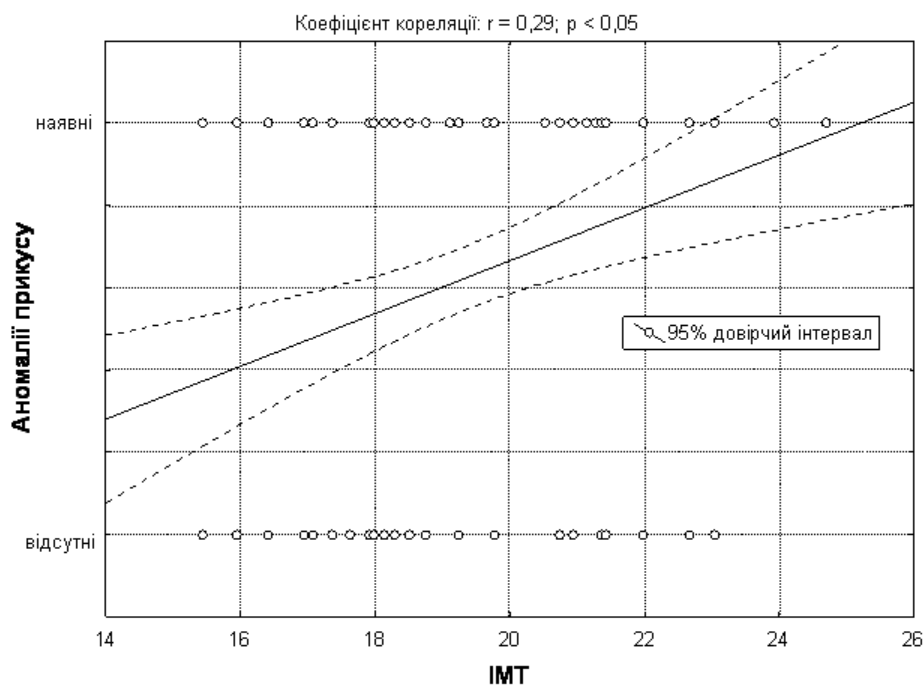


Рис. 6. Взаємозв'язок між IMT та аномаліями прикусу у 15-річних дівчат.

У 12-річних хлопців і дівчат коефіцієнт кореляції поміж ІМТ та наявністю аномалій прикусу слабкий, прямий та недостовірний ($p > 0,05$). У дівчат він становить $r = 0,01$, а у хлопців $r = 0,12$.

При аналізі ІМТ серед 15-річних дітей виявлено, що кількість дітей з ІМТ, що відповідає віковій нормі, значно більша (80,28%) у порівнянні з дітьми 7-річного та 12-річного віку (60,01% та 71,02%). Значно зменшилась кількість дітей як серед дівчат (2,80%), так і серед хлопців (2,33%) з ІМТ вище за вікову норму.

Доведено, що у дітей з ІМТ, що відповідає віковій нормі, аномалії прикусу виявлено дещо частіше у дівчат (22,37%) та хлопців (23,25%) у порівнянні з дітьми 7-річного та 12-річного віку (рис. 5). Тобто з віком частота аномалій прикусу збільшується. Найвища частота аномалій прикусу виявлена як у дівчат (32,86%), так і у хлопців (35,65%) з ІМТ вище за вікову норму, у порівнянні з дітьми з ІМТ нижче за вікову норму (28,53% і 26,35% відповідно).

У цей віковий період частоту аномалій прикусу частіше діагностовано серед дівчат у порівнянні з хлопцями.

Встановлено, що у 15-річних дівчат існує прямий слабкий достовірний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок поміж ІМТ та наявністю аномалій прикусу ($r = 0,29$), про що відображено на рис. 6. Це означає, що із збільшенням ІМТ у 15-річних дівчат зростає поширеність аномалій прикусу. Натомість у 15-річних хлопців коефіцієнт кореляції поміж ІМТ та наявністю аномалій прикусу слабкий, прямий та недостовірний ($r = 0,12$, $p > 0,05$).

Висновки та перспективи подальших досліджень

Отже, отримані результати свідчать про взаємозв'язок поміж аномаліями прикусу та фізичним розвитком дітей, оціненим за ІМТ. Аномалії прикусу значно частіше зустрічаються у дітей з відхиленням у ФР за ІМТ, у порівнянні з дітьми з ІМТ, що відповідає віковій нормі. Окрім того, аномалії прикусу частіше діагностовано у дітей з ІМТ вище за вікову норму, у порівнянні з дітьми, у яких ІМТ нижче за вікову норму.

Література

1. Безвушко Е.В. Взаємозв'язок між фізичним розвитком і зубочелепними аномаліями у дітей, які проживають на забрудненій території / Е.В. Безвушко, Н.Л. Чухрай, А.-Х. Джасер // Вісник стоматології. – 2013. – № 3. – С. 71–76.
2. Берзін В.І. Особливості формування стану здоров'я та психофізіологічного розвитку дітей в умовах техногенного навантаження / В.І. Берзін, В.П. Стельмахівська, Ю.В. Мартиненко // Здоров'я суспільства. – 2013. – № 1. – С. 66–71.
3. Величко В.І. Фізичний розвиток дітей шкільного віку Півдня України / В.І. Величко, І.Л. Бабій // Клінічна педіатрія. – 2011. – № 3. – С. 62–65.
4. Дудіна О.О. Ситуаційний аналіз стану здоров'я дитячого населення / О.О. Дудіна, А.В. Терещенко // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2014. – № 2 (60). – С. 49–57.
5. Квашина Л.В. Оценка физического развития ребенка / Л.В. Квашина // Мистецтво лікування. – 2006. – № 12. – С. 74–76.
6. Моїсеєнко Р.О. Особливості динаміки здоров'я учнів початкової та основної школи / Р.О. Моїсеєнко, Г.М. Даниленко, Л.І. Пономарьова // Современная педиатрия. – 2013. – №1. – С. 13–16.
7. Няньковський С.Л. Стан здоров'я школярів в Україні / С.Л. Няньковський, М.С. Яцула, М.І. Чикайло, І.В. Пасечнюк // Здоров'я ребенка. – 2012. – №5(40). – С. 109–114.
8. Пасічнюк І.П. Порівняльний аналіз фізичного розвитку учнів 1–11 класів Львова і районів Львівської області на підставі дослідження індексу маси тіла / І.П. Пасічнюк, С.Л. Няньковський // Медицина транспорту України. – 2014. – № 3. – С. 9–15.
9. Friedman L.S. Social-environmental factors associated with elevated body mass index in a Ukrainian cohort of children / L.S. Friedman, E.M. Lukyanova, A. Serdiuk [et al.] // Int. J. Pediatr. Obes. – 2009. – Vol. 4 (2). – P. 8.

Реферат

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНОМАЛИЙ ПРИКУСА И ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ.

Смоляр Н.И., Миськив А.Л., Гутор Т.Г.

Ключевые слова: зубочелюстные аномалии, физическое развитие, индекс массы тела.

Важным показателем здоровья ребенка является его физическое развитие. Состояние физического развития ребенка определенного возраста является основой для прогнозирования возникновения патологии, которая будет влиять на качество жизни в течение последующих лет. Поэтому целью нашего исследования было определить основные антропометрические показатели длины и массы тела, и их взаимосвязь с зубочелюстными аномалиями. Нами проведено эпидемиологическое обследование 981 ребенка возрастом 7, 12 и 15 лет. Анализ результатов обследования детей показал, что распространенность зубочелюстных аномалий в среднем составляет $74,2 \pm 1,46\%$. Установлено, что в структуре ЗЩА чаще всего встречаются аномалии отдельных зубов - $31,41 \pm 1,55\%$. Аномалии зубных рядов диагностированы у $29,51 \pm 1,52\%$ и $14,93 \pm 1,19\%$ приходится на аномалии прикуса. Аномалии прикуса значительно чаще встречаются у детей с отклонением в ФР по ИМТ, по сравнению с детьми с ИМТ, что соответствует возрастной норме. Кроме того, аномалии прикуса чаще диагностированы у детей с ИМТ выше возрастной нормы, по сравнению с детьми, у которых ИМТ ниже возрастной нормы.

Summary

CORRELATION BETWEEN BITE ANOMALIES AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN

Smolyar N.I., Miskiv A.L., Gutor T.G.

Key words: bite anomalies, BMI, physical development.

The physical development of children and adolescents reflects the pattern of growth and development, maturation of an organism and its morphological and functional state in each age period. State of the physical development of child of a certain age is a basis for predicting the pathology, which will affect the quality of life in the later life. The development of some organs influences on the development of others that in turn determines the development of the body as a whole. Nowadays scientists pay the particular attention to such

social and health problems as increased frequency of body weight deficiency, stunting, obesity, abnormal physiometric and functional parameters of school age children, and their dependence on the environmental factors. The results we obtained indicate there is a correlation between bite abnormalities and BMI. The bite anomalies are much more commonly detected in children with BMI deficiency, compared with children whose values of BMI correspond to normal age values. In addition, the bite anomalies are more often diagnosed in children with BMI above the age norm, compared with children with BMI below the age norm.

УДК [616.716+617.52]-001-053.4:613.86

Ткаченко П.І., Білоконь С.О., Лохматова Н.М., Попело Ю.В.

ВПЛИВ ТРАВМАТИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У ДІТЕЙ НА ЯКІСНІ ВЛАСТИВОСТІ РОТОВОЇ РІДИНИ.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

В роботі представлені результати обстеження 22 дітей з травматичним пошкодженням м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки і 21 із переломами різних кісток лицевого скелету. Результатами дослідження доведено зміну показників центральної гемодинаміки, зниження швидкості салівації, підвищення вмісту загального білка, сіалових кислот, в'язкості, активності α -амілази та рівня молекул середньої маси. Даний факт можна пояснити результатом поєднаного впливу стресу і самої травми, що потребує подальшої корекції.

Ключові слова: діти, стрес, травматичне пошкодження, щелепно-лицева ділянка, ротова рідина.

Вступ

Найхарактерніша риса дитини – лабільність її емоцій, вона дуже жваво відгукується на негативні та позитивні зміни свого оточення. Ці переживання здебільшого мають позитивний характер і мають дуже велике значення у пристосуванні дитини до мінливого життя. Проте, за певних умов, почуття можуть відігравати і негативну роль, призводити до невротичних або соматичних розладів. Це відбувається тоді, коли сила емоції сягає такого рівня, що стає причиною стресу [5].

На стадії дистресу спочатку транзиторно, а потім і стійко уражуються механізми саморегуляції різних функціональних систем, що призводить до порушення біоритмів, змін рівня гормонів, ритму дихання, серцебиття. Не викликає сумнівів той факт, що не об'єктивна сутність ситуації, а її суб'єктивна оцінка відіграє важливу роль у виникненні стресу, який найчастіше провокується етико-деонтологічними помилками медичного персоналу, страхом болю, неприємними відчуттями, тривалим очікуванням прийому лікарем [6,9].

Реакція хворого на майбутнє оперативне втручання значною мірою залежить від типу його нервової системи, індивідуального психоемоційного стану. Численні експериментальні дослідження і клінічні спостереження свідчать про те, що в одних і тих самих стресорних ситуаціях індивідуум проявляє різну стійкість [7,8].

Вивчення стійкості до емоційного стресу дозволяє визначити, які природні фізіологічні фактори забезпечують резистентність організму, а також накреслити фактори розробки профілактичних заходів щодо підвищення стійкості до емоційних напружень. Чим раніше втрутитися у динаміку патогенезу психосоматичних розладів, тим ефективнішими будуть антистресорні захо-

ди [1,6,15].

Страх досить часто має місце після травматичних пошкоджень, але візуально не всі зміни проявляються однаковою мірою. В повсякденній клінічній практиці не звертають належної уваги на психоемоційний стан пацієнтів, що нерідко призводить до непередбачених наслідків. Основна увага при цьому звертається на вибір оптимального варіанту усунення болю, техніки і методу оперативного втручання. Разом з тим аспекти стосовно розвитку психологічних реакцій висвітлюються дуже рідко і, як правило, без проведеної належних біохімічних досліджень, в тому числі і ротової рідини, які об'єктивно підтверджують їх наявність [3,4,12,13,14].

Суб'єктивні методи визначення ступеня психоемоційного напруження пацієнтів передбачають застосування спеціальних запитальників. Їхні переваги полягають у самооцінці обстежуваних свого ставлення до лікування, а використання їх дозволяє оцінити рівень тривожності пацієнтів як рису особистості. Найбільш доцільним є застосування в даному випадку кольорового тесту Люшера, який містить елементи гри, що є одним з важливих моментів визначення психоемоційного стану дитини [9].

Мета дослідження

Вивчити залежність змін біохімічних показників ротової рідини у дітей від поєднаного впливу стресу і травматичного пошкодження тканин щелепно-лицевої ділянки.

Матеріали та методи дослідження

Проведена клінічна робота базується на обстеженні 48 дітей з травматичним пошкодженням м'яких тканин без проникнення в порожнину рота (26 – 54,2%) і кісток лицевого скелету без пошкодження цілісності слизових оболонок (22 – 45,8%) при розташуванні їх в різних анатомічних

ділянках. Обстеження проводилось в ізолюваних умовах хірургічного відділення дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава перед проведенням маніпуляцій.

Із 26 пацієнтів з травмою м'яких тканин хлопчиків було 18 – 69,2%, дівчаток 8 – 30,8%. Серед 22 обстежених з травмою лицевих кісток хлопчиків нараховувалося 18 – 81,8%, а дівчаток 4 – 18,2%. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей, тестування яких проводилось за спокійних доброзичливих обставин.

Для визначення психоемоційного стану травмованих використовували психологічне дослідження в тестовій формі, а показники тривожності оцінювали за допомогою модифікаційного колірної тесту Люшера. Проводилося вивчення основних гемодинамічних показників, а з метою об'єктивізації інтенсивності страху використовували типову візуально-аналогову шкалу, оцінку проводили виділяючи три ступені його: низький 1-4 бали; середній 5-7 балів і високий 8-10 [5].

Забір ротової рідини проводили на день першого обстеження протягом 10 хв. без стимуляції визначаючи при цьому швидкість саливації.

Встановлення рН ротової рідини у відносних одиницях проводили за допомогою цифрового рН – метра відразу після її забору.

Рівень загального білка визначали за методом Лоурі, який базується на виявленні забарвлених продуктів ароматичних кислот та цистеїну з реактивом Фоліна за біуретовою реакцією на пептидні зв'язки [16].

Для визначення в'язкості ротової рідини використовували капілярний гемовіскозиметр ВК-4; в'язкість оцінювали у сантипуазах.

Активність α -амілази (Мод/л) визначали відповідно наданої інструкції до набору реактивів. Принцип методу полягає в тому, що під дією α -амілази синтетичний субстрат G3HrNP гідролізує з утворенням вільного галогенізованого похідного пару – нітрофенолу, що має максимум поглинання при довжині хвилі 405 нм.

Вміст сіалових кислот являється показником стресової реакції, який визначали уніфікованим методом Гесса, принцип якого ґрунтується на

тому, що безбілковий фільтрат піддається гідролізу, а розрахунок проводили за допомогою калібрувальної кривої [11].

Молекули середньої маси в ротовій рідині вимірювали в умовних одиницях при $\lambda=254$ нм оптичної щільності після відокремлення від ротової рідини грубодисперсної фракції білків [2].

Отримані дані клінічних досліджень обробляли за допомогою варіаційно-статистичного аналізу, а достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Ст'юдента [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що найчастіше травмуванню піддавалися хлопчики – 75,0%, а на дівчат припадало 25,0%. Це стосувалося переважно дітей молодшого шкільного віку 58,3% і старшої вікової групи 31,3%. Із всіх дітей, в залежності від місця проживання, 32 – 66,7% склали жителі сільської місцевості і 16 – 33,3% міста.

Із анамнезу захворювання встановлено, що у дітей з травмою м'яких тканин у 22 випадках (84,6%) поранення нанесли собаки, у 3 – 11,5% домашніми і бродячими кішками і в 1 – 3,9% домашній щур (дитина ясельного віку). Прослідковувалася певна залежність частоти ушкоджень від сезону, це весняно-літній-осінній періоди, на які приходилося 19 випадків (73,1%).

Серед ушкоджень кісток лицевого скелету превалювали переломи різних ділянок нижньої щелепи – (19 – 86,4%), у 2 випадках (9,1%) це стосувалося верхньої щелепи і 1 випадок (4,5%) припадав на вилицеву кістку. В структурі превалювали побутові та спортивні травми – 17 спостережень (77,3%), і в 5 випадках (22,7%) їх характер носив інші поодинокі причинні фактори.

Для проведення тестування, з метою визначення ступеня тривожності, було залучено 22 дитини з травмою м'яких тканин і 21 з травматичним пошкодженням кісток лицевого скелету, які входили до молодшої і старшої шкільної вікових груп (від 7 до 15 років). Результати тестування за Люшером дозволило встановити різну ступінь вираженості проявів тривожності (табл. 1).

Таблиця 1
Розподіл травмованих дітей за ступенем тривожності

Ступінь тривожності	Травматичне пошкодження			
	м'яких тканин (n=22)		кісток (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Низький	-	-	-	-
Середній	8	36,4	12	57,1
Високий	14	63,6	9	42,9

Отримані дані засвідчили, що при травмуванні м'яких тканин обличчя превалювали діти з високим ступенем тривожності (63,6%). Це вказувало на їх підвищену імпульсивність і загострене сприйняття ними тривоги, невпевненості. На наш погляд, це можна пояснити не тільки впливом стресорного чинника, а й відчуттям жаху, адже переважна більшість потерпілих бачила своє відображення з нанесеними ушкодженнями

в дзеркалі.

При травматичному пошкодженні кісток лицевого комплексу переважали діти з середнім ступенем тривожності (57,1%). Це вказувало на виражену чутливість їх до ситуації у яку вони потрапили і відчуття гострої потреби у підтримці. Відсутність видимих пошкоджень, незначні больові відчуття у більшості травмованих, напевно, і являються тим фактором, який в певній мірі

нівелює насторожене сприйняття оточуючого середовища.

Враховуючи відсутність вірогідної різниці між групами порівняння в залежності від ступеня тривожності і виду травмованих тканин ми наводимо узагальнені середньостатистичні дані.

Аналіз результатів, що стосується швидкості саливації і змін показників ротової рідини, отриманих при обстеженні на час звернення (табл. 2) дозволив встановити зменшення швидкості саливації при травмуванні м'яких тканин в 1,5, а кісток в 1,3 рази. При цьому концентрація іонів водню в змішаній слині практично не змінювалася.

Психоемоційне напруження викликає підвищення вмісту загального білка в ротовій рідині, її в'язкості в обох групах спостереження в 1,9 і 1,7 рази та 1,6 і 1,2 рази, відповідно. При цьому активність α -амілази в ній зростала у дітей з травматичним пошкодженням м'яких тканин в 1,5 рази із незначною тенденцією до підвищення при переломах кісток лицевого скелету.

Стресорна ситуація, яка виникає у дітей внаслідок травматичного пошкодження тканин щелепно-лицевої ділянки сприяла підвищенню і вмісту нейрамінових кислот в ротовій рідині. При цьому ступінь підвищення її при травмі м'яких тканин перевищувала показник контрольної групи в 1,8 рази, а переломах кісток в 1,4 рази. Концентрація молекул середньої маси перевищувала показник здорових осіб в 1,5 і 1,2 рази, відповідно, від виду задіяних тканин.

При співставленні величин показників, що вивчалися в залежності від групи порівняння, встановлено, що у дітей з травматичним пошкодженням кісток лицевого скелету ступінь вираженості змін в ротовій рідині була менш відчутною. Зокрема, вміст загального білка і в'язкість були нижчими в 1,2 і 1,4 рази, відповідно. Активність α -амілази та рівень сіалових кислот в 1,3 рази, а концентрація молекул середньої маси зменшувалася в 1,2 рази.

Таблиця 2
Властивості ротової рідини в залежності від виду травмованих тканин ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Травми м'яких тканин (n=22)	Травми кісток (n=21)
Швидкість саливації, мл/хв	0,42 \pm 0,04	0,29 \pm 0,03 $p_1 < 0,05$	0,33 \pm 0,04 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
pH, відн.од.	7,12 \pm 0,19	6,87 \pm 0,11 $p_1 > 0,05$	7,02 \pm 0,12 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Білок, г/л	2,05 \pm 0,06	3,81 \pm 0,05 $p_1 < 0,05$	3,23 \pm 0,04 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
В'язкість, сП	2,35 \pm 0,11	3,89 \pm 0,09 $p_1 < 0,05$	2,85 \pm 0,12 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
α -амілаза, Мод/л	4,28 \pm 0,12	6,32 \pm 0,11 $p_1 < 0,05$	4,87 \pm 0,13 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Сіалові кислоти, ммоль/л	1,21 \pm 0,05	2,17 \pm 0,06 $p_1 < 0,05$	1,69 \pm 0,03 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
MCM, у.о.	0,215 \pm 0,02	0,321 \pm 0,03 $p_1 < 0,05$	0,263 \pm 0,02 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки: p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і пацієнтами з травматичним пошкодженням;
 p_2 – вірогідність різниці між показниками між групами в залежності від виду травмованих тканин.

Висновки

При травматичному пошкодженні м'яких тканин і кісток лицевого скелету на час первинного обстеження змінювалися показники центральної гемодинаміки, знижувалась швидкість саливації, зростав вміст загально білка і сіалових кислот в ротовій рідині, підвищувалась її в'язкість, активність α -амілази в ній і рівень молекул середньої маси. Це являється наслідком не тільки стресорної реакції на ситуацію, в якій опинилася дитина, але і безпосереднім впливом багаточисельних складових механізмів самого травмування. Вираженість змін більш відчутна при пошкодженні м'яких тканин, що потребує диференційованого підходу у визначенні способу седативної підготовки пацієнтів даної категорії не тільки перед проведенням необхідних маніпуляцій, але

і в більш віддалені терміни.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у розробці лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на корекцію психоемоційного стану, продукцію ротової рідини та її якісні властивості у травмованих дітей не тільки тимчасово за рахунок премедикації, але і на перспективу в післяопераційному періоді.

Література

- Блейхер В.М. Практическая психология // В.М. Блейхер, И.В. Крук, С.Н. Боков - Минск: Высшая школа, 1996. –287с.
- Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабор. дело. – 1983. – №3. – С.138-140.
- Єфіменко В.П. Діагностика та лікування травматичних пошкоджень виросткового відростка нижньої щелепи у дітей: : авто-

- реферат. канд. мед. наук, спец.: 14.01.22 - стоматологія / В.П. Єфіменко – К.: Київ, 2006. – 20 с.
4. Єфіменко В.П. Посттравматичні запальні процеси щелепно-лицевої ділянки у дітей / В.П. Єфіменко, Г.М. Коротченко // Матеріали науково-практичної конференції "Нові технології в діагностиці та лікуванні одонтогенної інфекції та захворювань слизової оболонки порожнини рота", Одеса. – 2004. – С. 74.
5. Задоя Н. І. Диференційована седативна підготовка дітей 7-11 років при хірургічній санації порожнини рота : дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Задоя Ніна Іванівна - Полтава, 2005. – 153с.
6. Мэш Э. Детская психология. Нарушения психики ребенка / Э. Мэш, Д. Вольф // (Проект «Психологическая энциклопедия») — СПб.: ПРАЙМ-ЕВРОЗНАК. 2003. - 384 с.
7. Непорада К. С. Взаємозв'язок метаболічних змін у тканинах пародонту при стресі із типологічними особливостями нервової системи та їх корекція : Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.18 «Медична біохімія» / Непорада Каріне Степанівна ; Харківський держ. медичний ун-т. - Х., 1995. - 17 с.
8. Анисимова Н.Ю. Обоснование использования способов коррекции стоматологического стресса в амбулаторной практике / Н.Ю. Анисимова, Н.А. Сирота, С.А. Рабинович, Е.Н. Анисимова // Российская стоматология. – 2013. - №3. - С.58-60.
9. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. / Д.Я. Райгородский – Самара: Изд. Дом «Бахрах», 1998. – 672с.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва - М.: Медиа Сфера. - 2002. - 312с.
11. Романенко Є.Г. Методика определения сиаловой кислоты в слюне / Є.Г. Романенко, А.И. Руденко // Світ медицини та біології. - №1. – Полтава. – 2013. – С. 139-142.
12. Тимошенко Н. М. Лікування переломів вилицевого комплексу з корекцією стану нейро-м'язового апарату: автореферат... канд. мед. наук, спец.: 14.01.22 - стоматологія / Тимошенко Н. М. – К.: Нац. медичний ун-т ім. О.О. Богомольця, 2015. – 20 с.
13. Ткаченко П.І. Психоемоційний стан дітей при хірургічній санації порожнини рота / П.І. Ткаченко, Н.І. Задоя // Український стоматологічний альманах. –№3. – Полтава. - 2007. – С.76-80
14. Харьков Л.В. Травматические повреждения мягких тканей челюстно-лицевой области у детей / Л.В. Харьков, В.П. Єфіменко // Вісник стоматології. – 2003. – № 2. – С. 12-14.
15. Malanchuk V.A. Diagnostics of temporal muscles condition in patient with zygomatic complex fractures treated surgically with coronary access / V.A. Malanchuk, I.P. Logvinenko, N.M. Timoshchenko // XXI congress of EACMFS. – Dubrovnic; Croatia, 2012. – P.234.
16. Lowry O.H. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. - 1951. - V. 193. - №1. - P. 265-275.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ НА КАЧЕСТВЕННЫЕ СВОЙСТВА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ.

Ткаченко П.И., Белоконь С.А., Лохматова Н.М., Попело Ю.В.

Ключевые слова: дети, стресс, травматическое повреждение, челюстно-лицевая область, ротовая жидкость.

Представлены результаты обследования 22 детей с травматическим повреждением мягких тканей челюстно-лицевой области и 21 с переломами различных костей лицевого скелета. Установлено снижение продукции ротовой жидкости с повышением содержания в ней общего белка, сиаловых кислот, вязкости, активности α -амилазы, уровня молекул средней массы. Это является следствием сочетанного воздействия стресса и самой травмы, что требует соответствующей коррекции.

Summary

IMPACT OF TRAUMATIC INJURIES OF MAXILLOFACIAL REGION IN CHILDREN ON QUALITATIVE PROPERTIES OF ORAL FLUID Tkachenko P., Belokon S. A., Lohmatova N. M. Popelo Yu.V.

Key words: children, stress, traumatic injury, maxillofacial area, the oral liquid.

This article presents the results obtained after examining 22 children with traumatic injuries of the soft tissues of maxillofacial area and 21 children with fractures of various bones of the facial skeleton. The injuries are accompanied with following decrease in production of oral fluid, increase in the concentration of total protein, sialic acids, viscosity, activity of α -amylase, the level of average weight molecules. We suggest this is a consequence of the combined effects of stress and trauma that requires appropriate correction.

УДК [616.716+617.52] -053.4-001-002:613.86

Ткаченко П.І., Доброскок В.О., Білоконь С.О., Гоголь А.М., Попело Ю.В.

ПРОЯВИ СТРЕСОРНОЇ РЕАКЦІЇ У ДІТЕЙ ПРИ ТРАВМАТИЧНОМУ ПОШКОДЖЕННІ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В роботі представлено узагальнені результати вивчення стресорного впливу травматичного фактора на ступінь вираженості психоемоційного напруження у 21 дитини з пошкодженням м'яких тканин обличчя та 19 з порушенням цілісності кісток щелепно-лицевого остова. Порушення клінічних показників, виявлених при обстеженні на час звернення за спеціалізованою допомогою, полягали в підвищенні рівня артеріального тиску, почастищенню пульсу, зміні вегетативного індексу та хвилинного об'єму крові. Їх прояви залежали від ступеню тривожності і характеру травми.

Ключові слова: діти, щелепно-лицева ділянка, травматичне пошкодження, стрес, психоемоційне напруження.

Як відомо, емоції відображають стан душі, а її негативні прояви супроводжують перебіг всіх захворювань, тим паче коли мова йде про травматичне пошкодження тканин і органів. Щелепно-лицева ділянка являється потужною рефлексогенною зоною, яка досить чутливо реагує на різноманітні подразники, особливо больові. За оцінками медиків саме в цьому анатомічному періо-

ді ноцицептивне сприйняття супроводжується найвищим рівнем болючості, при цьому пацієнти відчують виражене емоційне напруження і страх [2,7,12,15,19].

При цьому інтенсивність болю залежить від впливу низки головних внутрішніх і зовнішніх факторів:

– дитячий неспокій, депресія, страх;

– відчуття негативних симптомів і нестандартне сприйняття дитиною ситуації, в якій вона перебуває;

– особливості умов оточення, лікувальний режим [5,10,18].

Біль і страх тісно переплітаються, вступаючи в складні причинно-наслідкові зв'язки. Незважаючи на відсутність спеціального органу сприймання болю, феномен його складний та багатогранний. Належить він до категорії досвіду індивідуального, який може бути одночасно відчутим і оскільки ці відчуття викликають подразнення різних відділів нервової та ендокринної систем, біль як явище в людини охоплює емоційний, вегетативний статус, рухову та поведінкову реакцію, а отже, представляє собою психофізіологічний стан організму, що виникає внаслідок сприйняття больового компонента [1,4,8,9,16].

Прийнято вважати, що існують дві системи передачі больових імпульсів. Філогенетично молодша система, яка діє через волокна А-δ (група III – тонкі мієлінізовані), негайно дає інформацію про характер і локалізацію ушкодження. Її називають первинною й екстероцептивною, оскільки вона реагує здебільшого на зовнішні подразники. Друга система, еволюційно давніша й універсальна, діє сповільнено через С-волокна (група IV – немієлінізовані), що передає тупий дифузний біль, який проводиться тривало. Його називають інтерорецептивним, оскільки він сигналізує переважно про патологічні процеси в тканинах і органах [6].

Особливість больової реакції обумовлена взаємозв'язком з основними нервовими та гуморальними субстанціями мозку. Больовий імпульс, потрапляючи в таламус і гіпоталамус, поширюється на ретикулярну формацію та кору, а також зону гіпофіза, який формує гіпофізарно-надниркові та симпатико-адреналові реакції, викликаючи викид ендоргенних пептидів. Гіпоталамо-гіпофізарний нейросекреторний комплекс становить собою вищий нейроендокринний трансмітер організму, який координує ендокринну регуляцію обміну речовин із діяльністю вегетативної нервової системи й інтегральними емоційно-поведінковими реакціями. Таким чином, не викликає сумнівів той факт, що вирішальну роль у виникненні стресорної реакції відіграє не об'єктивна сутність ситуації, а її суб'єктивна оцінка [3,14,17].

Мета роботи

Вивчення проявів стресорної реакції у дітей при травматичному пошкодженні м'яких тканин і кісток лицевого скелету.

Матеріали і методи дослідження

Результати клінічної роботи ґрунтуються на обстеженні 48 дітей з травматичним пошкодженням м'яких тканин без проникнення в порожнину рота (26 – 54,2%) і кісток лицевого скеле-

ту без пошкодження цілісності слизових оболонок (22 – 45,8%) при розташуванні їх в різних анатомічних ділянках. Обстеження проводилось в ізолюваних умовах хірургічного відділення дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава перед проведенням маніпуляцій.

В обох групах дітей психоемоційна напруга була обумовлена стресорною ситуацією, пов'язаною з нанесенням травм, різних за характером і видом ранячого предмету.

Із 26 пацієнтів з травмою м'яких тканин хлопчиків було 18 – 69,2%, дівчаток 8 – 30,8%. Серед 22 обстежених з травмою лицевих кісток хлопчиків нараховувалося 18 – 81,8%, а дівчаток 4 – 18,2%. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей, тестування яких проводилось за спокійних доброзичливих обставин.

Для визначення психоемоційного стану травмованих використовували психологічне дослідження в тестовій формі, а показники тривожності оцінювали за допомогою модифікаційного кольорного тесту Люшера. Проводилось вимірювання систолічного і діастолічного тиску, частоти серцевих скорочень та встановлювався індекс напруженості. Оцінювали також показники хвилинного об'єму циркулюючої крові і вегетативний індекс Кердо. З метою об'єктивізації інтенсивності страху використовували типову візуально-аналогову шкалу, оцінку проводили виділяючи три ступені його: низький 1-4 бали; середній 5-7 балів і високий 8-10 [5].

При травмі кісток лицевого скелету обов'язково проводилось рентгенологічне обстеження за загальноприйнятими методиками і в залежності від зони пошкодження.

Отримані дані загальноклінічного дослідження обробляли за допомогою варіаційно-статистичного аналізу методом Ст'юдента-Фішера [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл дітей за видом травматичного пошкодження тканинних структур, статтю і віком наведено в таблиці 1.

Найчастіше травмуванню піддавалися хлопчики – 75,0%, а на дівчат припадало 25,0%. Це стосувалося переважно дітей молодшого шкільного віку 58,3% і старшої вікової групи 31,3%. Із всіх дітей, в залежності від місця проживання, 32 – 66,7% склали жителі сільської місцевості і 16 – 33,3% міста.

Із анамнезу захворювання встановлено, що у дітей з травмою м'яких тканин у 22 випадках (84,6%) поранення нанесли собаки, у 3 – 11,5% домашніми і бродячими кішками і в 1 – 3,9% домашній щур (дитина ясельного віку). Прослідковувалася певна залежність частоти ушкоджень від сезону, це весняно-літній-осінній періоди, на які приходилося 19 випадків (73,1%).

Таблиця 1

Розподіл дітей в залежності від пошкоджених тканинних структур, статті та віку

Травмовані тканини			Травма м'яких тканин	Травма кісток
Кількість хворих			26	22
Стать	хлопці	абс.	18	18
		%	69,2	81,8
	дівчата	абс.	8	4
		%	30,8	18,2
Вікові групи	Грудний, від народж. до року	абс.	-	-
		%	-	-
	Ясельний, від 1 до 3 років	абс.	2	-
		%	7,7	-
	Дошкільний, від 3 до 7 років	абс.	2	1
		%	7,7	4,5
	Молодший шкільний, від 7 до 12 років	абс.	13	15
		%	50,0	68,2
	Старший шкільний, від 12 до 15 років	абс.	9	6
		%	34,6	27,3

Серед ушкоджень кісток лицевого скелету превалювали переломи різних ділянок нижньої щелепи - (19 – 86,4%), у 2 випадках (9,1%) це стосувалося верхньої щелепи і в 1 – (4,5%) це стосувалося вилицевої кістки. В структурі превалювали побутові та спортивні травми – 17 спостережень (77,3%), і в 5 випадках (22,7%) їх характер носив інші поодинокі причинні фактори без явної сезонної залежності.

Для проведення тестування, з метою визначення ступеня тривожності, було залучено 22 дитини з травмою м'яких тканин і 21 з травматичним пошкодженням кісток лицевого скелету, які входили до молодшої і старшої шкільної вікових груп (від 7 до 15 років). Результати тестування за Люшером дозволило встановити різну ступінь вираженості проявів тривожності (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл травмованих дітей за ступенем тривожності

Ступінь тривожності	Травматичне пошкодження			
	м'яких тканин (n=22)		кісток (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Низький	-	-	-	-
Середній	8	36,4	12	57,1
Високий	14	63,6	9	42,9

Отримані дані засвідчили, що при травмуванні м'яких тканин обличчя превалювали діти з високим ступенем тривожності (63,6%). Це вказувало на їх підвищену імпульсивність і загострене сприйняття ними тривоги, невпевненості. На наш погляд, це можна пояснити не тільки впливом стресового чинника, а й відчуттям жаху, адже переважна більшість потерпілих бачила своє відображення з нанесеними ушкодженнями в дзеркалі.

При травматичному пошкодженні кісток лицевого комплексу переважали діти з середнім ступенем тривожності (57,1%). Це вказувало на виражену чутливість їх до ситуації у яку вони потрапили і відчуття гострої потреби у підтримці. Відсутність видимих пошкоджень, незначні больові відчуття у більшості травмованих, напевно, і є тим фактором, який в певній мірі нівелює насторожене сприйняття оточуючого середовища.

Психоемоційне навантаження на організм дитини, що виникає внаслідок неординарності ситуації, в якій вона опинилася, викликає ряд змін, котрі залежать від ступеня стресостійкості (табл. 3).

Інтенсивність страху на період первинного обстеження у дітей з середнім ступенем триво-

жності мала тенденцію до підвищення в 2,3 рази в обох групах. У пацієнтів високого ступеня тривожності цей показник був вищим в 2,8 рази при травмі м'яких тканин і в 2,5 рази за умов пошкодження кісткового остову обличчя.

За умов гострого психоемоційного напруження спостерігалися і зміни основних показників центральної гемодинаміки. У дітей з середнім і високим ступенем тривожності прослідковувалося підвищення систолічного та діастолічного тиску в 1,2 рази, за виключенням групи з пошкодженням м'яких тканин при високій тривожності, коли показник систолічного тиску був вищим в 1,3 рази в порівнянні з контрольними показниками.

Частота дихання та серцевих скорочень за умов стресу підвищувалися в 1,4 рази в обох групах, незалежно від ступеня тривожності, за виключенням змін цих показників в 1,5 рази у дітей з травматичним пошкодженням м'яких тканин при високому ступені тривожності і в 1,3 рази при пошкодженні кісток у пацієнтів з середнім ступенем тривожності. Коефіцієнт Хільдебранта практично не змінювався, крім у дітей з високим ступенем тривожності, у яких була травма м'яких тканин, і він був вищим в 1,3 рази від показника здорових дітей.

Таблиця 3

Показники центральної гемодинаміки в залежності від виду травмованих тканин та ступеня тривожності (M±m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Травма м'яких тканин (n=22)		Травма кісток (n=21)	
		Ступінь тривожності			
		середній (n=8)	високий (n=14)	середній (n=12)	високий (n=9)
Систолічний тиск, мм. рт. ст.	105,4±8,1	126,6±3,1 p ₁ <0,05	136,5±5,2 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	129,7±7,1 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	132,9±6,3 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Діастолічний тиск, мм. рт. ст.	68,2±4,8	82,3±4,7 p ₁ <0,05	84,7±5,1 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	80,5±6,4 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	83,2±4,3 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Частота дихання за хв.	26,7±0,9	37,2±1,3 p ₁ <0,05	40,2±5,2 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	37,4±2,5 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	38,1±3,4 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Пульс за хв.	89,4±3,9	121,7±7,4 p ₁ <0,05	130,1±4,5 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	119,7±8,2 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	123,4±7,5 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Коефіцієнт Хілебранта	3,5±0,08	3,8±0,07 p ₁ <0,05	4,2±0,09 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	3,8±0,06 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	3,9±0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Вегетативний індекс	36,2±0,8	25,6±3,8 p ₁ <0,05	28,4±3,2 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	22,7±2,3 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	26,3±2,9 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Хвилинний об'єм, л/хв.	1,8±0,06	2,2±0,3 p ₁ <0,05	2,8±0,4 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	2,1±0,2 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	2,3±0,3 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05

Примітка: 1. p₁ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими з травматичним пошкодженням;

2. p₂ – вірогідність різниці між показниками груп в залежності від ступеня тривожності

3. p₃ – вірогідність різниці між групами в залежності від виду травмованих тканин

Вегетативний індекс Кердо в групах із середнім ступенем тривожності при травмі м'яких тканин та кісток обличчя знижувався 1,4 і 1,5 рази, відповідно, а при високій тривожності він падав в 1,3 рази.

Встановлено, що у пацієнтів з середнім ступенем тривожності хвилинний об'єм циркулюючої крові збільшувався в обох групах в 1,2 рази. У групах з високим ступенем тривожності цей показник підвищувався в 1,6 рази при пошкодженні м'яких тканин і 1,3 рази при травмі лицевих кісток.

Висновки

За умов стресорної ситуації, обумовленої травматичним пошкодженням м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки превалюють діти з високим ступенем тривожності – 63,6%. При переломах кісток лицевого скелету серед пацієнтів переважають особи з середнім ступенем тривожності – 54,14%. Психоемоційне напруження, яке відчуває дитина в очікуванні вирішення питання стосовно надання медичної допомоги, супроводжується підвищенням показників центральної гемодинаміки і порушеннями вегетативної регуляції. Це потребує розробки комплексу профілактичних премедикаційних диференційованих заходів з врахуванням ступеня тривожності.

Перспективи подальших розробок в даному напрямку

Результати проведених досліджень дозволя-

ють спланувати оптимальні варіанти премедикації у дітей з травматичним пошкодженням тканин щелепно-лицевої ділянки за необхідності проведення у них хірургічних втручань і маніпуляцій.

Література

1. Аронсон Э. Социальная психология / Э. Аронсон, Т. Уилсон, Р. Эйкерт // Психологические законы поведения человека в социуме. – СПб.: Прайм-Еврознак, 2002. – 560с.
2. Гришин Г. Стресс в стоматологии. / Г. Гришин – Харьков: Каравелла, 1998. – 168с.
3. Жулев Е.Н. Коррекция психоэмоционального состояния у больных стомалгией / Е.Н. Жулев, Н.В. Тиунова, Л.М. Лукиных // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. - № 3 (152). – С. 55-57.
4. Задоя Н.И. Изменения биохимических показателей ротовой жидкости у детей при амбулаторных оперативных вмешательствах в зависимости от индивидуальных психоэмоциональных особенностей / Н.И. Задоя // Арх. клін. мед. – 2004. – №1 (4). – С. 20-23.
5. Задоя Н. І. Диференційована седативна підготовка дітей 7-11 років при хірургічній санації порожнини рота : дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Задоя Ніна Іванівна - Полтава, 2005. – 153с.
6. Зайчик А. Ш. Основы общей патологии. Ч.1. Основы общей патофизиологии (Учебное пособие для студентов мед.вузов) / А. Ш. Зайчик – СПб.: ЭПБИ, 1999. – 624с.
7. Ілік Р.Р. Страх і довіра пацієнта до лікаря-стоматолога / Р.Р. Ілік // Новини стоматології. – 2005. - №1. – С. 75-77.
8. Лысенко Г. Проблема боли в общеврачебной практике (Часть 2. Диагноз боли, оценка состояния пациента и мониторинг) / Г. Лысенко, В. Ткаченко // Ліки України. – 2005. - №4. – С. 7-11.
9. Любий В.В. Лікування дітей з укушеними ранами щелепно-лицевої ділянки, які нанесені собаками (клініко-мікробіологічне дослідження): авторефер. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В.В. Любий - Полтава, - 2004. – 16с.
10. Полищук С.С. Коррекция психоэмоционального состояния у больных с травмами челюстно-лицевой области / С.С. Полищук // Вісник стоматології. – 2005. - №1. – С. 50-56.

11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва - М.: Медиа Сфера, - 2002. - 312с.
12. Петровская Л.В. Результаты сравнительного изучения психофизиологических факторов, влияющих на осознание (оценку) боли при проведении терапевтических стоматологических вмешательств // Л.В. Петровская, Ю.М. Максимовский, Е.В. Зорян, В.М. Гринин / Стоматология. – 2003. – №2. – С.15-20.
13. Рослякова В. А. Клинико-психопатологическая характеристика депрессивных расстройств не психотического уровня у больных с опухолями челюстно-лицевой области / В. А. Рослякова // Медицинская психология. – 2012. - Т.7, № 1(25). — С. 85-88.
14. Сивовол С.И. Боль и парестезии. Определение понятий / С.И. Сивовол // Стоматолог. – 2002. - №12. – С.19-21.
15. Тимошенко Н.М. Діагностика функціонального стану підчоневого судинно-нервового пучка при переломах вилицевого комплексу / Н.М. Тимошенко, Р.О. Мамонов // Український медичний альманах: матеріали наук.-практ. конф. – Луганськ, 2014. – С.91.
16. Тимошенко Н.М. Травматична невротія під очноямкового нерва при переломах вилицевого комплексу / Н.М. Тимошенко // Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасіальної ділянки та органу зору: тези міжконтинентальної конференції студ. та молодих вчених. – Київ. – 2011. – С.55-56.
17. Тимошенко Н. М. Лікування переломів вилицевого комплексу з корекцією стану нейро-м'язового апарату: автореферат... канд. мед. наук, спец.: 14.01.22 - стоматологія / Н. М. Тимошенко – К. : Нац. медичний ун-т ім. О.О. Богомольця, 2015. – 20 с.
18. Ткаченко П.І. Психоемоційний стан дітей при хірургічній санації порожнини рота / П.І. Ткаченко, Н.І. Задоя // Український стоматологічний альманах. – 2007. – №3. – С.76-80.
19. Malanchuk V.A. Diagnostics of temporal muscles condition in patient with zygomatic complex fractures treated surgically with coronary access / V.A. Malanchuk, I.P. Logvinenko, N.M. Timoshchenko // XXI congress of EACMF. – Dubrovnik; Croatia, 2012. – P.234.

Реферат

ПРОЯВЛЕНИЯ СТРЕССОРНОЙ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Ткаченко П.И., Доброскок В.А., Белоконь С.А., Гоголь А.М., Попело Ю.В.

Ключевые слова: дети, челюстно-лицевая область, травматическое повреждение, психоэмоциональное напряжение.

В работе представлены результаты обследования относительно проявлений стрессорной реакции у 48 детей с травматическими повреждениями челюстно-лицевой области. Из них у 22 пациентов были травмированы мягкие ткани и у 21 - кости лицевого скелета, которые обследовались при одинаковых условиях перед решением вопроса о необходимости оказания медицинской помощи, определению ее вида и объема. Период ожидания сопровождался повышением показателей центральной гемодинамики и вегетативными реакциями, что требует взвешенного подхода к установлению дифференцированных схем медикаментозной коррекции психоэмоциональной тревожности в зависимости от степени ее выраженности.

Summary

MANIFESTATIONS OF STRESS REACTIONS IN CHILDREN WITH TRAUMATIC INJURIES OF MAXILLOFACIAL AREA

Tkachenko P. I., Dobroskok V. A., Belokon S. A., Gogol, A. M., Popelo Yu. M.

Key words: children, oral and maxillofacial area, traumatic injury, emotional stress.

The paper presents the results of the research aimed at studying the manifestations of stress reactions in 48 children with traumatic injuries of maxillofacial area. 22 patients had injuries of soft tissue and 21 had injured bones of the facial skeleton. All the children, the type, severity and extent of their traumas were examined under the same conditions before the decision on tactics of proper medical assistance was made. During the waiting period we observed the increase in the values of central hemodynamic and autonomic responses that require a balanced approach to the selection of schemes for patient-centred drug correction of psycho-emotional anxiety, depending on its severity.

УДК 616.314.13-003

Удод А. А., Воронина А. С.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КИСЛОТОУСТОЙЧИВОСТЬ И РОЛЬ ЕЁ КОМПОНЕНТОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ КАРИЕСРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭМАЛИ ЗУБОВ

Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск

В работе приведена оценка структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали зубов по тесту эмалевой резистентности, определена роль её компонентов в обеспечении кариесрезистентности эмали у 65 обследованных в возрасте 12 и 50-55 лет. Выявлена достоверная динамика показателей структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали в сторону ухудшения от режущего края центрального резца и клыка, а также бугра второго премоляра верхней челюсти к пришеечной области вестибулярной поверхности всех исследуемых зубов у лиц обеих возрастных групп. У детей 12 лет все полученные показатели кислотоустойчивости оказались достоверно хуже, чем у пациентов 50-55 лет. После хемотимуляции пульпы исследуемых зубов изменения показателей на всех уровнях тестирования эмали зубов у детей 12 лет, в отличие от лиц старшего возраста, были достоверными. У обследованных обеих групп максимальными эти изменения были в области шейки всех зубов, минимальными – в области режущего края (бугра). Полученные результаты необходимо учитывать при оценке структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали зубов лиц различного возраста.

Ключевые слова: зубы, эмаль, кариесрезистентность, структурно-функциональная кислотоустойчивость.

Данная работа является фрагментом НИР «Оптимизация современных подходов к диагностике, лечению, профилактике и реабилитации пациентов с заболеваниями органов полости рта и челюстно-лицевой области», № гос. регистрации 0116 У 004055.

Вступление

Кариес зубов – одно из самых распространенных стоматологических заболеваний [1,3]. Несмотря на внушительный объем накопленных знаний относительно причин его возникновения и патогенеза, а также значительные успехи в лечении, распространенность и интенсивность поражения зубов кариесом остаются высокими как среди детского, так и среди взрослого населения нашей страны [2,4,10]. Именно поэтому все более пристальное внимание в последнее время уделяется исследованию механизмов кариесрезистентности, прогнозированию и профилактике этого заболевания, однако, впрочем, пока с переменным успехом. Один из широко известных и достаточно эффективных методов донозологической диагностики и прогнозирования кариеса основан на определении структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали (СФКУЭ) при помощи теста эмалевой резистентности (ТЭР) [5,9]. Выявленный тестом уровень кислотоустойчивости эмали зубов у конкретного пациента создает перспективы для индивидуализации превентивной терапии и профилактики кариеса. За прошедшие годы были разработаны различные варианты данного теста, даже с фоторегистрацией и компьютерным анализом его результатов [8,11]. Все предложенные модификации рекомендуют проводить тест на вестибулярной поверхности интактного верхнего центрального резца в области экватора, что в ежедневной клинической практике не всегда представляется возможным.

Известно, что первостепенное значение в формировании структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали зубов с жизнеспособной пульпой, особенно у лиц молодого возраста, принадлежит функциональному компоненту, ко-

торый определяется функциональной активностью пульпы и связанным с ней центробежным перемещением зубной жидкости [6]. Именно благодаря ему возможным является быстрое изменение некоторых свойств эмали, в частности, кислотоустойчивости, что, в свою очередь, может играть ведущую роль в обеспечении индивидуальной устойчивости или предрасположенности к кариесу. В то же время, не до конца исследованным остаётся влияние структуры того участка эмали, который подвергнут протравливанию в ходе проведения теста эмалевой резистентности.

Цель исследования

Оценить структурно-функциональную кислотоустойчивость эмали зубов и роль её компонентов по тесту эмалевой резистентности на различных уровнях вестибулярной поверхности зубов у лиц разного возраста.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 65 человек, которые были разделены на две группы. В первую группу вошли 40 детей в возрасте 12 лет, во вторую – 25 лиц 50-55 лет. В ходе осмотра у обследованных определяли интенсивность поражения зубов кариесом по индексу КПУз и состояние гигиены полости рта по упрощенному индексу Green-Vermillion (OHI-S). Структурно-функциональную кислотоустойчивость эмали оценивали при помощи теста эмалевой резистентности в области режущего края (бугра), экватора и в пришеечной области на вестибулярной поверхности интактных центрального резца, клыка и второго премоляра верхней челюсти. После этого с небной поверхности этих зубов проводили хемотимуляцию гипертоническим раствором хлористого натрия в течение 10 минут, а затем повторяли

тест эмалевой резистентности на участках, симметричных первым, на тех же уровнях вестибулярной поверхности исследуемых зубов.

Тест эмалевой резистентности проводили согласно известным методологическим подходам [5,7]. На предварительно очищенную и высушенную вестибулярную поверхность эмали каждого из вышеуказанных зубов при помощи микрокапилляра наносили каплю однонормального раствора соляной кислоты в области режущего края (бугра), экватора и в пришеечной области с пятисекундной экспозицией, последующим удалением кислоты и нанесением на протравленные участки также при помощи микрокапилляра 1% водного раствора метиленового синего. Интенсивность окрашивания кислотных микродефектов эмали оценивали визуально при помощи стандартной десятибалльной шкалы синего цвета.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе осмотра пациентов первой возрастной группы было установлено, что интенсивность поражения зубов кариесом по индексу КПУз составила $3,93 \pm 0,12$. При этом состояние гигиены полости рта в целом по группе было неудовлетворительным, а гигиенический индекс Green-Vermillion (OHI-S) достигал $2,08 \pm 0,10$ балла. У лиц данной группы наиболее высокие показатели структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали по тесту эмалевой резистентности были зарегистрированы в области режущего края (бугра) на вестибулярной поверхности всех исследуемых зубов: на резцах – $5,03 \pm 0,13$ балла, на клыках – $3,85 \pm 0,14$ балла, на премолярах – $3,97 \pm 0,16$ балла. От этих показателей достоверно ($p < 0,05$) отличались соответствующие значения структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали, зафиксированные в области экватора всех исследуемых зубов: на резцах – $5,63 \pm 0,12$ балла, на клыках – $4,52 \pm 0,14$ балла, на премолярах – $4,65 \pm 0,17$ балла. Достоверно ($p < 0,05$) наихудшими были показатели кислотоустойчивости в пришеечной области: $6,78 \pm 0,15$ балла, $5,70 \pm 0,15$ балла и $5,82 \pm 0,15$ балла, соответственно. Полученные после проведения теста эмалевой резистентности на всех уровнях вестибулярной поверхности резцов исходные средние показатели структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали оказались достоверно ($p < 0,05$) лучше соответствующих показателей кислотоустойчивости эмали клыков и премоляров, которые, в свою очередь, друг от друга отличались недостоверно ($p \geq 0,05$).

После проведения хемостимуляции максимальные изменения показателей структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали были зафиксированы в пришеечной области, где этот показатель достоверно ($p < 0,05$) улучшился до $5,32 \pm 0,12$ балла на резцах, до $4,75 \pm 0,15$ балла на клыках и до $4,88 \pm 0,14$ балла

на премолярах. Менее значительной, но также достоверно ($p < 0,05$) позитивной оказалась динамика значений в области экватора. Полученные при этой локализации теста соответствующие показатели составили $4,45 \pm 0,11$ балла, $3,70 \pm 0,13$ балла и $3,85 \pm 0,16$ балла. Минимально, однако по-прежнему достоверно ($p < 0,05$), улучшились показатели структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали в области режущего края (бугра) всех исследуемых зубов, в частности, эти показатели составили $4,15 \pm 0,11$ балла, $3,27 \pm 0,14$ балла и $3,35 \pm 0,15$ балла, соответственно. Отметим, что показатели структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали резцов на всех уровнях вестибулярной поверхности и после проведения хемостимуляции достоверно ($p < 0,05$) отличались от соответствующих показателей кислотоустойчивости эмали клыков и премоляров, которые между собой вновь отличались недостоверно ($p \geq 0,05$). В целом, у лиц данной возрастной группы после хемостимуляции изменения показателей структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали колебались от 0,6 балла при проведении ТЭР в области режущего края (бугра) до 1,5 балла при тестировании в области шейки.

У лиц второй возрастной группы интенсивность поражения зубов кариесом по индексу КПУз составила $7,68 \pm 0,11$. Гигиенический индекс Green-Vermillion (OHI-S) оказался на уровне $1,84 \pm 0,09$ балла, что соответствует неудовлетворительной гигиене полости рта. Проведенный тест эмалевой резистентности на всех уровнях вестибулярной поверхности исследуемых зубов показал, что структурно-функциональная кислотоустойчивость эмали в области режущего края резцов составила $2,60 \pm 0,12$ балла, клыков – $2,44 \pm 0,12$ балла, бугра премоляров – $2,48 \pm 0,11$ балла. Показатели, зафиксированные в данных участках, оказались достоверно ($p < 0,05$) лучше, чем соответствующие показатели теста эмалевой резистентности в области экватора всех исследуемых зубов, где кислотоустойчивость эмали была на уровне $3,40 \pm 0,14$ балла, $3,28 \pm 0,15$ балла и $3,36 \pm 0,15$ балла, соответственно. Наименее ($p < 0,05$) кислотоустойчивой оказалась эмаль в пришеечной области всех зубов: $4,07 \pm 0,13$ балла, $3,92 \pm 0,10$ балла и $4,04 \pm 0,12$ балла, соответственно. Исходные средние показатели структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали при одной локализации теста, но на различных зубах, и это важно подчеркнуть, достоверно не отличались между собой ($p > 0,05$).

После проведения хемостимуляции у пациентов этой группы динамика показателей структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали была менее значительной, чем у лиц первой группы. Максимальными (но лишь в пределах 0,4-0,5 балла, $p < 0,05$) изменения показа-

телей были зарегистрированы в пришеечной области зубов. Так, на резцах исследуемый показатель составил $3,68 \pm 0,15$ балла, на клыках – $3,48 \pm 0,16$ балла, на премолярах – $3,60 \pm 0,11$ балла. Снова менее значительными (в пределах 0,2-0,3 балла) и недостоверными ($p \leq 0,05$) оказались изменения кислотоустойчивости после хеомоестимуляции в области экватора всех зубов. Показатель ТЭР в этой области эмали резцов составил $3,16 \pm 0,14$ балла, клыков – $2,96 \pm 0,17$ балла, премоляров – $3,08 \pm 0,14$ балла. Минимальные (в пределах 0,1-0,2 балла) и, понятно, недостоверные ($p \leq 0,05$) изменения показателей кислотоустойчивости эмали были зафиксированы в области режущего края (бугра): $2,48 \pm 0,13$ балла, $2,28 \pm 0,14$ балла и $2,36 \pm 0,10$ балла, соответственно. Средние показатели структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали на одном уровне, но на различных зубах и после проведения хеомоестимуляции достоверно не отличались друг от друга ($p > 0,05$).

У лиц обеих возрастных групп выявлена достоверная динамика показателей структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали в сторону ухудшения от режущего края (бугра) к пришеечной области всех исследуемых зубов. Можно предположить, что такие различия связаны с топографическими и структурными особенностями эмали в различных участках вестибулярной поверхности зубов и сопутствующими им характеристиками транспортной системы, обеспечивающей перманентную транспаренцию зубной жидкости. Представляет также интерес, что все полученные в ходе исследования показатели структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали у лиц младшей возрастной группы были систематически достоверно ($p < 0,05$) хуже, чем соответствующие показатели у пациентов старшей возрастной группы. В этом, безусловно, играют роль определенные возрастные параметры кислотоустойчивости эмали, связанные с очевидным доминированием структурного компонента. После хеомоестимуляции более значительными на всех уровнях тестирования оказались изменения показателей структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали зубов у детей 12 лет, что, несомненно, связано с мобильностью функционального компонента кислотоустойчивости, который, в свою очередь, определяется высокой функциональной активностью пульпы зубов в этом возрасте [6]. При этом у обследованных обеих групп на всех зубах максимальными изменения оказались в области шейки, минимальными – в области режущего края (бугра), что также может быть связано с особенностями строения эмали и различной степенью мобильности функцио-

нального компонента кислотоустойчивости, связанного с перемещением зубной жидкости в этих участках.

Выводы

Таким образом, структурно-функциональная кислотоустойчивость эмали зубов у лиц разного возраста на различных уровнях вестибулярной поверхности существенно различается. Определенную роль в этом играет функциональный компонент кислотоустойчивости, мобильность которого определяется не только возрастом обследованных, но и локализацией участка тестирования эмали. Значительных изменений показателей структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали, особенно у лиц молодого возраста, в короткий срок можно достичь только за счет активации именно функционального компонента. Полученные результаты, с нашей точки зрения, необходимо учитывать при определении структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали зубов у лиц различного возраста.

Перспективы дальнейших исследований

Представляется перспективным проведение клинических исследований с целью определения наиболее информативных условий выявления структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали для прогнозирования развития кариеса у лиц различного возраста.

Литература

1. Задорожна І. В. Поширеність та інтенсивність карієсу зубів у дітей України: результати клініко-епідеміологічного обстеження / І. В. Задорожна, В. В. Поворознюк // Проблеми остеології. - 2013. - Т. 16, № 4. - С. 55-60.
2. Клітинська О. В. Особливості поширення карієсу зубів у школярів старших класів міста Ужгород / О. В. Клітинська, Ю. О. Мочалов, К. Г. Дячук [та ін.] // Молодий вчений. - 2015. - № 10(2). - С. 170-172.
3. Косенко К. М. Аналіз показників стоматологічної допомоги населенню України в 2010 році / К. М. Косенко, О. Е. Рейзвіх, Р. Т. Жадько [та ін.] // Вісник стоматології. - 2011. - № 4. - С. 82-85.
4. Ніколішин А. К. Карієс зубів у осіб літнього і похилого віку / А. К. Ніколішин, А. В. Зайцев // Український стоматологічний альманах. - 2010. - № 2(2). - С. 30-34.
5. Окушко В. Р. Методика виділення диспансерних груп школярів на основі донозологічної діагностики кариеса зубів / В. Р. Окушко, Л. І. Косарева // Стоматологія. - 1983. - № 6. - С. 8-10.
6. Окушко В. Р. Основи фізіології зуба / Окушко В. Р. - Тирасполь: Изд-во Придністр. ун-та, 2005. - 240 с.
7. Пат. 76681 України на корисну модель, МПК А 61 С 19/06. Спосіб визначення структурно-функціональної кислотостійкості емалі зубів / Удод О. А., Сироткіна О. В., Косарева Л. І. - № u201208129; заявл. 02.07.12; опубл. 10.01.13, Бюл. №1.
8. Савичук Н. О. Превентивна терапія і профілактика карієсу зубів – сучасні тенденції / Н. О. Савичук, І. О. Трубка, Л. В. Корнієнко [та ін.] // Український стоматологічний альманах. - 2013. - № 5. - С. 126-130.
9. Сироткіна О. В. Структурно-функціональна кислотостійкість емалі у прогнозуванні каріозного ураження зубів / О. В. Сироткіна, О. А. Удод // Питання експериментальної та клінічної медицини. - 2013. - Т. 2., Вип. 17 - С. 290-294.
10. Смоляр Н. І. Аналіз захворюваності на карієс зубів у дітей Львівської області / Н. І. Смоляр, Е. В. Безушко // Львівський клінічний вісник. - 2013. - № 2. - С. 56-60.
11. Удод О. А. Сучасні підходи до клінічної оцінки структурно-функціональної кислотостійкості емалі зубів / О. А. Удод, О. В. Сироткіна // Український стоматологічний альманах. - 2013. - № 2. - С. 44 - 47.

Реферат

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА КИСЛОТОСТІЙКІСТЬ І РОЛЬ ЇЇ КОМПОНЕНТІВ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ КАРІЄСРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕМАЛІ ЗУБІВ

Удод О. А., Вороніна Г. С.

Ключові слова: зуби, емаль, карієсрезистентність, структурно-функціональна кислотостійкість.

У роботі наведено оцінку структурно-функціональної кислотостійкості емалі зубів за тестом емалевої резистентності, визначена роль її компонентів у забезпеченні карієсрезистентності емалі у 65 обстежених віком 12 і 50-55 років. Виявлена достовірна динаміка показників структурно-функціональної кислотостійкості емалі в бік погіршення від ріжучого краю центрального різця та ікла, а також горбика другого премоляра верхньої щелепи до пришийкової області вестибулярної поверхні всіх досліджуваних зубів у осіб обох вікових груп. У дітей 12 років усі отримані показники кислотостійкості виявилися достовірно гіршими, ніж у пацієнтів 50-55 років. Після хемостимуляції пульпи досліджуваних зубів зміни показників на всіх рівнях тестування емалі зубів у дітей 12 років, на відміну від осіб старшого віку, були достовірними. В обстежених обох груп максимальними ці зміни були в області шийки всіх зубів, мінімальними – в області ріжучого краю (бугра). Отримані результати необхідно враховувати при оцінці структурно-функціональної кислотостійкості емалі зубів осіб різного віку.

Summary

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ACID RESISTANCE AND ROLE OF ITS COMPONENTS IN PROMOTING DENTAL ENAMEL CARIES RESISTANCE

Udod O.A., Voronina G.S.

Key words: teeth, enamel, caries, structural and functional acid resistance.

This paper describes the results obtained by assessing structural and functional acid resistance of dental enamel with enamel resistance test, determines the role of its components in promoting enamel caries resistance in 65 individuals aged 12 and 50-55 years. The study has shown there is significant dynamics in values of structural and functional enamel resistance towards worsening from cutting edge of central incisor and canine as well as from the cusp of the second maxillary premolar to the cervical region of vestibular surface in the teeth studied in the individuals of both age groups. In 12 year old children the values of enamel acid resistance were significantly worse than in the aged patients. After pulp chemostimulation of the teeth studied dental pulp changes in performance testing at all levels of tooth enamel in children of 12 years, in contrast to the older people were reliable. Both groups were observed to have maximal changes in the neck of the teeth, while minimal changes were found out in the cutting edges (cusps). The results obtained should be considered when assessing the structural and functional dental enamel resistance in people of all ages.

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

УДК 378.14

Асламова М.В.

ФОРМУВАННЯ МОРАЛЬНОГО ОБЛИЧЧЯ МАЙБУТНЬОГО МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА В ПРОЦЕСІ ПРОФЕСІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті аналізується поняття морального обличчя фахівця в галузі медицини як системи моральних якостей та дій, завдяки яким професійна діяльність окремої людини стає фактом морального життя суспільства в цілому. Розглядаються чинники (макросередовищні, мікросередовищні, особистісні) та педагогічні умови формування морального обличчя медичного працівника (прийняття студентом позитивного морально-етичного образу майбутньої діяльності як особистого ідеалу; освоєння технологій психоемоційної саморегуляції; створення сприятливого комунікативного середовища навчального закладу).

Ключові слова: медичний працівник, студент, моральне обличчя фахівця, формування морального обличчя майбутнього медичного працівника, педагогічні умови формування морального обличчя.

Постановка проблеми

Як зазначається в Етичному кодексі лікаря України, життя і здоров'я людини є головними, фундаментальними цінностями. Тож лікарів, який покликаний турбуватися про їх збереження, мають бути притаманні гуманне ставлення до людини, повага до її особистості, співчуття, доброзичливість, благодійність і милосердя, терплячість, взаємодовіра, порядність та справедливість. «Лікар повинен пам'ятати, – наголошує Кодекс, – що головний суддя на його професійному шляху – це, насамперед, совість» [2], а відтак можна стверджувати, що результати професійної діяльності як лікаря, так і іншого працівника медичної галузі тісно пов'язані з рисами його морального обличчя.

Поняття «моральне обличчя фахівця» досить широко застосовується для характеристики працівників різних галузей, оскільки окреслює важливий гуманітарний феномен – систему моральних якостей і дій, завдяки яким професійна діяльність окремої людини стає фактом морального життя суспільства в цілому.

Аналіз досліджень і публікацій

Питання моральності в медицині, формування відповідних якостей особистості медичного працівника поставало перед суспільством із давніх часів. Витоки його послідовного осмислення пов'язують з іменами Авіценни, Аристотеля, Галена, Гіппократа, Цельса. На вітчизняних теренах утіленням моральності в медичній галузі стала діяльність С. Боткіна, Ф. Гааза, С. Зибеліна, М. Пирогова, І. Сеченова, М. Скліфосовського. Інтенсивний розвиток медичної освіти також

стимулював вивчення проблем медичної етики та деонтології, які безпосередньо торкалися питань моральності медичного працівника.

Природно, що досліджувана проблема знайшла відображення в педагогіці, її окремі аспекти втілені в низці дослідницьких праць. Останніми роками оприлюднено результати наукового пошуку О. Агаркової (формування професійно-етичної культури майбутніх лікарів у вищих навчальних закладах); О. Андрійчук (виховання гуманності в студентів медичного коледжу в процесі фахової підготовки); С. Борзової-Коссе (моральне виховання як складова формування етичної свідомості майбутнього лікаря); Ю. Колісник-Гуменюк (формування професійно-етичної культури майбутніх фахівців у процесі гуманітарної підготовки в медичних коледжах); Л. Переймибиди (організаційні засади діяльності педагогічного колективу з розвитку деонтологічної культури учнів медичного ліцею); Р. Слухенської (виховання духовної культури особистості майбутнього лікаря в процесі професійної підготовки) та ін.

Проте особливості формування морального обличчя людини завжди пов'язані з характеристиками того середовища, в якому відбувається її особистісне становлення. На цю залежність указує, зокрема, Ю. Колісник-Гуменюк, зауважуючи, що «моральне обличчя медичного працівника формувалось і вдосконалювалось впродовж багатьох століть залежно від політичного ладу, рівня культури, національних та релігійних традицій, а також соціально-економічних і класових відносин у країні» [3].

Мета роботи

Тож в умовах загальних і галузевих освітніх інновацій, змін у підходах до медицини як специфічного суспільного інституту, як ми це бачимо в сучасній Україні, проблема щоразу відкривається новими гранями, що й зумовило мету нашої статті – схарактеризувати процес формування морального обличчя майбутнього лікаря в сучасному медичному виші та чинники, які нині впливають на успішність цього процесу.

Виклад основного матеріалу

Категорія формування в педагогіці виконує функцію пояснення механізмів утворення і розвитку певних характеристик людини, вказує на обставини, під впливом яких відбуваються особистісні зміни. Ці обставини зазвичай постають як сукупність середовищних і особистісних чинників у їхньому взаємозв'язку і взаємодії.

Моральне обличчя фахівця формується під впливом трьох груп чинників, кожна з яких по-своєму акцентує особистісні й професійні аспекти його сучасного й майбутнього (рис. 1).

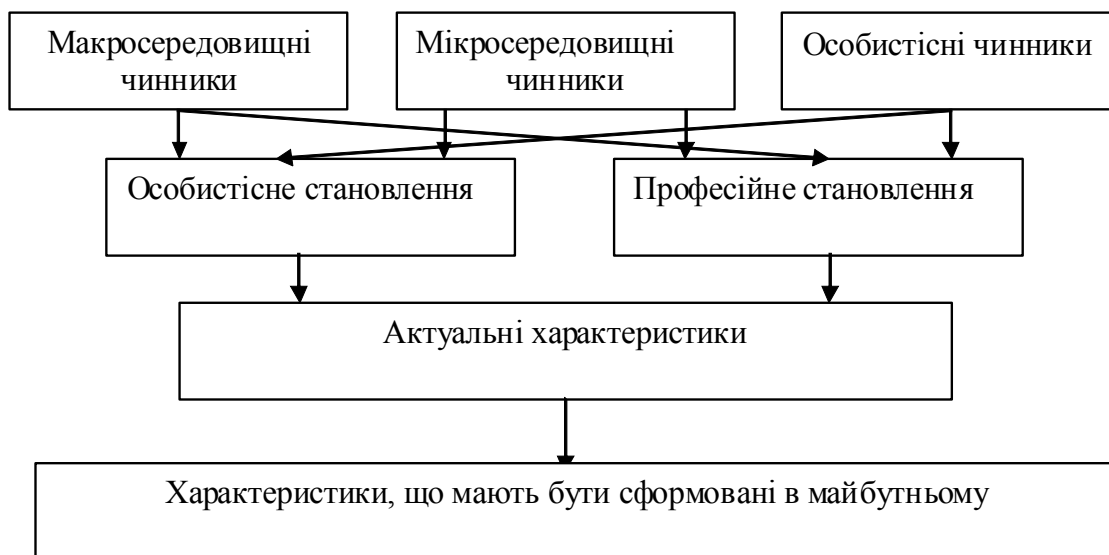


Рис. 1. Чинники формування морального обличчя студента як майбутнього фахівця

Макросередовищні чинники привносить у процес професійної підготовки медика суспільство, яке сьогодні слід розглядати з урахуванням соціополітичних процесів інтегративного характеру. Для сьогочасної молоді людини надзвичайно актуальним є зіставлення і порівняння світового та вітчизняного досвіду життєорганізації, моделювання перспектив власного професійного і приватного життя, що, своєю чергою, зумовлює її найвизначальніші погляди на навчальну діяльність. Макросередовище окреслює вимоги до майбутнього фахівця і задає відповідний зміст процесу формування відповідних характеристик, у тому числі й пов'язаних із моральними аспектами діяльності. Так, наприклад, на макrorівні закладається уявлення про суспільну роль обраної професії (яка сама по собі є феноменом суспільного походження), ранжуються її пріоритети (гуманістичні, гностичні, кар'єрні, фінансові, самореалізаційні тощо). Відповідно, формується образ «Я-майбутній» як матриця, згідно з якою приймаються рішення щодо рівня самоорганізації діяльності, пов'язаної з професійним становленням (старанність, відповідальність чи, як часом буває, навпаки, легковажність, необов'язковість, вибірковість у ставленні до навчального змісту тощо).

Мікросередовищні чинники існують у житті

студента завдяки входженню до академічної групи, потоку, факультету, вишу. Ми розглядаємо їх як утілення системи професійних цінностей у процесах формальної (ділової) і неформальної взаємодії суб'єктів навчання і суб'єктів учіння, що впливають на формування морального обличчя студента методами прикладу, привчання, стимулювання і гальмування тощо. Мікросередовищні чинники виконують у житті молоді людини переважно регульовальну, адаптаційну функцію, виступаючи в ролі орієнтирів у найближчому соціумі та водночас національному входженню в професійне комунікативне середовище, призиваючи до його аксіологічної специфіки в її найзагальнішому, а відтак – найінваріантнішому представленні. Разом із тим, у середовищі вишу, академічної групи відбувається узгодження між інваріантом і можливими варіантами, відбір серед останніх таких, які найбільшою мірою відповідають моральному «я» майбутнього фахівця, їхні апробація й оцінювання.

Особистісні чинники – це сукупність характеристик, що їх психологи (зокрема, К. Платонов) зараховують до особистісної підструктури «спрямованість»: ставлення, переконання, світогляд, інтереси, цінності, ідеали тощо. Ця група чинників зрештою відіграє вирішальну роль у формуванні морального обличчя людини, скла-

дає основу її професійної й особистісної саморегуляції, що опосередковує зовнішні впливи в процесі морального вибору. Значною мірою ці характеристики складаються ще до вступу в навчальний заклад, але їх коригування відбувається саме в його професіоналізуючому середовищі.

Важливим завданням організації професійної підготовки майбутнього медичного працівника є створення сприятливих умов для формування його морального обличчя, що інтегрують перелічені чинники і підвищують їхній виховний потенціал.

Перша з виокремлених умов стосується внутрішньої готовності студента до моральної поведінки як незамінної для виконання ним свого професійного обов'язку.

Аналізуючи чималий обсяг спеціальної літератури, дослідницьких матеріалів у галузі формування особистісних рис майбутнього медичного працівника, ми виявили, що автори насамперед наголошують на деонтологічних аспектах його діяльності. Деонтологія в змісті професійної підготовки висвітлює «практичне втілення морально-етичних принципів у діяльності лікаря, середнього медичного персоналу, спрямованих на створення максимально сприятливих умов для ефективного лікування хворих та надання їм психологічно-терапевтичної допомоги» [4]. Історія медицини знає чимало прикладів самовідданої праці медиків, бо, як стверджує І. Круковська, «немає інших таких професій, які можна було б порівняти з професією медичного працівника щодо міри відповідальності за здоров'я і долю хворої людини». Водночас дослідниця зазначає про величезну кількість «законодавчих актів, настанов, кодексів і правил, що визначали протягом тисячоліть норми поведінки лікаря, який добровільно брав та бере на себе обов'язок бездоганно реалізовувати зазначені норми у своїй професійній діяльності» [4]. Саме бездоганність діяльності закладається у свідомості студента як ідеал, до якого він має прагнути вже сьогодні, освоюючи основи своєї майбутньої професії. І позитивний образ себе як суб'єкта цієї діяльності, сформований на засадах гуманістичного підходу, надалі виступає одним із важливих мірил моральності рішень, які приймає фахівець.

Тож першою педагогічною умовою, яка визначає формування морального обличчя медичного працівника, вважаємо прийняття студентом позитивного морально-етичного образу майбутньої діяльності як особистого ідеалу. Такий підхід сприяє усвідомленню себе як людини, покликаній поліпшувати життя інших людей, готової жертвувати певними вигодами і зручностями заради виконання свого професійного обов'язку. Та підкреслимо, що сама лише ця умова неспроможна розв'язати проблему формування морального обличчя медичного працівника як стійкого особистісного утвору.

Щоб визначити сутність наступної умови, не-

обхідно дати відповідь на питання: чому взагалі виникає проблема моральності в роботі лікаря, середнього медичного персоналу? Адже теоретично кожен майбутній фахівець цієї галузі тією чи іншою мірою знає про її труднощі вже на етапі вибору професії, а навчаючись, розширює уявлення про вимоги, які перед ним неминуче постануть, готується до їх реалізації на практиці. Ми вважаємо, однак, що готовність протистояти цим труднощам як деструктивним щодо моральності медичного працівника чинникам сьогодні недостатньо формується на технологічному рівні, потребує уваги до вдосконалення саморегулятивних умінь і навичок студента.

Саморегуляцією ми, слідом за М. Гриньовою, вважаємо вміння людини бачити провідну мету діяльності, самостійно знаходити оптимальні шляхи її досягнення і домагатися здійснення. «Результатом саморегуляції є виховання спрямованості, організованості, умінь володіти собою... Це здатність індивіда створити програму діяльності і на цій основі керувати своїми діями і станом» [1].

У професійній діяльності медика ситуації, які створюють психоемоційний дискомфорт, трапляються дуже часто. У наш час йому доводиться мати справу з надмірним обсягом професійного навантаження, з негативним ставленням пацієнтів до можливостей медичної допомоги і недовірою до фармацевтичної продукції, зі знервованістю хворого, що поєднує в своїх причинах стурбованість своїм станом, фізичні страждання і тривогу щодо доступності призначеного лікування тощо. У цих обставинах саморегуляція необхідна медичному працівникові як здатність управляти власними психічними станами і поведінкою, з тим, щоб оптимальним чином діяти в складних професійних ситуаціях [1].

Особливо важливим є те, що «саморегуляція необхідна й для інтенсивної реабілітації, тобто для відновлення сил, для ефективного настроювання на майбутню діяльність. Вона корисна і для зняття різних негативних емоцій, переживань, що заважають налаштуватися на визначену роботу» [1]. Тож другу умову формування морального обличчя майбутнього медичного працівника пов'яжемо з озброєнням його саморегулятивними технологіями, що вимагає розробки і впровадження спеціального елективного курсу. Свідоме ставлення до свого психоемоційного стану, його об'єктивна діагностика, добір індивідуально оптимальних форм і способів здійснення саморегуляції дозволять уникнути психоемоційного вигорання, нададуть стійкості при здійсненні морального вибору, сприятимуть збереженню внутрішньої готовності медичного працівника діяти відповідно до гуманістичного морального ідеалу.

Третьою педагогічною умовою формування морального обличчя медичного працівника у вищій школі бачимо створення у виші такого комунікативного середовища, де студент форму-

вав би навички етичного спілкування, вчився конструктивно реагувати в конфліктній ситуації, розвивав індивідуальний стиль професійного спілкування відповідно до критеріїв гуманних стосунків у людській спільноті. Йдеться, насамперед, про комунікативний компонент навчальних дисциплін, де від викладача вимагається не лише самому бути взірцем етичної поведінки, а й використовувати навчальні ситуації для формування в студентів відповідних навичок. Важливо, щоб у них не культивувалися зверхність, емоційна нестриманість, прагнення в складній ситуації відкрито звинувачувати інших (колег, пацієнта, його родичів), навіть якщо вони справді діяли необачно чи, навпаки, були бездіяльними там, де це становило загрозу для здоров'я чи й життя хворого.

Комунікативна підготовка медичного працівника має розвивати в нього мовленнєво-проективні вміння, зокрема здатність здійснювати «словесну асептику» (Р. Процюк): об'єктивно, всебічно оцінюючи комунікативну ситуацію, скласти її психологічний образ, продумати обсяг інформації, яку він зможе повідомити хворому, передбачити можливі «важкі» запитання [5]. Слід уміти добирати доречну лексику, вдало інтонувати висловлену думку, акцентуючи саме ті поняття, які найбільшою мірою сприятимуть покращенню психоемоційного самопочуття хворого. Адже моральне обличчя як характеристика професіонала містить також і зовнішній, іміджевий складник: воно мусить мати адекватне діяльнісне вираження, щоб викликати в пацієнта довіру, позитивне ставлення до лікувальних дій, блокувати страх, з яким часто ставляться хворі до самої перспективи звертання до лікаря, до відвертого спілкування з ним. Звісно, велике значення для оцінки моральності відіграють чесність, порядність у вчинках – ми розглядаємо ці характеристики як аксіоматичні. Проте навіть вони часто не компенсують відсутності в медичного працівника вміння належним чином поводитися з іншими людьми.

Отож, третьою педагогічною умовою успішного формування морального обличчя медичного працівника у вищій школі вважаємо створення комунікативного середовища, в якому б ефективно освоювалися вміння і навички етичного професійного спілкування як зовнішнього вияву

моральності, засобу встановлення конструктивних взаємин із пацієнтами та колегами. Реалізація цієї умови сприятиме формуванню гідної професійної поведінки, що апробується і закріплюється у взаєминах з іншими суб'єктами навчального процесу; дозволить убезпечити майбутнього медика (як і його пацієнтів) від багатьох емоційно несприятливих ситуацій, які він через власну комунікативну недосвідченість може спровокувати; збагатити свій досвід взаємодії за рахунок запозичення позитивних прикладів, навчального проектування тощо.

Висновки

Отже, проблема формування морального обличчя фахівця медичної галузі має знаходити всебічне відображення в системі його професійної підготовки, оскільки моральність медика виступає потужним особистісним підґрунтям його професіоналізму. Такі моральні якості, як гуманність, порядність, чесність, відповідальність, сприяють виконанню ним своєї місії як перед суспільством у цілому, так і перед окремою людиною, пацієнтом, що покладає на лікаря життєво значущі сподівання.

Тому забезпечення в медичному навчальному закладі умов, необхідних для формування зазначених якостей та опору деструктивним щодо них чинникам, слід сьогодні розглядати як нагальну освітню потребу, одне з основних завдань професійної підготовки медичного працівника.

Література

1. Гриньова М.В. Саморегуляція: монографія / М. В. Гриньова. – Полтава: АСМІ, 2006. – 264 с.
2. Етичний кодекс лікаря України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до дж.: http://www.vult.org.ua/?page_id=105
3. Колісник-Гуменюк Ю.І. Морально-етична складова професійної культури медичних працівників / Ю.І. Колісник-Гуменюк // Проблеми та перспективи формування національної гуманітарно-технічної еліти: зб. наук. праць; за ред. Л.Л. Товажнянського, О.Г. Романовського. – Харків: НТУ «ХПІ», 2010. – С. 213-219.
4. Круковська І.М. Естетичні чинники етико-деонтологічного аспекту професійної діяльності медичного працівника // Естетичне виховання дітей та молоді: теорія, практика, перспективи розвитку: зб. наукових праць / І.М. Круковська; за ред. О.А. Дубасенюк, Н.Г. Сидорчук. – Житомир: Вид-во ЖДУ імені І.Я. Франка, 2012. – С. 231-240.
5. Процюк Р.Г. Морально-етичні аспекти у фтизіатрії / Р.Г. Процюк – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до дж.: – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до дж.: <https://www.health-ua.org/faq/pulmonologiya-ftiziatryia/2842.html>

Реферат

ФОРМИРОВАНИЕ МОРАЛЬНОГО ОБЛИКА БУДУЩЕГО МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА В ПРОЦЕССЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ.

Асламова М.В.

Ключевые слова: медицинский работник, студент, моральный облик специалиста, формирование нравственного облика будущего медицинского работника, педагогические условия формирования нравственного облика.

В статье анализируется понятие морального облика специалиста в области медицины как системы нравственных качеств и действий, благодаря которым профессиональная деятельность отдельного человека становится фактом нравственной жизни общества в целом. Рассматриваются факторы (связанные с макро- и микросредой, личностные) и педагогические условия формирования нравственного облика медицинского работника (принятие студентом положительного морально-этического образа будущей деятельности как личного идеала; освоение технологий психоэмоциональной саморегуляции, создание благоприятной коммуникативной среды учебного заведения).

Summary

DEVELOPMENT OF MORAL MAKE-UP OF DOCTORS DURING THEIR PROFESSIONAL TRAINING

Aslamova M. V.

Key words: health care worker, student, moral make-up, pedagogical approaches.

The article is devoted to the analysis of the concept of moral make-up of a health care professional as a system of moral qualities and actions by which the professional activity of an individual becomes an indispensable fact of the moral life of a society as a whole. The factors (related to the macro- and microenvironment, personality) and pedagogical conditions in the development of the moral make-up of the health care professionals taking into account the students' positive moral and ethical image of their future work, their personal ideals, psychological and emotional techniques of self-regulation in order to create a favourable environment for communication and professional training. The development of moral values and standards in healthcare specialists can be fruitful when incorporated in the system of training since very beginning. Such moral qualities as humanity, decency, honesty, responsibility contribute to the performance of their mission in modern society and to their direct practice dealing with patients, their relatives, and colleagues. Therefore, to ensure the medical school the conditions necessary for the formation of these qualities and resistance to destructive factors on them, these should be considered today as the main objectives of training health workers.

УДК 378.147.111:54

Бекус І.Р., Кирилів М.В., Демид А.Є., Криницька І.Я., Бойко Л.А.

САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ – ВАЖЛИВИЙ ЕТАП САМОВДОСКОНАЛЕННЯ ПРИ ВИВЧЕННІ ХІМІЇ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»

Проаналізовано, що самостійна робота студентів, підходи до якої потребують докорінних змін, є основою вищої освіти, важливою частиною процесу підготовки фахівців. Саме така робота студента є основним засобом оволодіння навчальним матеріалом у час, вільний від обов'язкових навчальних завдань. Вченими доведено, що тільки ті знання, які студент здобує самостійно, завдяки власному досвіду, думці і дії, будуть насправді міцні. Сучасний етап розвитку вищої освіти пов'язаний з переходом до практичної реалізації нової освітньої парадигми, яка спрямована на створення цілісної системи безперервної освіти, на розширення сфери самостійної діяльності студентів в умовах залучення до процесу пізнання інформаційних та телекомунікаційних мережевих технологій, які формують навички самоорганізації та самоосвіти. Саме організації самостійної роботи приділяється чимала увага у вищих навчальних закладах в цілому та на кафедрі загальної хімії зокрема.

Ключові слова: самостійна робота, хімія.

Вступ

Сьогодні відбуваються кардинальні зміни в освіті у всіх вищих навчальних закладах, які базуються не тільки на раніше набутих знаннях, але й на генерації та використанні нових ідей. Саме тому, пізнавальна самостійність студентів є однією з важливих умов для покращення підготовки спеціалістів. Адже від ініціативи молодого покоління, від їхнього рішення важливих завдань, від планування та прогнозування результатів, залежить професійний ріст молодих людей. Студенти повинні не тільки засвоювати знання, але і вміти самостійно ставити перед собою завдання та вміло і швидко їх вирішувати, адже це дозволить їм в майбутньому досягти певного рівня у суспільстві.

К.Д. Ушинський вважав, що самостійні думки виникають тільки на основі самостійної роботи. Самостійність підвищує увагу студентів до вивчення матеріалу, активізує мислення, виховує більш серйозне і відповідальне ставлення до роботи в цілому.

Проблема реорганізації системи медичної освіти виникла саме у той період, коли закордонні та вітчизняні фахівці стали наголошувати на невідповідності існуючої системи освіти сучасним вимогам та темпам розвитку суспільства [3]. Одним із головних завдань сучасної вищої медичної освіти є підготовка лікарів, які здатні до постійного самостійного навчання, професійного зростання, до аналізу, синтезу та практичного використання отриманих знань, до прийняття самостійних відповідальних рішень. Деякі фахівці вважають, що ця форма роботи не тільки важлива, але й повинна стати основною у навчанні [1]. Виходячи з цієї позиції, студент не просто поглинає інформацію, а починає мислити, спрямовуючи свої знання, набуті раніше, на вирішення того чи іншого завдання. Саме самостійна робота виховує студента як творчу особистість. Лікар, якого хоче бачити сьогоднішня держава, повинен бути високо освіченою і всесторонньо розвинутою людиною [2].

Мета дослідження

Виходячи з вищезазначеного, ми шукали нові та вдосконалені традиційні форми самостійної аудиторної роботи, які передбачають наявність елементів проблемного навчання, спрямованих на майбутню професійну діяльність. Організація самостійної роботи з курсу «Медична хімія» потребує особливої уваги у зв'язку з фундаментальним характером дисципліни.

Результати досліджень та їх обговорення

Самостійна робота на кафедрі загальної хімії організована таким чином, що студенти у невеликих групах, з кількості 3-4 особи виконують завдання, поставлені перед ними, таким чином, обговорюючи одержані результати, формують власну думку, яку можуть індивідуально пояснити та аргументувати. На заняттях з медичної хімії студенти розв'язують проблемні задачі, виконують лабораторні роботи, результати яких інтерпретують, по можливості, до життєвих ситуацій. Самостійна робота на занятті є частково пошукового характеру, адже спонукає студентів до цілком свідомої діяльності. Завдання різної складності дають студентам можливість самим знайти шлях і спосіб розв'язання певної задачі на основі наявних знань. Поширеними є вправи, які ґрунтуються на знанні генетичного взаємозв'язку і властивостей речовин, що вивчаються.

Одними з основних форм самостійної роботи студентів є конспектування певних відповідей на запитання, які виносяться для роботи, написання рефератів, виконання і захист лабораторних робіт, виконання контрольних робіт. Саме такі форми дозволяють студенту підійти до сесії з достатньо хорошим багажем знань.

Дидактична цінність організації проблемного навчання в колективній і груповій формі полягає в тому, що в роботі беруть участь студенти різного рівня знань, таким чином кожна підгрупа знаходить свої способи вирішення певного завдання, проте на самостійному рівні більшість не зможуть знайти правильного рішення. Саме в цьому і полягає особливість самостійної роботи - мобілізуючи отримані раніше знання студента, його можливості, в нього з'являється почуття відповідальності за правильність і якість виконання певного завдання. [4]. Як показує досвід роботи - застосування самостійної роботи на заняттях хімії дає можливість успішно розв'язувати різноманітні дидактичні завдання, підвищити рівень знань студентів, прищепити їм практичні вміння і навички, передбачені навчальними програмами. Ще більш вагоме значення самостійної роботи для студентів заочної форми навчання. Особливе місце посідає контрольна робота з

навчальної дисципліни. Її метою є не лише перевірка рівня засвоєння навчального матеріалу, але й, що більш важливе, закріплення отриманих теоретичних знань і набутих практичних навичок. Адже для успішного виконання контрольної роботи потрібно опрацювати і засвоїти певний обсяг програмного матеріалу навчального курсу.

Ще більш важливою є самостійна робота для студентів-іноземців. На даний час викладачами кафедри підготовлені матеріали підготовки до практичних робіт та лекцій (текстовий матеріал, малюнки, таблиці, схеми тощо), презентації лекцій, які постійно оновлюються і доповнюються новою інформацією, навчальні відеоролики, що розміщуються на WEB-сторінці кафедри. Це значно економить їх час у підготовці до занять і звільняє його для самовдосконалення і самоосвіти.

Самостійна робота студента може виконуватись як у домашніх умовах, так і на кафедрі, використовуючи весь необхідний матеріал для роботи. У разі незрозумілості того чи іншого питання студент може звернутися з питанням до чергового викладача, який обов'язково надасть консультацію.

Висновки

Самостійна робота студентів у процесі вивчення хімії є основним засобом виявлення та розвитку в них творчих здібностей і обдарованості, підготовки їх до практичної діяльності. Залежно від підготовленості студентів, викладач щоразу повинен сам визначати послідовність і насиченість самостійної роботи, проявити свою творчість та ініціативу. Але потрібно пам'ятати, що самостійна робота – не самоціль, а один із засобів поліпшення навчально-виховного процесу, підготовки студентів до життя та практичної діяльності. Лише гармонійне поєднання всіх форм навчання студентів і пошук нових ефективних методів самостійної роботи і форм контролю матиме позитивний вплив на якість підготовки фахівців.

Література

1. Ковалевский И. Организация самостоятельной работы студента / И. Ковалевский // Высшее образование в России. - 2000. - № 1. - С. 114-115.
2. Ковальчук Л.Я. Результаты реализации концепции развития Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського на шлях його входження у світовий освітній простір / Л.Я. Ковальчук // Медична освіта. - 2011. - № 2. - С. 12-19.
3. Читалин Н.А. Многоуровневая фундаментализация содержания профессионального образования / Н.А. Читалин - Казань : Изд-во Казанск. ун-та., 2005. - 272 с.
4. Юсупова Ф.И. Приемы организации процесса самостоятельной работы учащихся [Текст] / Ф.И. Юсупова // Педагогика: традиции и инновации: материалы III междунар. науч. конф. (г. Челябинск, апрель 2013 г.). - Челябинск : Два комсомольца, 2013. - С. 26-28.

Реферат

САМОСТЯТЕЛЬНА РАБОТА СТУДЕНТОВ - ВАЖНИЙ ЕТАП САМОСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ХИМИИ В ВЫСШЕЙ ШКОЛЕ

Бекус И.Р., Кирилий М.В., Демид А.Е., Криницкая И.Я., Бойко Л.А.

Ключевые слова: самостоятельная работа, химия.

Проанализировано, что самостоятельная работа студентов, подходы к которой потребуют существенных изменений, является основой высшего образования, важной частью процесса подготовки специалистов. Именно такая работа студента является основным средством овладения учебным материалом во время, свободное от обязательных учебных задач. Учеными доказано, что только те знания, которые студент получил самостоятельно, благодаря собственному опыту, мнению и действию, будут на самом деле крепкими. Современный этап развития высшего образования связан с переходом к практической реализации новой образовательной парадигмы, которая направлена на создание целостной системы непрерывного образования, на расширение сферы самостоятельной деятельности студентов в условиях вовлечения в процесс познания информационных и телекоммуникационных сетевых технологий, формирующих навыки самоорганизации и самообразования. Именно организации самостоятельной работы уделяется немалое внимание в высших учебных заведениях в целом и на кафедре общей химии в частности.

Summary

INDEPENDENT WORK OF STUDENTS AS IMPORTANT STAGE OF SELF-IMPORTANT IN LEARNING CHEMISTRY AT HIGH SCHOOL

Bekus I. R., Kyryliv M.V., Demyd A.Ye., Krynytska I.Ya., Bojko L.A.

Key words: independent work, chemistry.

This paper highlights the role of students' independent work in professional training. Being a background of academic and professional progress, the independent work requires the reconsidering and searching for more affective and fruitful approaches in its planning and implementation. Such student's work is the primary way of mastering the material in the leisure time; it can be flexibly scheduled and rescheduled. Scientists have proved that only the knowledge that the students received by their own, thanks to their own experience and efforts, is really deep. The modern stage of higher education development is associated with the transition to the practical implementation of the new educational paradigm, which aims to create an integrated system of life-continuing development, the expansion of the sphere of independent activity of students, their active engagement in learning, networking, and developing the skills of self-organization and self-education. Much attention is paid to the organization of independent work in the higher education institutions in general and at the department of general chemistry in particular.

УДК 101.8:37.091.33-004

Біланов О.С., Зінченко Н.О.

ФОРМУВАННЯ ФІЛОСОФСЬКО-ПРАВОВИХ ЗНАНЬ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ ШЛЯХОМ ВИКОРИСТАННЯ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Досвід запровадження інформаційно-комунікаційних технологій навчання (ІКТН) на заняттях філософії, правознавства та медичного правознавства на кафедрі філософії та суспільних наук вищої державної навчальної установи «Українська медична стоматологічна академія» дозволяє визначити наступні напрями їх використання: 1. Використання ІКТН під час навчальних занять - лекцій і семінарів; 2. Використання ІКТН під час підготовки рефератів і наукових робіт. Систематичне використання інформаційно-комунікаційних технологій навчання дозволяє створити принципово нову інформаційну освітню сферу, тим самим надаючи широкі можливості для навчальної діяльності, значно впливає на перерозподіл ролей між її учасниками, підвищує мотивацію, розвиває самостійність, забезпечує індивідуалізацію і диференціацію навчального процесу, сприяє модернізації традиційної системи навчання. Все це дає можливість покращити якість навчання.

Ключові слова. Інформаційно-комунікаційні технології навчання (ІКТН), інтернет-технології, інтернет-мережі, комп'ютерні технології, мультимедійні презентації.

Вступ

На сьогоднішньому етапі розвитку суспільних та економічних відносин інформаційно-комунікаційні технології є невід'ємною частиною навчально-виховного процесу.

Інформаційні технології в освіті – технології навчання, виховання, наукових досліджень і

управління, засновані на використанні обчислювальної та інформаційної техніки і спеціального програмного, інформаційного та методичного забезпечення [1].

Розвиток та інтеграція Інтернет-технологій як засобу ІКТН в навчальний процес оновлює умови організації навчання студентів та педагогічної

праці викладачів, сприяючи розширенню можливостей у досягненні навчальних цілей, відповідно до Державних програм і стандартів, якими регламентується застосування засобів Інформаційно-комунікаційних технологій навчання [3].

Нові електронні інформаційні джерела мають глобальний характер та надають можливість отримання та оброблення все більшої кількості інформації, донесеної до індивіда, сприяють формуванню його поглядів, ідей, настанов стосовно тих чи інших цінностей, часткової зміни певних елементів його свідомості [4].

Пошукові системи Інтернет-мережі є ефективними засобами формування інформаційно-пошукових та дослідницьких умінь студентів. Використання інформаційних ресурсів мережі Інтернет як значущого освітнього потенціалу у на-

вчальній та дослідницькій діяльності студентів вважається педагогічно доцільним [5].

Основна частина

Впровадження інноваційних моделей навчального процесу передбачає вміння викладачів користуватися засобами новітніх інформаційних технологій. Структурна побудова заняття з використанням ІКТ змінює саму суть навчального процесу, занурюючи його в спілкування, де ролі викладача й студента врівноважені: обидва працюють для того, щоб навчатися, ділитися своїми знаннями, досягненнями свого життєвого досвіду. Важливим тут є не те, як багато студенти знають, а як вони дізналися і що робитимуть зі своїми знаннями.



Здійснювати пошук у всесвітній мережі Інтернет є важливим умінням будь-якого користувача і набуває в наш час все більшого актуального значення у використанні сучасних засобів Інформаційно-комунікаційних технологій навчання. Доступ до нових інформаційних матеріалів, є потужним джерелом доповнення теоретичної та інтелектуальної складової навчального процесу при вивченні філософії та суспільних дисциплін у ВДНЗУ «УМСА».

Основне завдання вивчення філософії, правознавства та медичного правознавства - підготувати студентів до життя, навчити їх правильно діяти у реальних життєвих ситуаціях, виховувати обізнаних, розумних, людських і активних громадян правової держави.

Комунікативні можливості навчального процесу в електронному середовищі втілюються через інформаційно-комунікаційні технології навчання, забезпечуючи міжособистісну й односторонню комунікацію, інтерактивний режим роботи з навчальним матеріалом, зручний доступ до інтегрованих баз знань, діалогізацію навчального процесу, зміну способу сприйняття, перетворен-

ня й засвоєння інформації. Реалізація цільового й мотиваційного компонента виявляється в перетворенні заданих ззовні цілей у внутрішні, зокрема комунікативні, потреби особистості, усвідомлення й переживання яких спонукає до здійснення Інтернет-комунікації [6].

Досвід упровадження інформаційно-комунікаційних технологій навчання на заняттях з філософії, правознавства та медичного правознавства на кафедрі філософії та суспільних наук ВДНЗУ «УМСА» дозволяє визначити такі напрями їх застосування:

1. Використання ІКТН під час навчальних занять.

З метою підвищення ефективності навчально-пізнавальної діяльності студентів ІКТН активно впроваджуються в навчально-виховний процес як на лекційних, так і на семінарських заняттях.

Так, під час проведення лекцій дієвим є використання мультимедійного супроводження, що дозволяє не тільки унаочнити процес навчання, а й викласти максимальну кількість інформації за обмежений час. Мультимедійні засоби навчання – це комплекс апаратних і програмних

засобів, що дозволяють користувачеві спілкуватися з комп'ютером, використовуючи різноманітні, природні для себе середовища: графіку, гіпертексти, звук, анімацію, відео [2]. Наприклад, при вивченні теми «Філософська антропологія» використовується презентація слайдів (з анімацією), розроблених викладачем, послідовна демонстрація яких дозволяє акцентувати увагу на таких поняттях як індивід, індивідуальність, особистість та антропосоціогенез.

Кожний фрагмент слайда з'являється поетапно, окремі положення спочатку трактуються викладачем і фіксуються у конспектах, стосовно інших студенти висловлюють своє розуміння, своє бачення, після чого їх тлумачення узагальнюються і за необхідності уточнюються викладачем.

Аналогічна робота проводиться і під час вивчення тем «Правова природа медичної допомоги та медичної послуги», «Система прав людини в галузі охорони здоров'я», «Юридична відповідальність суб'єктів медичних правовідносин» та ін.

На семінарських заняттях виступи студентів з певного питання супроводжуються відеофрагментами, демонстрацією самостійно розроблених слайдів тощо. Наприклад, готуючись до семінарського заняття з теми «Філософська думка в Україні» студенти знайомляться з роздумами філософів, готують комп'ютерну презентацію. Опрацьовуючи завдання до семінарів з тем «Медичне право в системі права і законодавства України», вони звертаються до інтернет-сайтів, електронних підручників тощо.

Це створює сприятливі умови для самореалізації особистості, надає можливість кожному залежно від рівня підготовки, розумових здібностей обирати послідовність, обсяг і темп опанування матеріалу, здійснювати самоконтроль.

2. Використання ІКТН під час написання рефератів та наукових робіт.

Використання інформаційних технологій відкриває широкі можливості для науково-дослідної роботи студентів. Захист творчих робіт та рефератів відбувається з обов'язковою презентацією провідних ідей роботи та результатів досліджень з відповідної теми наукової роботи.

Висновки

Таким чином, досвід використання ІКТН у процесі вивчення філософії та суспільних дисциплін дає підстави виділити наступні дидактичні можливості комп'ютерних засобів навчання:

- зростання впливу виступу на аудиторію, оскільки значний обсяг інформації сприймається зоровими та слуховими рецепторами одночасно;
- полегшення розуміння і сприйняття поданого матеріалу;
- запам'ятовування навчального матеріалу на значний період;
- скорочення часу на розкриття проблеми;
- посилення мотивації навчання;
- зростання продуктивності занять;
- підвищення якісного рівня використання наочності на заняттях.

Систематичне використання інформаційно-комунікаційних технологій навчання дозволяє створити принципово нову інформаційну освітню сферу, що надає широкі можливості для навчальної діяльності, значно впливає на перерозподіл ролей між її учасниками, підвищує мотивацію, розвиває самостійність, забезпечує індивідуалізацію та диференціацію освітнього процесу, сприяє модернізації традиційної системи навчання. Все це дає можливість покращити якість навчання.

Література

1. Кадемія М.Ю. Інформаційно-комунікаційні технології в навчальному процесі : Навчальний посібник / М.Ю. Кадемія, І.Ю. Шахна – Вінниця, ТОВ «Планер». 2011. – 220 с.
2. Гончаренко С.У. Український педагогічний енциклопедичний словник. Видання друге, доповнене і виправлене / С.У. Гончаренко – Рівне: Волинські обереги, 2011. – 522 с.
3. Бісіркін П.М. Використання засобів ІКТН у навчальному процесі закладів професійно-технічної освіти / П.М. Бісіркін // Інформаційні технології і засоби навчання. [Електронний ресурс] – Київ, ІІТЗН НАПН України. – 2008. - №4(8). – Режим доступу до журналу: <http://lib.iitta.gov.ua/id/eprint/298>
4. Піголенко І.В. Інтернет-технології як засіб формування ціннісних орієнтацій студентства на шляху до інформаційного суспільства (на прикладі НТУУ «КПІ»): Автореф. дис... канд. філософ. наук: 09.00.10 «Філософія освіти» / І.В. Піголенко; Нац. пед. ун-т ім.М.П.Драгоманова. — К., 2007. — 20 с.
5. Резіна О.В. Формування інформаційно-пошукових та дослідницьких умінь учнів старшої школи в процесі навчання інформатики: Автореф. дис... канд. пед. наук: 13.00.02 «Теорія та методика навчання (українська мова)» / О.В. Резіна; Нац. пед. ун-т ім. М.П.Драгоманова. — К., 2005. —20 с.
6. Куценко О.С. Формування культури Інтернет-комунікації майбутніх учителів засобами інформаційно-комунікаційних технологій: автореф. дис. канд. пед. наук: 13.00.04 «Теорія та методика професійної освіти» / О.С. Куценко; Клас. приватн. ун-т. —Запоріжжя, 2008. —20 с. — укр.

Реферат

ФОРМИРОВАНИЕ ФИЛОСОФСКО-ПРАВОВЫХ ЗНАНИЙ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Биланов А.С., Зинченко Н.А.

Ключевые слова: информационно-коммуникационные технологии обучения (ИКТО), интернет-технологии, интернет-сети, компьютерные технологии, мультимедийные презентации.

Опыт введения информационно-коммуникационных технологий обучения (ИКТО) на занятиях философии, правоведения и медицинского правоведения на кафедре философии и общественных наук высшего государственного учебного заведения «Украинская медицинская стоматологическая академия» позволяет определить следующие направления их использования: 1. использование ИКТО во время учебных занятий – лекций и семинаров; 2. использование ИКТО во время подготовки рефератов и научных работ. Систематическое использование информационно-коммуникационных технологий обучения позволяет создать принципиально новую информационную образовательную сферу, тем самым предоставляя широкие возможности для учебной деятельности, значительно влияет на

перераспределение ролей между ее участниками, повышает мотивацию, развивает самостоятельность, обеспечивает индивидуализацию и дифференциацию учебного процесса, способствует модернизации традиционной системы обучения. Все это дает возможность улучшить качество обучения.

Summary

DEVELOPMENT OF PHILOSOPHICAL AND LEGAL KNOWLEDGE OF FUTURE DOCTORS BY USING INFORMATION TECHNOLOGIES

Bilanov A.S., Zinchenko N.O.

Key words: information technologies, communication, professional training, internet, social networks, multimedia projection.

The experience of introducing information and communication technologies into teaching social sciences as philosophy, jurisprudence and medical jurisprudence at the Department of Philosophy and Social Sciences of the Highest State Educational Institution "Ukrainian Medical Dental Academy" allows us to determine the following directions of their effective application: 1. use of ICT during training sessions, i.e. at lectures and seminars; 2. use of ICT during the preparation of abstracts and scientific papers. The systematic use of information and communication technologies is helpful in creating fundamentally new information educational environment, thereby providing ample opportunities for educational activities, significantly affecting the redistribution of roles between participants of training process, increasing motivation, developing independence, providing student-centred approach, facilitating the modernization of traditional systems of learning. All this makes it possible to improve the quality of training.

УДК 613.86:378.144.001.26

Головкова Т.А., Онул Н.М.

ПСИХОГІГІЄНІЧНІ ЗАХОДИ ОПТИМІЗАЦІЇ УМОВ НАВЧАННЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

У статті розглянута актуальна проблема взаємодії і взаєморозуміння в студентському середовищі вищої медичної школи. Дослідження міжособистісних відносин серед студентів-медиків Дніпропетровської медичної академії проведені з метою розробки засобів психопрофілактики факторів, які негативно впливають на умови навчання, а відтак – на стан здоров'я молоді. Результати дозволили встановити ступінь комунікабельності у групах за рівнем особистісної сумісності, істинних лідерів, кількість конфліктів в групах, їх характеристику тощо. Отримані дані свідчать про нагальну необхідність розробки заходів, спрямованих на створення превентивного освітнього простору, як передумову підвищення ефективного професійного навчання. Важливою складовою отриманих результатів є визначення психологічного «портрету» студента в мікросередовищі, що дає можливість прогнозувати його особистісний потенціал для подальшого врахування при професійному відборі у майбутній навчальній, громадській та науковій діяльності.

Ключові слова: психологічний мікроклімат, студенти, академічна група, соціометричний метод, коефіцієнт міжособистісної сумісності.

Вступ

Навчальний процес вищої школи, як складова частина освітнього процесу та виховання всебічно розвиненої особистості, що відповідає потребам сучасного суспільства, повинен забезпечити самореалізацію здібностей студента [2,6]. Підвищення освітнього рівня лікаря, як фактора його конкурентоспроможності, є одним із основних завдань вищої медичної освіти та зумовлює високі вимоги до якості підготовки спеціалістів медичного профілю.

У цьому ключі одним із пріоритетних напрямів є створення відповідного мікроклімату шляхом організації такого освітнього середовища, яке б заохочувало й спонукало до взаємодії, взаємної довіри; виконання інтерактивних вправ, які дають змогу студентам краще пізнати інших учасників навчального процесу; пояснення мети, технології, алгоритму навчання, характеру очікувань, що забезпечує у студентів відчуття самодостатності; позитивного зворотного зв'язку, стимулювання зусиль і досягнень студентів [9]. До форм роботи з колективом у цьому аспекті

належать використання психогігієнічних підходів у практичній діяльності закладу для організації групової співпраці вихованців з метою забезпечення максимальної ефективності навчального процесу [3,5].

Особливе місце при цьому належить саме активізації людського фактора та спрямованості кожного викладача і куратора на створення сприятливого соціально-психологічного мікроклімату в колективі, зокрема мобілізації зусиль педагогів вищого навчального закладу [1,2,10]. Вищезначене свідчить, що психогігієнічна діагностика у навчальному процесі є досить актуальним завданням для професорсько-викладацького складу вищого медичного навчального закладу, адже система організації навчально-виховного процесу передбачає певні правила, а поведінкові реакції можуть бути найрізноманітнішими. Тому студенти мають знаходити свої самостійні рішення, в яких закономірно виявлятимуться їх психічні та соціально-психологічні характеристики. Це знаходить прояв у емоційному ставленні до процесу навчання, прагненні до ідентифікації особистої ролі в ньому.

му, виборі шляхів для реалізації завдань, що значно полегшується при низькому рівні «конфліктності» у групі.

Означені питання викликають професійну потребу педагогів враховувати психогігієнічні аспекти навчальної і виховної роботи задля збереження психічного здоров'я студентів [5].

Таким чином дослідження, що присвячені теоретично-методичним основам психогігієнічних заходів, мають стати базовим компонентом професійної підготовки викладачів освітніх закладів так само, як і набуття ними відповідних умінь, яких потребує практична педагогічна і психологічна діяльність в умовах різних мікросоціальних угруповань вищих навчальних закладів [5].

Мета дослідження

Визначення показників колективоутворення та оцінки психологічного мікроклімату в студентських академічних групах задля розробки заходів щодо оптимізації умов їх навчання.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на базі кафедри загальної гігієни Дніпропетровської медичної академії при застосуванні соціометричного методу, який передбачає індивідуальне (анонімне) заповнення соціометричної карти [4,7]. Діагностика психологічного мікроклімату у колективах передбачає встановлення таких показників, як: індивідуальний коефіцієнт сумісності студента, груповий коефіцієнт сумісності, кількість конфліктів у групі та їх характеристика, особистості істинних лідерів. Величина коефіцієнту міжособистісної сумісності коливається від 0 до 3 ум. од. (0% та 100% відповідно). Дані дослідження отримані протягом 2012-2016 років і проведені серед студентів III курсу зі спеціальності «медико-профілактична справа». Усього у дослідженнях брали участь 11 груп (163 респондента). Проаналізовані результати анкетування 99% студентів, що навчалися у групах спостереження протягом п'ятирічного періоду. Отримані результати опрацьовані за допомогою методів математичної статистики.

Результати та їх обговорення

Студентська академічна група є різновидом малої групи зі своїми етапами перетворення її на колектив, із параметрами розвитку та критеріями сформованості, внутрішнім психологічним мікрокліматом [8]. Дані аналізу соціометричних карт свідчать про те, що коефіцієнт міжособистісної сумісності складає, у середньому, 64% та оцінюється як вищий за середній. Величина цього показника в усіх дослідних групах коливається від 53% до 77%. При цьому в динаміці спостережень груповий коефіцієнт сумісності має тенденцію до спаду, а саме: ступінь дружності серед юнаків і дівчат зменшився за останні 4-5 років на 1,5%. Цікавим фактом є те, що в згуртова-

них групах істинні лідери мають високий рівень психологічної сумісності – до 90% порівняно з лідерами інших груп. Так, менш дружні студентські колективи з рівнем індексу сумісності 53-59% мають лідерів, яких підтримують значно менша кількість респондентів – 73-77% відповідно. В середньому за весь п'ятирічний період спостереження індекс істинного лідера (неформального) становить 83%. Особистості істинних та формальних лідерів співпали лише в двох групах, що складає 18,2% від загальної кількості груп спостереження. При цьому формальні лідери (старости академічних груп) стали значно втрачати комунікативні здібності, тому що їх авторитет в динаміці часу за середніми величинами знизився з 93% до 73%. У 18,2% колективів, що приймали участь у дослідженнях, старости мали індивідуальний коефіцієнт сумісності – 1,25-1,3 ум. од., який свідчить про критичний рівень підтримки – менше половини одногрупників (42-43%).

З 11 об'єктів освітньої соціалізації не знайшлося жодного, де б не спостерігалось виникнення конфліктів, їх загальна кількість – 56 випадків. У напружених відносинах з однолітками знаходяться 35,5% респондентів, а 7,5% з них одночасно мають взаємні протиріччя з 2-3 студентами.

З одного боку, конфлікти стають невід'ємною частиною студентського життя, в якому процес соціалізації сучасного студента супроводжується його психофізіологічним розвитком і проходить на тлі трансформації суспільства, що створює нові проблеми й ускладнює цей процес. Тому уникнути конфліктів неможливо, але є спосіб уникнути їхнього руйнівного впливу на взаємодію людей – навчитися вибирати ефективні стратегії врегулювання конфліктних ситуацій, що дозволяють не тільки конструктивно вирішувати виникаючі проблеми, але й зберігати міжособистісні відносини на високому рівні. З другого боку – слід пам'ятати, що конфліктна ситуація не обов'язково переростає в конфлікт. Тому для попередження протиріч важливо міжособистісне спілкування студентів, здобування навиків соціальної взаємодії, збільшення набору соціальних ролей, розширення уявлень про власну особистість, що сприяє аналізу ситуації, пошуку виходу з неї, з урахуванням потреби опонентів, та поверненню до конструктивної співпраці.

Спостерігається особливе ставлення у колективі до деяких юнаків та дівчат (1-2 випадки на групу), з найнижчим індивідуальним коефіцієнтом сумісності – менше 1,5 ум. од., що характеризує їх як аутсайдерів, питома вага таких студентів – 12% з 163 опитаних. Доцільно підкреслити те, що кількість конфліктів і ступінь підтримки одногрупників не завжди були взаємопов'язаними – ці поняття мають більш широкий зміст. Однак, на фоні зменшення загальної кількості конфліктів в сучасних студентських колективах, спостерігається тенденція присутності

великої кількості конфліктів між респондентами в групах з низьким рівнем коефіцієнту міжособистісної сумісності.

Отримані за допомогою досліджень науково обґрунтовані показники групового життя студентів, що обумовлюють розвиток емоційного інтелекту навчальної спільноти, стали підґрунтям для розробки системи заходів щодо створення сприятливого психологічного мікроклімату, які мали наступні напрямки:

- формування психологічної культури формального лідера групи;
- постановка перед колективом цікавої, корисної мети, досягнення якої потребує творчої праці, а процес формує емпатії для її членів;
- оволодіння навичками ділового спілкування;
- висока вимогливість і довіра членів організації друг до друга;
- доброзичлива та ділова критика;
- поведінка зі стратегією запобігання конфліктів;
- вільне вираження власної думки членами організації під час обговорення всіх питань групового життя;
- залучення всіх одногрупників до обговорення та аналізу найсуттєвіших питань життя колективу;
- узгодження інтересів і потреб усіх членів колективу;
- високий ступінь взаємодопомоги в повсякденному житті та у стресових ситуаціях.
- достатня інформованість студентів про всі аспекти їх внутрішнього життя.

Крім того, задля максимальної продуктивності впровадження профілактичних заходів в «архітектуру самоорганізації» академічної групи, були взяті до уваги особливості психологічних умов в окремих колективах: перспективність і рівень самооцінки кожного члена колективу, самосвідомість індивіда, унікальність і однорідність складу колективу, наявність навиків самоврядування у студентів тощо.

Заходи щодо пристосування юнаків та дівчат до соціального середовища впроваджувались шляхом:

- проведення практичних та лекційних занять з пізнавальною та навчальною метою з питань: впливу психогенних факторів на психічне здоров'я, заходів психопрофілактики, психологічні умови освітнянського розвитку, з вивченням відповідних методик та активної участі у їх апробації;
- оприлюднення в відповідних колективах позитивних результатів досліджень та обговорення у формі «Сократова діалогу»;
- проведення особистих співбесід зі студентами, в ході яких кожен з них отримав рекомендації щодо зниження рівня розбіжностей та підвищення рівня симпатії серед однолітків, вірного вибору поведінки у колективі, мінімізації конфліктних ситуацій та зменшення емоційної напруги

серед юнаків та дівчат у період навчання;

– проведення організаційно-виховної роботи з залученням студентів до масових навчально-культурних заходів, для формування «командного духу», який є джерелом натхнення, стимулом подолання труднощів, спонукає на дружні стосунки, дає почуття задоволення й розуміння того, що зусилля оправдані;

– робота деканату з «групою ризику», яка спрямована на вирішення у молоді проблем адаптації в студентському середовищі (психологічна та соціальна підтримка);

Враховуючи найважливіший етап соціалізації студента – процес навчання, який полягає у формуванні особистості в умовах соціокультурного простору шляхом засвоєння в ході виховання і навчання загальнокультурного і соціального досвіду, зростає практичне значення контролю психогігієнічного забезпечення освітньої діяльності для підвищення загальної і професійної стійкості, а також адаптаційних можливостей майбутнього лікаря.

Висновки

1. Психологічний мікроклімат в академічних групах вищого медичного навчального закладу за станом соціальних відносин серед студентів здебільш є сприятливим, свідченням чому є вище за середнє значення коефіцієнту міжособистісної сумісності – 64%. Крім того, значний середній індекс істинного лідера (83%) вказує на існування авторитетної молоді, яка здатна організовувати, об'єднувати, разом взаємодіяти та розвиватися, координувати і забезпечувати міжособистісні контакти з іншими членами соціуму, а також здійснювати вибір оптимальних та ефективних шляхів вирішення тих чи інших проблем.

2. У той же час нами виявлено низку проблем міжособистісних відносин: більше третини юнаків та дівчат сучасних академічних груп залучені до конфліктів; в динаміці 5-річного періоду спостерігається зниження індексу сумісності старост на 20%, а в деяких групах зафіксовано критичний рівень цього показника для формального лідера (42-43%); досить чисельною серед студентської молоді є «група ризику», до якої увійшли студенти, що конфліктують з декількома одногрупниками (7,5%) та не мають достатньої їх підтримки (аутсайтери, 12%). Така ситуація викликає обмеження або припинення комунікації та міжособистісної взаємодії, незадоволення результатами спільної праці, а відтак призводить до гальмування рішення низки колективних проблем, негативно впливає на умови та ефективність навчального процесу.

3. Використання обґрунтованого психологічного «портрету» студента в мікросередовищі породженого системою неформальних відносин, спонтанно сформованого, на рівні напівусвідомлених психологічних переваг та недоліків має практичне значення та дозволяє прогнозувати його особистий потенціал у майбутній навчаль-

ній, громадській та науковій діяльності. Використання даної методики в системі психогігієнічного моніторингу дає можливість спостереження за динамікою розвитку особистості та психологічного мікроклімату в колективі, а також здійснення заходів з формування ключових професійно-значущих характеристик та властивостей особистості майбутнього лікаря, засобів комунікацій серед молоді, пошуку поліпшення зв'язків із членами колективу, моделювання стилів управлінської поведінки формальних лідерів і може застосовуватися в навчально-виховній роботі закладів освіти різних рівнів акредитації, зокрема медичних.

Література

1. Алмазов Б.Н. Психологические основы педагогической реабилитации: учеб. пособие / Б.Н. Алмазов. – М. : Гуманитар. изд. центр ВЛАДОС, 2008. – 285 с. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.knigafund.ru/>
2. Ананьев В.А. Основы психологии здоровья. Книга 1. Концептуальные основы психологии здоровья / В.А. Ананьев. – СПб. : Речь, 2006. – 384 с.
3. Ананьев В.А. Практикум по психологии здоровья. Методическое пособие по первичной специфической и неспецифической профилактике / В.А. Ананьев. – СПб. : Речь, 2007. – 320с.
4. Белецкая Э.Н. О роли методики определения уровня психологического климата коллектива в воспитательной работе преподавателей медицинских вузов / Э.Н. Белецкая, Т.Д. Землякова // III міжнародна науково-практична конференція «Наука і освіта». – Дніпропетровськ, 2006. – Т. 5. – С. 52-54.
5. Болтівець С.І. Теоретико-методичні засади педагогічної психогієни: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора психолог. наук : спец. 19.00.07 «Педагогічна та вікова психологія». / С.І. Болтівець – К., 2005. – 41 с.
6. Пахальян В.В. Психопрофілактика в освіті / В.В. Пахальян // Вопросы психологии. – 2002. – № 1. – С. 38-44.
7. Полякова О.Б. Психогигиена и профилактика профессиональных деформаций личности: учебное пособие / О.Б. Полякова. – М. : НОУ ВПО Московский психолого-социальный институт, 2008. – 304 с.
8. Сергета І.В. Сучасна психогієна: проблеми та перспективи розвитку / І.В. Сергета, О.П. Мостова, Р.В. Теклюк [та ін.] // Актуальні питання гієни та екологічної безпеки України (сьомі Марзєвські читання). – К., 2011. – С. 177–178.
9. Стрельников В. Ю. Сучасні технології навчання у вищій школі : модульний посібник для слухачів авторських курсів підвищення кваліфікації викладачів МІПК ПУЕТ / В. Ю. Стрельников, І. Г. Брітченко. – Полтава : ПУЕТ, 2013. – 309 с.
10. Утлик В.Э. Психологический климат студенческой группы / В.Э. Утлик // Инновации в образовании. – 2010. – № 8. – С. 32-42.

Реферат

ПСИХОГИГИЕНИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ОПТИМИЗАЦИИ УСЛОВИЙ ОБУЧЕНИЯ

Головкова Т.А., Онул Н.М.

Ключевые слова: психологический микроклимат, студенты, академическая группа, социометрический метод, коэффициент межличностной совместимости.

В статье рассмотрена актуальная проблема взаимодействия и взаимопонимания в студенческой среде высшей медицинской школы. Исследование межличностных отношений среди студентов-медиков Днепропетровской медицинской академии проведены с целью разработки средств психопрофилактики факторов, которые негативно влияют на условия обучения, а следовательно - на состояние здоровья молодежи. Результаты позволили установить степень коммуникативности в группах по уровню личностной совместимости, истинных лидеров, количество конфликтов в группах, их характеристику и т.д. Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки мероприятий, направленных на создание превентивного образовательного пространства, как предпосылку повышения эффективного профессионального обучения. Важной составляющей полученных результатов является определение психологического «портрета» студента в микросреде, что дает возможность прогнозировать его личностный потенциал для дальнейшего учета при профессиональном отборе в будущей учебной, общественной и научной деятельности.

Summary

PSYCHOHYGIENIC MEASURES TO IMPROVE STUDENTS' ENVIRONMENT

Golovkova T.A., Onul N.M.

Key words: psychological microclimate, students, academic group, sociometric method, interpersonal compatibility coefficient.

The article describes the urgent issue of interaction and mutual understanding between the students of higher medical school. A study of interpersonal relationships among medical students of Dnepropetrovsk Medical Academy was conducted to develop psychological measures for prevention of factors negatively affecting on the education environment and, therefore, on the general health of young people. The results allowed us to establish the degree of group communicability according to the level of personal compatibility, the true leader, the number of conflicts in groups, their characteristics etc. Obtained data indicate the necessity to develop measures for the creation of a preventive educational environment as a precondition for increasing the effective professional training. An important part of the results obtained is the definition of psychological "portrait" of a student in the microenvironment that enables to predict his or her personal potential for further consideration in the selection of professional training, social and scientific activities in the future.

УДК 614.253:608.1:341

Лур'є К.І.

СУЧАСНІ БІОЕТИЧНІ АСПЕКТИ І МІЖНАРОДНЕ ПРАВО

Запорізький державний медичний університет

У статті відображені тенденції прогресу новітніх напрямів сучасної медицини, таких як генетика та генна інженерія, реаніматологія та трансплантологія, що обумовлює появу нових біоетичних проблем. Однак, не всі проблеми можливо пояснити та вирішити в межах лікарської етики та деонтології. Звертається увага на недостатню, а іноді відсутню юридичну регламентацію в питаннях межі та імперативності міжнародно-правових стандартів і державно-національних актів, які стосуються біоетичних аспектів. Наступним етапом дослідження є моніторинг процесу формування і становлення національних юридичних стандартів в сфері біоетики та їх збалансованості з положеннями міжнародного права.

Ключові слова: біоетика, міжнародне право, конвенція, Європейський суд з прав людини.

Біоетика – це складний феномен, який виник як відповідь на загрози моральному та фізичному благополуччю людини. Саме в XIX сторіччі, коли відбувся бурхливий розвиток медичних технічних засобів, почався розвиток біоетики та правових процедур її регламентації. Світова спільнота була вимушена зіткнутися з двома важливими обставинами: пріоритет прав людини та зосередження уваги на захисті цих прав і прогресу багатьох напрямів медицини (генетика, реаніматологія, трансплантологія та ін.).

Глобалізація кидає виклик людству на персональному рівні, де істотним бар'єром завжди була біологічна суверенність кожної людини, її унікальність [4]. Поява нових медичних технологій виявила досить велику кількість морально-етичних проблем, які не можна було вирішити лише в рамках лікарської етики і деонтології. У зв'язку з ситуацією, що склалась, відбулось закріплення біоетики як міждисциплінарної науки, як галузі знань, що дозволяє пояснити морально-етичні та правові аспекти медицини.

Біоетичні питання все частіше досліджуються у працях авторів, які працюють у різних галузях наукових знань, серед них – Е. Згречча, Рамон Л. Лукас, Ж. Судо, Б. Юдін, А. Іванюшкін, Ю. Лопухін, Р. Рудий, М. Чашин, І. Бойко та ін. Безпосередньо міжнародно-правові проблеми біоетики розглядають П. Вітте, М. Медведєва, С. Стеценко, А. Абашидзе, Г. Терешкевич, Є. Тарасьянц, Н. Седова, А. Овсюк, П. Тищенко та ін.

Ван Ранслер Поттер, якого вважають «батьком біоетики», пропонував розуміти біоетику як науку виживання, що повинна бути не просто наукою, а новою мудрістю, яка об'єднала б найважливіші і вкрай необхідні елементи – біологічні знання і загальні людські цінності [3].

Більшість вчених визначають біоетику як науку, що вивчає, досліджує та аналізує людські дії з точки зору моральності в біологічно-медичній галузі та сфері охорони здоров'я стосовно їх відповідності моральним нормам та цінностям.

Актуальність наукового дослідження в рамках даної статті полягає у тому, що даний аналіз був проведений з урахуванням останніх міжнародно-правових актів та результатів діяльності міжнародних організацій у зазначеній сфері та має на меті аналіз процесу формування та становлення

міжнародно-правових стандартів в сфері біоетики.

Проблеми біоетики мають міждисциплінарний та міжгалузевий характер, до них причетні медики, екологи, біологи, філософи та правознавці, представники релігійних конфесій. Спільний науковий поступ біології і медицини є вже усталеним традиційним поєднанням, зазначає О. Кашинцева, та формують крізь призму права нову галузь знань – біоюриспруденцію [1].

Якщо узагальнити наукові, суспільні, релігійні погляди, національні особливості, традиції, то беззастережно можна сказати, що вони розробляють сукупність моральних принципів, норм і правил, яких необхідно дотримуватись у професійній діяльності. Найважливіші з них закріплені у відповідних законодавчих актах та знаходять своє відображення у міжнародних документах і конвенціях, деклараціях, хартіях. Ці принципи, норми та правила є дуже динамічними, тому з часом змінюються відповідно до змін соціально-економічних умов суспільства, державної політики та громадської думки.

Правова регламентація біомедичних аспектів закріплює широкий спектр прав, серед яких з особливою увагою регламентовані: право на повагу анатомії людської особистості, право на отримання інформації про діагноз і прогноз власного стану, право брати участь у прийнятті рішень про вибір методів лікування, аж до відмови від лікування взагалі та ін. Ця група прав виникла у зв'язку як із розвитком і поглибленням, «проникненням» в біологічну сутність прав людини, так і власне з розвитком медицини, біології та технологічним прогресом і, як результат, виникненням нових аспектів прав людини.

Вченими було проаналізовано та розроблено багато моделей взаємодії біоетики та права, але й досі міжнародно-правові стандарти прав людини в сфері біоетики перебувають на стадії формування, адже питання меж та імперативності відповідного правового втручання (у національне законодавство держав) залишається невирішеним. Узагальнений аналіз міжнародно-правових аспектів норм етики та права в питаннях біомедичних досліджень показав, що науковці дотримуються переважно трьох моделей

взаємодії біоетики та права. Перша модель – соціологічна, яка полягає в тому, що роль права майже нівелюється, оскільки прихильники даної концепції вважають, що воно не в змозі розв'язати етичні дилеми. Друга – формалістична, яка наголошує на тому, що право відіграє провідну роль в регулюванні будь-яких біоетичних питань, визначаючи жорсткі санкції за порушення встановлених приписів. І третя модель – ліберальна; вона говорить про те, що право закріплює лише деякі загальні біоетичні принципи [2].

Але варто зазначити, що дослідження правових категорій з точки зору теорії в будь-якому випадку пов'язані з відповідною юридичною практикою, за допомогою якої відбувається невинний процес нагромадження необхідного емпіричного багажу та його постійне вдосконалення на основі позитивного досвіду різних держав, а також вивчення міжнародного правопорядку та міжнародних біоетичних правових стандартів.

Серед усіх міжнародно-правових актів, які закріплюють права і свободи людини та громадянина, і, відповідно, право на охорону здоров'я, найперше варто виділити акти Всесвітньої організації охорони здоров'я. Первинними правовими джерелами формування нормативних актів, спрямованих на регламентацію найактуальніших питань сучасної біоетики, стали напрацювання Всесвітньої медичної асоціації, сформованої у 1947 році, як громадської організації лікарів із 64 країн. Ця структура розробила й запровадила чисельні рекомендаційні документи у сфері біології та біомедицини, які тепер об'єднують у поняття «біоетика». Серед них: Міжнародний кодекс медичної етики (1983 року) [5], Декларація незалежності та професійної свободи лікаря (1986) [6], Декларація щодо етаназії (1987) [7], Гельсінська декларація (1964) [8], Декларація щодо трансплантації людських органів (1987) [9], Дванадцять принципів надання медичної допомоги в будь-якій системі охорони здоров'я (1983) [10] тощо. Незважаючи на те, що ці документи мають рекомендаційний характер, вони відіграють провідну роль у формуванні загальних тенденцій біоетики та закладенні фундаментальної основи для подальшого розвитку її правового регулювання.

Досить велику кількість міжнародно-правових актів біоетичного спрямування також було прийнято Генеральною Асамблеєю ООН (наприклад, Декларацію ООН про клонування людини 2005 року [11]), Радою Європи, Європейським Союзом та багатьма іншими міжнародними організаціями.

У контексті правового регулювання біомедичних прав особливе значення мають документи, прийняті в рамках Ради Європи. Серед цих документів можна виділити як юридично обов'язкові, так і ті, котрі не мають приписів щодо обов'язкового виконання. До основоположних належать: Конвенція про захист прав людини та

основоположних свобод 1950 р. [12]; Конвенція Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини 1997 р. [13]; Додатковий протокол про заборону клонування людей 1998 р. [14]; Додатковий протокол, що стосується трансплантації органів та тканин людини 2002 р. [15]. Звичайно ж, одним з найбільш авторитетних документів у правовій регламентації питань біоетики є Конвенція про захист прав людини та основоположних свобод 1950 р. та Конвенція про права людини та біомедицину 1997 р. Важливим положенням є ст. 29 Конвенції 1997 р., згідно з якою Європейський суд з прав людини (ЄСПЛ) може робити висновки з правових питань, що пов'язані з тлумаченням її положень, які носять рекомендаційний характер. ЄСПЛ може, не посилаючись безпосередньо на якусь конкретну справу, що знаходиться в судочинстві, надавати консультативні висновки з правових питань, які стосуються тлумачення Конвенції 1997 р., на прохання уряду однієї із сторін Конвенції 1997 р., проінформовавши про це відповідно інші сторони або Керівного комітету з біоетики. Важливим є той факт, що ще в період розробки Конвенції 1997 р. ЄСПЛ розглядав значну кількість скарг, і було б нерозумним наділяти його повноваженнями по розгляду додаткової категорії справ. Однак, недовіркою Конвенції 1997 р. деякі автори вважають відсутність можливості звернення до ЄСПЛ щодо захисту порушених прав. Так само, заявник в ЄСПЛ не може обґрунтовувати свої вимоги виключно за нормами Конвенції 1997 р. у відповідності до ст. 35 ЄКПЛ.

Проте, у деяких справах, ЄСПЛ посилається на положення Конвенції про права людини та біомедицину 1997 р. Так, у справі «Гласс проти Сполученого Королівства» (Glass v. The United Kingdom) [16] розглядалось порушення права на повагу до приватного життя, і, зокрема, права на особисту недоторканість, а саме – згоди на медичне втручання. ЄСПЛ було визнано, що рішення про здійснення лікування всупереч запереченням пацієнта (або його законного представника) свідчить про наявність втручання в право на повагу до його приватного життя та його право на фізичну недоторканність. Також ЄСПЛ в рішенні по даній справі підтвердив, що така згода має бути добровільною, чітко вираженою та проінформованою, тобто ЄСПЛ застосував положення Конвенції про права людини та біомедицину 1997 р. до конкретної справи. ЄСПЛ постановив, що не вважає законодавство, яке застосовувалось Сполученим Королівством, в тій чи іншій мірі несумісним з принципами, встановленими в Конвенції про права людини та біомедицину 1997 р. Таким чином, ЄСПЛ може оцінити відповідність внутрішньодержавного законодавства з принципами Конвенції про права людини та біомедицину 1997 р.

У рішеннях «Кіпр проти Туреччини» (Cyprus v. Turkey) [17], «Во проти Франції» (Vo v. France)

[18], «Еванс проти Сполученого Королівства» (Evans v. The United Kingdom) [19] ЄСПЛ також посилався на положення Конвенції 1997 р.

Якщо аналізувати захист біомедичних прав Європейською конвенцією про захист прав людини та основних свобод 1950 р., необхідно зазначити, що він взагалі безпосередньо не передбачений, але звернення можливе за низкою статей Конвенції 1950 р., і така практика існує, наприклад, при порушенні статей 2, 3, 5, 6, 8. Зокрема, у разі порушення біомедичних прав людини можна посилатися на ст. 2 (Право на життя), ст. 3 (Заборона тортур), ст. 5 (Право на свободу та особисту недоторканість), ст. 6 (Право на справедливий судовий розгляд), ст. 8 (Право на повагу до приватного та сімейного життя) Конвенції 1950 р., що підтверджується відповідною судовою практикою.

Однак, незважаючи на вже здобуті досягнення в сфері міжнародно-правової регламентації питань біоетики, з метою здійснення вищої суспільної мети біоетичної сфери, збереження людського генофонду та психо- й біологічної цілісності людини, має бути створено імперативну універсальну міжнародну правову систему, яка передбачала б найоптимальніші правові механізми забезпечення та реалізації біоетичних правових стандартів. Саме такі міжнародні біоетичні стандарти мають бути інкорпоровані до національних правових систем, виконуватися національними інститутами правопорядку та правової законності, національними та міждержавними службами з питань біо- та психобезпеки, а також постійно контролюватися міжнародними та національними моніторинговими біоетичними службами.

Здійснення комплексного дослідження міжнародних й національних біоетичних правових систем дає можливість виявити їх взаємодію та невинне взаємопроникнення, відстежити формування єдиного міжнародно-правового, наднаціонального біоетичного поля. Саме в таких умовах, на основі гармонізації й уніфікації національних біоетичних правових норм та інститутів, застосування єдиних для всіх держав правових стандартів, норм та принципів міжнародного біоетичного права, можна оптимально розв'язувати наявні біоетичні проблеми, усувати правові колізії та суперечності, здійснювати подальше вдосконалення механізму реалізації біоетичних прав і свобод людини. Цей процес має відбуватися незалежно від типів правових систем певних держав чи відмінностей правових масивів.

Що стосується практики України, то участь у міжнародно-правовому регулюванні проблем в сфері біоетики передбачає необхідність ратифікації багатьох міжнародних документів, в тому числі і Конвенції про права людини і біомедицину 1997 р. В Україні вже відбулося декілька Національних конгресів з біоетики (останній - у вересні 2010 р.), де розглядалися питання

прискорення ратифікації багатьох документів з метою більш повної їх реалізації. Також була висунута теза, що більш ефективна імплементація біоетичних міжнародно-правових норм до вітчизняного законодавства буде сприяти також прийняттю окремого закону про біоетику, про що неодноразово зазначалося у правничій літературі.

Міжнародно-правове регулювання питань біоетики знаходиться в стадії становлення та формування, характеризується, з одного боку, єдністю намірів країн світу врегулювати дані питання на підставі концепції людської гідності та загальноновизнаних міжнародно-правових стандартів у галузі прав людини. З іншого боку, існування різних моделей біоетики, різних підходів до тлумачення змісту низки оціночних понять, що склалися внаслідок плюралізму культурних чинників, зумовлюють неоднозначність та певну невизначеність такого регулювання, зокрема стосовно кардинальних питань біоетики, таких, наприклад, як визначення початку та закінчення життя, правового статусу ембріона тощо.

Висновки

Таким чином, сьогоденний науковий прогрес, який сприяє появі новітніх біомедичних технологій, а також сучасні процеси глобалізації суспільства не тільки зумовлюють існуючі морально-етичні проблеми, але й потребують подальшого вдосконалення міжнародно-правових відносин в сфері біоетики. Залишається актуальним питання аналізу появи спеціальних міжнародних механізмів захисту біомедичних прав у найближчому майбутньому та їх подальша правова імплементація, в тому числі і в Україні.

Перспективою подальших досліджень в даному напрямку є моніторинг процесу формування і становлення національних юридичних стандартів в сфері біоетики та їх збалансованості з положеннями міжнародного права.

Література

1. Кашинцева О.Ю. Право біоетики та медичне право: новий напрямок наукових досліджень Київського університету права НАН України / О.Ю. Кашинцева // Часопис Київськ. ун-ту права. – 2009. – № 4. – С. 202-208.
2. Медведєва М.О. Норми етики та права в регулюванні біомедичних досліджень: міжнародно-правовий аспект / М.О. Медведєва // Сучасні проблеми біоетики / Редкол. Ю. І. Кундієв (відп. ред.) та ін. – К. : Академперіодика, 2009. – 278 с.
3. Поттер В.Р. Биоэтика: мост в будущее / Поттер В.Р.; под ред. С.В. Вековшиной, В.Л. Кулиниченко. – К, 2002. – 216 с.
4. Удовика Л. Г. Трансформація правової системи в умовах глобалізації: антропологічний вимір / Л.Г. Удовика. – Х. : Право, 2011. – 552 с.
5. Міжнародний кодекс медичної етики 1983 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_002.
6. Декларація незалежності та професійної свободи лікаря 1986. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/995_326.
7. Декларація про евтаназію 1987 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://z-l.com.ua/ua/new422/>.
8. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" 1964р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/990_005.
9. Декларація стосовно трансплантації людських органів 1987 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/995_330.

10. Дванадцять принципів організації охорони здоров'я для будь-якої національної системи охорони здоров'я 1963 р. [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/990_004.
11. Декларація ООН про клонування людини 2005 р. [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/995_d57.
12. Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод 1950 р. [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/995_004.
13. Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину 1997 р. [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994_334.
14. Додатковий протокол до Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини, що стосується заборони клонування людських істот 1998р. [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/994_526.
15. Додатковий протокол до Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини, що стосується трансплантації органів та тканин людини 2002 р. - [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/994_684.
16. Справа «Гласс проти Сполученого Королівства» (Glass v. The United Kingdom). [Електронний ресурс]. - Режим доступу : <http://hudoc.echr.coe.int/app/conversion/pdf/?library=ECHR&id=002-4464&filename=002-4464.pdf&TID=ihgdqbxnfi>
17. Справа «Кіпр проти Туреччини» (Cyprus v. Turkey). [Електронний ресурс]. - Режим доступу : <http://hudoc.echr.coe.int/app/conversion/pdf/?library=ECHR&id=003-4754196-5782800&filename=003-4754196-5782800.pdf>.
18. Справа «Во проти Франції» (Vo v. France). [Електронний ресурс]. - Режим доступу : <http://hudoc.echr.coe.int/websservices/content/pdf/003-1047783-1084371?TID=ihgdqbxnfi>.
19. Справа «Еванс проти Сполученого Королівства» (Evans v. The United Kingdom). [Електронний ресурс]. - Режим доступу : <http://www.unionedirittumani.it/wp-content/uploads/2014/11/evans-v-uk.pdf>.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ БИОЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И МЕЖДУНАРОДНОЕ ПРАВО

Лурье К.И.

Ключевые слова: биоэтика, международное право, конвенция, Европейский суд по правам человека.

В статье отражены тенденции прогресса новейших направлений современной медицины, таких как генетика и геномная инженерия, реаниматология и трансплантология, что обуславливает появление новых биоэтических проблем. Однако не все проблемы можно объяснить и решить в рамках врачебной этики и деонтологии. Обращается внимание на недостаточную, а иногда отсутствующую юридическую регламентацию в вопросах границ и императивности международно-правовых стандартов и национальных государственных законодательных актов, касающихся биоэтических аспектов. Следующим этапом исследования является мониторинг процесса формирования и становления национальных юридических стандартов в сфере биоэтики и их сбалансированность с положениями международного права.

Summary

MODERN BIOETHICAL ASPECTS AND INTERNATIONAL LAW

Lurie K.I.

Key words: bioethics, international law, convention, the European Court of Human Rights.

This article focuses on the latest trends in some new fields of modern medicine, including genetics and genetic engineering, critical care medicine and transplantation that lead to the emergence of new bioethical issues. However, not all problems can be explained and resolved within the framework of medical ethics and deontology. The attention is paid to the fact that sometimes there is an insufficiency or lack of legal regulations in matters of borders and the imperative implementation of international legal standards into the frames of national legislation related to bioethical issues. The next research stage is monitoring process of the development and establishment of national legal standards in the field of bioethics and its balance with the international law.

УДК 378.147+614.253.4

Мінько Л.Ю.

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ У ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті розкривається поняття «дистанційне навчання у підготовці лікарів-інтернів». Визначено роль дистанційної форми навчання на післядипломній освіті лікарів-інтернів у їх професійній діяльності, оскільки таке навчання відкрило нові можливості для отримання освіти і підвищення кваліфікації. Також з'ясовано ефективність інтернет-технологій у професійному становленні лікарів-інтернів на етапі післядипломної освіти.

Ключові слова: дистанційне навчання, дистанційне навчання у підготовці лікарів-інтернів, лікарі-інтерни, дистанційна освіта, інтернет-технології, післядипломна освіта.

Вступ

На сьогоднішній час в Україні створені такі соціально-економічні умови, які формують в майбутніх медиків зацікавленість у здобутті професії, прагнення до самовдосконалення, складаючи при цьому максимум зусиль для дося-

гнення високого рівня професіоналізму та володінням сучасними методами лікування. Тому основним в професійному становленні та розвитку лікарів-інтернів є збереження знань та навичок, що мають постійно вдосконалюватися.

Застосування традиційних методів навчання лікарів-інтернів спрямоване на придбання і по-

глиблення знань шляхом передачі інформації із подальшим використанням їх у конкретних професійних діях. Основним щодо вдосконалення процесу підвищення кваліфікації лікарів-інтернів на післядипломній освіті є впровадження сучасних інноваційних форм навчання, до яких слід віднести дистанційне навчання. Оскільки використання інноваційних методів навчання розвиває спостережливість, увагу, мислення, що значно підвищує навчальний процес, робить його ефективнішим.

Тому актуальність дистанційного навчання полягає в тому, що результати суспільного процесу сьогодні концентруються в інформаційній сфері, оскільки професійні знання старіють дуже швидко, необхідно їх постійно вдосконалювати.

Мета роботи

Розкрити роль дистанційного навчання та ефективність інтернет-технологій у професійному становленні лікарів інтернів на етапі післядипломної освіти.

Результати дослідження

Впровадження в систему освіти сучасних комп'ютерних технологій створюють умови для розвитку дистанційних форм навчання, що обумовлена специфікою використання комп'ютерних телекомунікацій, компакт-дисків тощо.

Різноманітні аспекти дистанційного навчання на післядипломній освіті лікарів-інтернів представлені в роботах Л. А. Васильченко, А. М. Дащук, Д. А. Задирака, Т. Ю. Кравченко, Н. Л. Мерікова, Н. О. Пустова, Я. В. Семкович, О. О. Фурік тощо.

Дистанційне навчання у підготовці лікарів-інтернів - це сучасна організація навчального процесу, яка реалізується у специфічній педагогічній системі, що базується на принципі самостійного навчання лікаря та інтерактивної взаємодії викладача і лікаря-інтерна [1]. Тому дистанційне навчання означає таку організацію навчального процесу у якій основна увага приділяється самостійному навчанню лікаря-інтерна.

Дистанційна форма навчання удосконалює післядипломну підготовку лікарів-інтернів. Головною метою викладання в післядипломній освіті є досягнення якісної практичної підготовки на підставі знань, умінь та навичок за традиційними й новітніми навчальними технологіями. Інновації у післядипломній освіті передбачають впровадження у технології навчання лікарів-інтернів на базах стажування дистанційного навчання. Дистанційне навчання передбачає декілька різних технологій, які можуть використовуватися в навчальному процесі: кейсову технологію, інтернет-технологію та телекомунікаційну технологію [2]. Вибір технології навчання залежить від потреб лікаря-інтерна, його можливостями, кількістю часу на навчання. В Івано-Франківському національному медичному університеті для на-

вчання використовують Інтернет та локальну університетську освітню мережу.

Результативність дистанційного навчання на післядипломному етапі освіти лікарів визначається: ефективністю взаємодії викладача і лікаря; активним зворотнім зв'язком; якістю попереднього проектування процесу дистанційної освіти і засобами управління ним; розробкою дидактичних матеріалів [3]. Технологія роботи полягає у взаємодії викладачів кафедри з лікарями-інтернами за допомогою сучасних телекомунікаційних Internet-технологій, а засобом здійснення подібної взаємодії є електронна пошта, телеконференції, діалоги в режимі реального часу тощо. Під час спілкування у прямому ефірі відбувається трансляція мультимедійної презентації, що є одним із варіантів підготовки лікаря-інтерна до заняття.

За допомогою Internet-технологій передбачається вивчення методичних розробок до занять та матеріалів для інтерактивного читання і тестування. Також для навчального процесу використовують відеосюжети клінічних випадків та ситуацій з медичної практики. Відеосюжети оглядово допомагають у проведенні диференційної діагностики захворювань у кожному конкретному випадку, встановленні діагнозу, визначенні необхідного обсягу обстежень, трактуванні результатів досліджень та визначенні тактики ведення хворого.

Запропонована система навчання також застосовується для контролю знань і для самостійної підготовки лікарів-інтернів. У дистанційному навчанні виправдав себе та заслужив визнання тестовий контроль. Тестування – основна форма вихідного, поточного та проміжного контролю. Тест, як правило, містить перелік питань з дисципліни, на кожне з яких пропонується декілька варіантів відповідей. Лікар повинен вибрати серед цих варіантів правильну відповідь. Перевірка тестів, практичних і лабораторних робіт здійснюється дистанційно в двох режимах: автоматизовано і безпосередньо викладачем. До впровадження механізму ідентифікації учасників процесу дистанційного навчання семестрові іспити повинні здійснюватися заочною формою [4]. Але найбільш прийнятною формою організації післядипломного навчання є технологія змішаного навчання, у якій забезпечується поєднання дистанційного та заочного навчання.

Кожний лікар-інтерн, який знаходиться на відстані від головної бази університету, завдяки комп'ютерним телекомунікаційним технологіям має можливість ознайомитися з методичними розробками лекцій, семінарських та практичних занять, одержати консультативну допомогу у викладачів кафедри, брати участь у телеконференціях. Лікарі виконують індивідуальні завдання, що заплановані у дистанційному курсі. Практичні заняття виконуються дистанційно. Результати надсилаються викладачеві електронною поштою [5].

Рівень розвитку у лікаря-інтерна оцінюється його здатністю самостійно набувати нові знання і використовувати їх у навчальній і практичній діяльності. У формуванні творчої активності одне із провідних місць займає самостійна робота. Лише цілеспрямована систематична самостійна робота кожного лікаря-інтерна дозволяє глибоко засвоїти знання, виробити і закріпити вміння, перетворити їх на відповідні навички розумової праці [6].

Дистанційне навчання є перспективною формою педагогічних технологій в галузі медичної освіти, оскільки вона є більш гнучкою та відповідає сучасним реаліям суспільства. Дистанційна освіта на післядипломному етапі надає лікарям-інтернам можливості самостійно отримувати необхідні знання, використовуючи при цьому сучасні інформаційні технології, оскільки дистанційне навчання вимагає від лікаря високого рівня професійної та пізнавальної мотивації, самоконтролю та самодисципліни. Також він повинен прагнути до постійного розвитку та самовдосконалення свого професійного росту, що проявлятиметься у знаннях, навиках та діях.

Висновки

Таким чином, дистанційна форма навчання відкриває для лікарів-інтернів доступ до нетрадиційних джерел інформації, підвищує ефективність самостійної роботи, дає абсолютно нові можливості для творчості, знаходження і закріплення різних професійних навичок, а викладачам дозволяє реалізувати принципово нові форми і методи навчання, адже викладач повинен володіти сучасними педагогічними та інформа-

ційними технологіями та бути готовим до роботи з лікарями-інтернами в новому навчальному пізнавальному середовищі.

Тому дистанційне навчання на післядипломній освіті передбачає оволодіння навиками роботи на персональному комп'ютері та навиками роботи з інтернет-технологіями, а так само вмінням користуватися інформаційними системами при проходженні навчання і в практичній діяльності, що може активізувати слабкі мотиви і впливати позитивно на динаміку самостійної роботи.

Література

1. Дудина М. Н. Новая образовательная парадигма: проблемы содержания образования / М. Н. Дудина // Образование и наука. - 2010. - № 2. - С. 3-16.
2. Дистанционные образовательные технологии: проектирование и реализация учебных курсов / [М. Б. Лебедева, С. В. Агапонов, М. А. Горюнова и др.] ; под общ. ред. М. Б. Лебедевой. - СПб. : БХВ-Петербург, 2010. - 336 с.
3. Трегубова Е. С. Самостоятельная работа в высшей медицинской школе и ее роль в формировании личности будущего специалиста / Е. С. Трегубова, Н. А. Петрова, О. Б. Даутова // Материалы Всероссийской научно- методической конференции «Психолого-педагогические аспекты совершенствования качества медицинского и фармацевтического образования» посвященной 90-летию САМГМУ. - 2009. - С. 160-161.
4. Черних В.П. Освітні інновації в Національному фармацевтичному університеті: навч.-метод. Посібник / В.П. Черних, Л.Г. Кайдалова, В.М. Толочко, Т.Ю. Вахрушева. - Х. : Вид-во НФаУ, 2005. - 248 с.
5. Ещенко А.В. Використання дистанційного навчання в системі післядипломної освіти: сучасне і майбутнє / А.В. Ещенко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. - 2013. - № 2 (10). - С. 5-10.
6. Мандриков В. Б. Особенности развития информатизации медицинского вуза на этапе создания системы качества образования / В. Б. Мандриков, А. Н. Голубев // Материалы Всероссийской научно- методической конференции «Психолого-педагогические 463 аспекты совершенствования качества медицинского и фармацевтического образования» посвященной 90-летию САМГМУ. - 2009. - С. 118-120.

Реферат

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ОБРАЗОВАНИИ ВРАЧЕЙ-ИНТЕРНОВ

Минько Л.Ю.

Ключевые слова: дистанционное обучение, дистанционное обучение в подготовке врачей-интернов, врачи-интерны, дистанционное образование, интернет технологии, последипломное образование.

В статье раскрывается понятие «дистанционное обучение в подготовке врачей-интернов». Определена роль дистанционной формы обучения на последипломном образовании врачей-интернов в их профессиональной деятельности, поскольку такое обучение открыло новые возможности для получения образования и повышения квалификации. Также выяснено эффективность интернет-технологий в профессиональном становлении врачей-интернов на этапе последипломного образования.

Summary

DISTANCE LEARNING IN POST-GRADUATE EDUCATION OF MEDICAL INTERNS

Minjko L.Yu.

Key words: distance learning, professional training, medical interns, distance education, Internet technology, postgraduate education.

The article deals with the concept of distance learning in training of medical interns. We tried to evaluate the role of distance learning in postgraduate education of interns and in their professional activities, as this type of learning opened up new opportunities for education and training, which is becoming more and more technologically advanced. We found out the effectiveness of Internet technologies in the professional development of interns during postgraduate education, the ways to improve distance postgraduate training of interns. The main purpose of postgraduate medical training is to promote and provide the high quality development of practical skills based on theoretical knowledge received previously. Innovations in postgraduate education include the introduction of technology training of interns trained at the bases of distance learning. Distance learning involves several different technologies that can be used in the classroom: case-study technology, Internet technology and telecommunication technology. The effectiveness of distance learning in the system of postgraduate medical education is determined by the effective interaction between teacher and intern doctors; active feedback; proper design of distance sessions, resources management. These

technologies become more effective due to the collaboration with lecturers of the different departments and their active involvement into the communication through e-mail, newsgroup, Skype providing conversation in real time, etc. Power Point presentations have been employed extensively in the realm of education and provide scaffolding for medical interns to learn effectively. The distance training system is also used to self-control of interns. In distance education paid off and earned recognition test control. Testing is one of the main forms of control. Tests, practical and laboratory work tasks are performed remotely in two modes: automated and directly to the teachers. An ability to work independently plays a key role in the development of professionalism. Distance learning is a promising form of educational technology in medical training, because it is more flexible, it may be rescheduled when necessary. Distance education at the postgraduate stage allows interns to obtain the necessary knowledge independently, using modern information technologies. Distance learning requires doctors' professional and high level motivation, self-control and self-discipline. They must strive for continuous development and life learning to update their knowledge and skills. Distance learning opens interns an access to alternative sources of information, increases the effectiveness of self-study, gives new possibilities to display creativity, and teachers allows interns to implement innovative forms and methods of training. Training instructors should possess deep knowledge in pedagogical and information technologies and be prepared to work with medical interns in the new academic cognitive environment.

УДК616-036.86:614.253.2-055:378.147

Науменко Л.Ю., Борисова І.С., Березовський В.М.

ПИТАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЇ УЧАСНИКІВ АТО В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

В липні 2014 року Верховною Радою України розпочато ухвалення змін до законодавства щодо статусу та забезпечення соціальної підтримки військовослужбовцям, які захищали незалежність, суверенітет та територіальну цілісність України. По шляху соціального захисту цих категорій громадян Верховна Рада ухвалила закон про забезпечення протезами та іншими технічними засобами реабілітації (ТЗР) учасників АТО. Відповідно до Законів України учасники АТО забезпечуються ТЗР безоплатно та першочергово незалежно від встановлення їм інвалідності на підставі рішень військово-лікарських комісій чи висновків лікарсько-консультативних комісій (ЛКК) лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ), тобто лікарями загальної практики - сімейними лікарями. Таким чином, визначення заходів реабілітації полягає в першу чергу на лікарів загальної практики – сімейної медицини. Мета роботи: визначити обізнаність лікарів загальної практики сімейної медицини щодо питань технічних засобів реабілітації для учасників АТО та ознайомити лікарів ЛКК ЛПЗ з основними технічними та іншими засобами реабілітації, які можуть бути корисними учасникам АТО, які їх потребують. В 2013-2015 навчальному році на кафедрі медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО ДЗ «ДМА МОЗУ» пройшли навчання та опитування відповідно ТЗР 339 осіб, із них 227 представників первинної ланки охорони здоров'я. Результатами дослідження визначено, що 96% опитаних знали, що дані питання входять в їх компетенцію, але лише 36% були обізнані щодо інформації про існуючі друковані видання ТЗР. Про докладність інформації подібних видань знали близько 24%, при цьому мали такі видання для своєї роботи лише 4% опитаних. Висновки. Сьогодні держава відповідально бере на себе питання соціального, в тому числі медико-соціального, захисту учасників АТО та постраждалих при захисті Батьківщини. В складних сучасних умовах медичні працівники первинних пунктів медико-санітарної допомоги і спеціалізованих закладів охорони здоров'я повинні знати особливості надання медико-соціальної допомоги учасникам АТО. Вважаємо, що матеріал, викладений в даній публікації, стане корисним для фахівців медичного профілю, особливо лікарям загальної практики сімейної медицини.

Ключові слова: лікар загальної практики, реабілітація, учасник АТО.

В липні 2014 року Верховною Радою України розпочато ухвалення змін до законодавства щодо статусу та забезпечення соціальної підтримки військовослужбовцям (резервістам, військовозобов'язаним) та працівникам Збройних Сил, Національної гвардії, СБУ, Служби зовнішньої розвідки, Держприкордонслужби, особам рядового, начальницького складу, військовослужбовцям, працівникам МВС, Управління державної охорони, Держспецзв'язку, інших утворених відповідно до законів України військових формувань, які захищали незалежність, суверенітет та територіа-

льну цілісність України і безпосередньо брали участь в антитерористичній операції, забезпеченні її проведення (здійсненні заходів, пов'язаних із запобіганням, виявленням і припиненням терористичної діяльності) та перебували безпосередньо в районах проведення антитерористичної операції (АТО), а також працівникам підприємств, установ, організацій, які залучалися та безпосередньо брали участь в АТО в районах її проведення. По шляху соціального захисту цих категорій громадян Верховна Рада ухвалила закон про забезпечення протезами та

іншими засобами реабілітації учасників АТО. До закону "Про реабілітацію інвалідів в Україні", а саме статті 4 були внесені зміни, за які проголосували 277 народних депутатів [8]. Ці зміни стосуються забезпечення засобами медичного призначення, технічними та іншими засобами реабілітації учасників АТО, які постраждали в ході її проведення. «Закон про реабілітацію інвалідів в Україні» регулює також забезпечення певних категорій засобами іншими засобами реабілітації, а саме санаторно-курортним оздоровленням.

До переліку осіб, на яких поширюється дія цього закону станом на сьогодні, включені військовослужбовці (резервісти, військовозобов'язані) та працівники Збройних сил України, Національної гвардії, СБУ, Служби зовнішньої розвідки, Держприкордонслужби, особи рядового і керівного складу, військовослужбовці, співробітники МВС, управління Держохорони, Держслужби спецзв'язку, інших формувань, створених відповідно до законів України, які брали участь в АТО, захищаючи незалежність і територіальну цілісність України [5,6]. При цьому, відповідно до Законів України "Про основи соціальної захищеності інвалідів в Україні", "Про охорону дитинства", "Про статус ветеранів війни, гарантії їх соціального захисту", "Про статус ветеранів військової служби, ветеранів органів внутрішніх справ і деяких інших осіб та їх соціальний захист", "Про реабілітацію інвалідів в Україні", "Про загальну середню освіту" і "Про основні засади соціального захисту ветеранів праці та інших громадян похилого віку в Україні" учасники АТО забезпечуються ТЗР безоплатно та першочергово [3,4].

Механізм отримання означеним контингентом ТЗР визначений Порядком забезпечення технічними та іншими засобами реабілітації (ТЗР) інвалідів, дітей-інвалідів та інших окремих категорій населення, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 05.04.2012 № 321 із змінами із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 1085 від 28.11.2012, № 306 від 06.08.2014, № 374 від 11.08.2014, № 1057 від 16.12.2015, № 781 від 26.10.2016. Згідно з доповненнями внесеними Постановою КМ № 374 від 11.08.2014 учасники АТО забезпечуються ТЗР незалежно від встановлення їм інвалідності на підставі рішень військово-лікарських комісій чи висновків лікарсько-консультативних комісій (ЛКК) лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ), тобто лікарями загальної практики - сімейними лікарями [1,2]. При встановленні інвалідності або відсотків втрати працездатності учасникам АТО забезпечення їх ТЗР проводиться відповідно до індивідуальної програми реабілітації, яка заповнюється лікарями ЛПЗ - лікарями загальної практики та сімейними лікарями [9]. Таким чином, визначення заходів реабілітації при заповненні індивідуальної програми, в тому числі ТЗР, полягає в першу чергу на лікарів загальної практики - сімейної медицини.

Мета роботи

Визначити обізнаність лікарів загальної практики сімейної медицини щодо питань технічних засобів реабілітації для учасників АТО та ознайомити лікарів ЛКК ЛПЗ з основними технічними та іншими засобами реабілітації, які можуть бути корисними учасникам АТО, які їх потребують.

Результати дослідження та їх обговорення

На кафедрі медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» підвищують свою лікарську кваліфікацію лікарі-експерти обласних закладів (бюро) медико-соціальної експертизи та лікарі ЛПЗ, що приймають участь у проведенні засідань ЛКК. До останніх належать представники практично всіх лікарських спеціалізацій: терапевти, хірурги, ортопеди-травматологи, окулісти, отоларингологи та інші. У зв'язку з обраною сьогодні концепцією медицини (максимального наближення спеціалізованої допомоги до населення), більшість лікарів, що в першу чергу спілкуються з хворими, є лікарі загальної практики сімейної медицини. Саме такі спеціалісти, окрім фахівців МСЕКів, і становлять значну частину курсантів на циклі «Актуальні питання медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів».

Так, в 2013-2014 навчальному році на кафедрі медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО ДЗ «ДМА МОЗУ» пройшли навчання 324 особи, із них 110 представники первинної ланки охорони здоров'я; 2014-15 навчальний рік - всього навчалось 290 лікарів, представників ЛКК - 117; 2015-2016 навчальний рік - проходили тематичне удосконалення 315 осіб. Серед них 163 лікарі - це голови ЛКК або лікарі загальної практики сімейної медицини. Саме на них і полягає зобов'язаність у визначенні ТЗР для інвалідів та учасників АТО. Співробітниками кафедри було проведено анонімне опитування щодо докладних знань питання про технічні засоби реабілітації для інвалідів взагалі і для учасників АТО особливо. Опитування, на жаль, не показало позитивних результатів. Серед опитаних 96% знали, що дані питання входять в їх компетенцію, але лише 36% були обізнані щодо інформації про існуючі друковані видання ТЗР. Про докладність інформації подібних видань знали близько 24%, при цьому мали такі видання для своєї роботи лише 4% опитаних. На запитання, чи хотіли б вони більше знати і мати подібні видання для роботи з інвалідами та учасниками АТО, всі лікарі відповіли позитивно. За результатами опитування співробітники кафедри створили особливий блок інформації, який розкриває питання реабілітації учасників АТО та забезпечення їх існуючими ТЗР та започаткували низку публікацій, присвячених даній темі.

Відповідно до Закону України «Про реабілітацію інвалідів в Україні» (із змінами, внесеними згідно із Законами № 3235-IV від 20.12.2005;

ВВР, 2006, № 9, № 10-11, ст. 96, № 489-V від 19.12.2006; ВВР, 2007, № 7-8, ст. 66 № 932-V від 13.04.2007; ВВР, 2007, № 27, ст. 366), а також Рішення Конституційного Суду № 6-рп/2007 від 09.07.2007) (із змінами, внесеними згідно із Законом № 878-VI від 15.01.2009) технічними та іншими засобами реабілітації є: засоби для пересування; спеціальні засоби для самообслуговування; спеціальні засоби для догляду; спеціальні засоби для орієнтування, спілкування та обміну інформацією; спеціальні засоби для освіти (включаючи літературу для сліпих) і занять трудовою діяльністю; протезні вироби (включаючи протезно-ортопедичні вироби, ортопедичне взуття і спеціальний одяг); спеціальне фізкультурно-спортивне обладнання і спорядження, спортивний інвентар. Виробами медичного призначення є прилади, комплекси, системи обладнання, інструменти, пристрої, імплантати, приладдя, матеріали або інші вироби, призначені для діагностики, лікування та профілактики захворювань.

До основних видів ТЗР, що сьогодні частіше є затребуваними учасниками АТО у зв'язку із особливостями отримання поранень, травм, каліцтв, контузій та захворювань в військових умовах є протезно-ортопедичні вироби, в тому числі ортопедичне взуття (системи ортезів на хребет, системи ортезів на верхні та нижні кінцівки, системи протезів верхніх та нижніх кінцівок, ортопедичне взуття); спеціальні засоби для самообслуговування та догляду (наколінники, налокітники, рукавиці, подушки протипролежневі, крісла-стілці туалетні, сидіння на унітаз, сидіння для ванни та душу, підставки для ванни); засоби для пересування (крісла колісні кімнатні та дорожні,

крісла колісні з електричним приводом); допоміжні засоби для особистої рухомості, переміщення та підйому (палиці, милиці, ходунки); меблі та оснащення (столи, меблі для сидіння, ліжка, матраци протипролежневі, перила та поручні, брусся, опори, поручні) [9].

Перелік технічних та інших засобів реабілітації, порядок забезпечення ними інвалідів, дітей-інвалідів та учасників АТО та формування відповідного державного замовлення затверджуються Кабінетом Міністрів України. Відповідно до чинного законодавства ТЗР, в тому числі вироби медичного призначення та комплектуючі до них, повинні випускатися лише в умовах серійного виробництва та підлягають обов'язковій сертифікації в державній системі сертифікації відповідно до номенклатури, що затверджується в установленому законодавством порядку. При цьому строго забороняється реалізація подібної продукції без сертифіката і знака відповідності, що підтверджують її відповідність вимогам стандартів або інших нормативно-технічних документів.

Перелік технічних та інших засобів реабілітації, особливо у зв'язку з воєнними подіями на Сході України, постійно оновлюється. Перелік останніх ТЗР представлений в «Каталозі технічних засобів реабілітації: ПРОТЕЗНО-ОРТОПЕДИЧНІ ВИРОБИ», де надається перелік ТРЗ, медичні показання для них, визначена функція, яку замінює засіб, наведений детальний опис. В «Каталозі...» наведені також опис матеріалів з яких виготовлено протез чи ортез, навіть фото. Наприклад:

ПР.1.1.1 - Протез після видалення в променезап'ястковому суглобі косметичний з гільзою з армованих (шаруватих) пластиків та термопластичних матеріалів

ВИКОНУВАНА ФУНКЦІЯ

Косметичне заміщення верхньої кінцівки



Опис конструкції

Складається з приймальної гільзи передпліччя з шаруватих пластиків, кисті пасивної косметичної та елементів кріплення

Фото 1.

ПР.2.1.5 - Протез передпліччя з зовнішнім джерелом енергії з гільзою з шаруватих пластиків



Опис конструкції

Складається з приймальної гільзи передпліччя з шаруватих пластиків в та системи керування "Міотея" до якої входять кисть з електроприводом, електронний блок керування, акумулятори та зарядний пристрій

Фото 2.

Отже, як видно з представлених фото, лікар може визначитися та професійно рекомендувати хворому, інваліду чи учаснику АТО саме той технічний засіб, що бути не тільки корисним, а й найбільш зручним для реабілітанта.

З повним виданням «Каталогу...» можливо ознайомитися при проходженні циклу тематичного удосконалення на кафедрі медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО ДЗ «ДМА МОЗУ», в тому числі на практичних заняттях безпосередньо відвідати протезний завод м. Дніпра, де виробляється спеціалізоване взуття для інвалідів і учасників АТО за потребою. Можливо також ознайомитися з даним виданням в мережі INTERNET за посиланням <http://dsnzoda.gov.ua/node/189>.

Після визначення лікарем, яких саме ТРЗ потребує учасник АТО, його потрібно скерувати до органу соціального захисту населення міських та районних державних адміністрацій за зареєстрованим місцем проживання або за місцем фактичного проживання учасника АТО та повідомити, що йому для отримання ТЗР необхідно мати наступні документи: паспорт (копія та оригінал); ідентифікаційний код (копія та оригінал); рішення ВЛК чи висновок ЛКК про потребу в забезпеченні необхідним виробом; витяг з наказу командира військової частини (начальника територіального підрозділу) або довідка про обставини травми (поранення, контузії, каліцтва), видана командиром військової частини (начальником територіального підрозділу), з відомостями про участь в антитерористичній операції (для військовослужбовців (резервістів, військовозобов'язаних) та працівників Збройних Сил, Національної гвардії, СБУ, Служби зовнішньої розвідки, Держприкордонслужби, осіб рядового, начальницького складу, військовослужбовців та пра-

цівників МВС, Управління державної охорони, Держспецзв'язку, інших утворених відповідно до законів військових формувань, яким не встановлено інвалідність). Зазначений перелік документів подається безпосередньо учасником АТО, що потребує реабілітації або його законним представником.

Висновки

Сьогодні держава відповідально бере на себе питання соціального, в тому числі медико-соціального, захисту учасників АТО та постраждалих при захисті Батьківщини. В складних сучасних умовах медичні працівники первинних пунктів медико-санітарної допомоги і спеціалізованих закладів охорони здоров'я повинні знати особливості надання медико-соціальної допомоги учасникам АТО. Вважаємо, що матеріал, викладений в даній публікації, стане корисним для фахівців медичного профілю, особливо лікарям загальної практики сімейної медицини.

Перспективи подальших досліджень

За даними помічника міністра оборони України з питань зв'язків з громадськістю підполковника Олексія Чорнобая, станом на березень 2016 року статус учасника бойових дій отримали 126784 військовослужбовця та працівника збройних сил України. Багато з них мають поранення чи захворювання, пов'язані з перебуванням в АТО, і потребують різних видів реабілітації. Для медичних працівників це означає появу нових, не завжди вивчених на практиці питань, що пов'язані з бойовими травмами. У зв'язку з цим, набуває особливої актуальності потреба в спеціальних знаннях, які стосуються надання медичної допомоги в бойових умовах та лікування посттравматичних стресових розладів.

Література

1. 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.).
2. Национальный доклад о принятых мерах, направленных на осуществление Украиной обязательств в рамках Конвенции о правах инвалидов. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://grazit.ru/kabinet-ministrov-ukraini-ministerstvo-socialnoj-politiki-ukr.html>
3. Основи медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів / [Л.Ю. Науменко, В.В. Чемирисов та ін.]. – Дніпропетровськ, 2013. – Ч. I. – 327 с.
4. 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, 2015. – 162 с.
5. Положення про Державну службу України: постанова КМ України № 416 від 10.09.14. [Електронний ресурс] // Режим доступу : <http://dsrv.gov.ua/pro-derzhavnu-sluzhbu/osnovni-zavdannya-ta-normatyvno-pravovi-zasady.html>
6. Про затвердження Порядку надання статусу учасника бойових дій: постанова КМУ № 413 від 20.08.2014. [Електронний ресурс] // Режим доступу : <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/413-2014-%D0%BF>
7. Про затвердження Порядку та умов виплати одноразової грошової допомоги у разі звільнення військовослужбовцям, призваним на військову службу за призовом у зв'язку з мобілізацією: постанова КМУ № 460 від 17.09.2014. [Електронний ресурс] // Режим доступу : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/460-2014-%D0%BF>
8. Про реабілітацію інвалідів в Україні: закон України № 2961 від 06.10.2005 [Електронний ресурс] // Урядовий кур'єр («Орієнтир»). – 2005. – 2 листопада, № 213. – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2961-15>
9. Про затвердження Переліку технічних та інших засобів реабілітації, їх кваліфікаційних шифрів та відповідних їм хвороб за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я: наказ МОЗУ № 708/685 від 30.09.2014 р. [Електронний ресурс] // Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1291-14>
10. Реабілітація та зайнятість інвалідів (аналітичні матеріали) [Електронний ресурс] // Міністерство соціальної політики України. – Режим доступу до ресурсу: www.mlsp.gov.ua

Реферат

ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ УЧАСТНИКОВ АТО В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Науменко Л.Ю., Борисова И.С., Березовский В.М.

Ключевые слова: врач общей практики, реабилитация, участник АТО.

В июле 2014 года Верховной Радой Украины начато принятие изменений к законодательству относительно статуса и обеспечения социальной поддержки военнослужащим, которые защищали независимость, суверенитет и территориальную целостность Украины. По пути социальной защиты этих категорий граждан Верховная Рада приняла закон об обеспечении протезами и другими техническими средствами реабилитации (ТСР) участников АТО. Согласно Законам Украины, участники АТО обеспечиваются ТСР безвозмездно и в первую очередь независимо от установления им инвалидности на основании решений военно-врачебных комиссий или заключений врачебно-консультативных комиссий (ВКК) лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), то есть врачами общей практики – семейными врачами. Таким образом, определение мер реабилитации заключается в первую очередь на врачей общей практики – семейной медицины. Цель работы: определить осведомленность врачей общей практики семейной медицины о вопросах технических средств реабилитации для участников АТО и ознакомить врачей ВКК ЛПУ с основными техническими и другими средствами реабилитации, которые могут быть полезными участникам АТО, которые в них нуждаются. В 2013-2015 учебном году на кафедре медико-социальной экспертизы и реабилитации ФПО ГУ «ДМА МОЗУ» прошли обучение и опрос соответственно ТЗР 339 человека, из них 227 – представители первичного звена здравоохранения. Результатами исследования определено, что 96% опрошенных знали, что данные вопросы входят в их компетенцию, но только 36% были осведомлены относительно информации о существующих печатных изданиях ТСР. Подробную информацию о подобных изданиях знали около 24%, при этом имели такие издания для своей работы лишь 4% опрошенных. Выводы. Сегодня государство ответственно берет на себя вопросы социальной, в том числе медико-социальной, защиты участников АТО и пострадавших при защите Родины. В сложных современных условиях медицинские работники первичных пунктов медико-санитарной помощи и специализированных учреждений здравоохранения должны знать особенности оказания медико-социальной помощи участникам АТО. Считаем, что материал, изложенный в данной публикации, станет полезным для специалистов медицинского профиля, особенно врачам общей практики семейной медицины.

Summary

THE REHABILITATION OF THE ATO PARTICIPANTS IN THE PRACTICE OF THE GENERAL PRACTITIONER

Naumenko L., Borisova I., Berezovsky V.

Keywords: general practitioner, rehabilitation, member of ATO.

In July 2014 the Verkhovna Rada of Ukraine initiated the adoption of amendments to the law on status and social support of the servicemen who defended the independence, sovereignty and territorial integrity of Ukraine. To wards social protection for these categories of citizens, the Verkhovna Rada adopted the law on the provision of prostheses and other technical means of rehabilitation (TZR) of the participants of the ATO. According to laws of Ukraine the participants of the ATO are provided TZR gratis first and foremost, regardless of establishing disability on the basis of decisions of the military-medical commissions or conclusions of the medical consultative commissions (MCC) medical-preventive establishments (LPU), that is General practitioners – family physicians. Thus, the definition of rehabilitation is primarily to General practitioners, family medicine. Objective: to determine the awareness of General practitioners of family medicine, for technical means of rehabilitation for participants of the ATO and to familiarize doctors of the WCC health facilities with technical and other rehabilitation means, which may be useful for the ATO

participants who need them. In the 2013-2015 school year, the Department of medico-social examination and rehabilitation of FPO of SE "DMA of Ministry of health of Ukraine" were trained and the survey respectively TZR 339 people, of whom 227 representatives of primary health care. The results of the study determined that 96% of respondents knew that these questions fall within their competence, but only 36% were aware, concerning the information about available print edition TZR. About the thoroughness of the information such publications knew about 24% had such editions for their work, only 4% of respondents. Conclusions. Today, the state responsible takes on the social issues, including health and social protection of the ATO participants and injured in the defense of the homeland. In difficult modern conditions of medical workers and primary points health care and specialized health care institutions must know the peculiarities of medico-social assistance to participants of ATO. We believe that the material contained in this publication will be useful for the medical profession, especially General practitioners, family medicine.

УДК 616-036-086-084:379.85

Науменко Л.Ю., Борисова І.С., Березовський В.М., *Концур В.М., *Крутікова Н.Ю., Гузенко Б.В.

ОСОБЛИВОСТІ ЕТИЧНОГО СПІЛКУВАННЯ ТА ДЕОНТОЛОГІЧНОЇ ПОВЕДІНКИ З ЛЮДЬМИ З ІНВАЛІДНІСТЮ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ ЕКСПЕРТНОЇ КОМІСІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

*КЗ «Обласний клінічний центр МСЕ ДОР», м. Дніпро

При проведенні медико-соціальної експертизи можуть виникати конфліктні ситуації. Для виникнення конфліктної ситуації існують ряд об'єктивних причин і суб'єктивних причин. Такими психосоціальними факторами є психосоціальні особливості експертної процедури, психологічні аспекти інвалідності та специфіка особистісного реагування сторін, що взаємодіють між собою в процесі медико-соціальної експертизи. У зв'язку з цим, проведення процедури визнання громадянина інвалідом вимагає від лікарів МСЕК високого рівня професійної компетентності, знань морально-етичних і деонтологічних основ спілкування з хворими та особливостей психологічного стану людей з обмеженими можливостями при виконанні професійної діяльності в державному закладі медико-соціальної експертизи. Мета роботи. На основі аналізу звернень громадян за період з 2010 по 2015 рр. в КЗ «Обласний клінічний центр МСЕ ДОР» визначити частку скарг, що висвітлюють важливість питань етичного спілкування та деонтологічної поведінки лікарів при вирішенні медико-соціальних питань хворих та інвалідів з урахуванням особливостей їх психологічного стану та запропонувати шляхи їх вирішення. Аналіз письмових звернень громадян за період з 2010 по 2015 рр. в КЗ «Обласний клінічний центр МСЕ ДОР» дозволив виявити найбільш проблематичні сторони у професійній діяльності лікарів-експертів: 93,4% скарг громадян виникли у зв'язку з їх незгодою з рішенням МСЕК про встановлення групи інвалідності або не встановлення групи; в 16,6% громадяни скаржилися на «неуважне», «грубе» ставлення лікарів. Висновки. Особливості життя, свідомості, сприйняття, функціонування в умовах обмежених можливостей формують у інваліда дуже вразливий психіку, яка потребує особливої тактики під час спілкування з ними, тим більше в напружених умовах здійснення медико-соціальної експертизи. Високий рівень професійної компетентності лікарів-експертів, удосконалення знань морально-етичних і деонтологічних основ спілкування з хворими та особливостей психологічного стану людей з обмеженими можливостями будуть сприяти тому, що психологічним підсумком проведеної медико-соціальної експертизи, незалежно від змісту винесеного експертного рішення, стане для хворого відчуття емоційної зацікавленості та компетентності лікаря, моральної задоволеності.

Ключові слова: медико-соціальна експертиза, етика і деонтологія, люди з інвалідністю.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка клініко-експертних підходів до оцінки обмеження життєдіяльності хворих та інвалідів з ревматичними враженнями суглобів, внутрішніх органів та визначення реабілітаційного потенціалу на різних стадіях захворювань», № державної реєстрації 0105U007832, шифр ІН.05.06.

Вступ

*... Думай, що говориш, думай, навіщо говориш,
думай як зрозуміють тебе ...
Академік Б.С. Преображенський*

*Якщо ти не можеш вилікувати,
то хоча б полегши страждання хворого...*

Якщо не можеш полегшити, розділи їх

«Інваліди мають право на невід'ємну повагу до її людської гідності», - йдеться в Декларації про права інвалідів, прийнятої ХХХ сесією Гене-

ральної Асамблеї ООН 9 грудня 1975 року. За статистикою в Україні станом на 2016 рік 5,8% населення – інваліди [5,7]. У розвинених країнах Заходу цифра сягає 10-15%. Визнання громадянина інвалідом відповідно до законодавства держави проводиться лікарями медико-соціальних комісій, за направленням лікувально-профілактичного закладу (ЛПЗ) охорони здоров'я після проведення діагностичних, лікувальних і реабілітаційних заходів за наявності відомос-

тей, що підтверджують стійке порушення функцій організму, обумовлених захворюваннями, наслідками травм чи вродженими вадами, які спричиняють обмеження життєдіяльності. До складу комісії входить не менше трьох лікарів за спеціальностями, перелік яких затверджується МОЗ з урахуванням профілю комісії, а також спеціаліст з реабілітації, лікар-психолог або психолог [8,9]. На жаль, при проведенні медико-соціальної експертизи можуть виникати конфліктні ситуації. Для виникнення конфліктної ситуації існують ряд об'єктивних причин. В медико-соціальній експертизі такими психосоціальними факторами є психосоціальні особливості експертної процедури, психологічні аспекти інвалідності та специфіка особистісного реагування сторін, що взаємодіють між собою в процесі медико-соціальної експертизи [1,3,4]. Так, при вирішенні питання оцінки інвалідності виникає конфлікт державних і індивідуально-особистісних інтересів. Формується конфлікт суб'єктивних уявлень хворого щодо своїх можливостей та обмежень і тою мірою компенсації від держави, на яку він очікує [6]. З боку держави конфлікт обумовлений рамками соціально-економічних та соціально-політичних умов і ресурсів які держава готова надати в якості компенсації громадянину, і суб'єктивними очікуваннями хворого, які, на жаль, нерідко суперечать можливостям держави. Ще однією причиною виникнення конфліктних ситуацій є так званий, «людський» фактор. Тобто особистісний фактор, який виникає між людьми під час проведення медико-соціальної експертизи - поганий настрій, непорозуміння, тощо... Крім впливу «людського» фактору на формування конфліктної атмосфери часто впливають наявність спірних випадків, недостатня кількість документів або незгода громадянина з висновком МСЕК, не дивлячись на те, що висновок відповідає законодавству України. Лікарі МСЕК спілкуються з досить складним з психологічної точки зору контингентом громадян: довгохворіючі, люди з обмеженими можливостями після травм або з дитинства, з вадами зору, слуху, тощо... Отже, до лікарів-експертів висуваються досить значні деонтологічні вимоги, що впливають із особливостей їх професійної діяльності.

У зв'язку з цим, проведення процедури визнання громадянина інвалідом вимагає від лікарів МСЕК високого рівня професійної компетентності, знань морально-етичних і деонтологічних основ спілкування з хворими та особливостей психологічного стану людей з обмеженими можливостями при виконанні професійної діяльності в державному закладі медико-соціальної експертизи.

Мета роботи

На основі аналізу звернень громадян за період з 2010 по 2015 рр. в КЗ «Обласний клінічний центр МСЕ ДОР» (головний лікар, к.мед.н. В.М.

Концур. М. Дніпро) визначити частку скарг, що висвітлюють важливість питань етичного спілкування та деонтологічної поведінки лікарів при вирішенні медико-соціальних питань хворих та інвалідів з урахуванням особливостей їх психологічного стану та запропонувати шляхи їх вирішення.

Результати дослідження та їх обговорення

З огляду на те, що перше лікарсько-консультаційне бюро, яке стало моделлю типових експертних установ держави і яке було організовано з ініціативи медичної громадськості із залученням приватного фінансування в 1908 році в Катеринославі (сьогодні – м. Дніпро), співробітники кафедри МСЕ і реабілітації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», продовжують вивчати особливості питання етики і деонтології при вирішенні медико-соціальних питань хворих та інвалідів з урахуванням особливостей їх психологічного стану.

В КЗ «Обласний клінічний центр МСЕ ДОР» (головний лікар, к.мед.н. В.М. Концур) проведено ретроспективний аналіз звернень громадян за період з 2010 по 2015 рр. Аналіз письмових звернень дозволив виявити найбільш проблематичні сторони у професійній діяльності лікарів-експертів. Даний аналіз показав, що 93,4% скарг громадян виникли у зв'язку з їх незгодою з рішенням МСЕК про встановлення групи інвалідності або не встановлення групи. Але, на жаль, 16,6% із них в листах та в усних бесідах вказували на ставлення лікарів до громадян як «неуважне», «грубе» і, навіть, «образливе», що безпосередньо відноситься до професійної культури і етики спілкування і погано узгоджується з призначенням лікаря прагнути полегшити долю хворої людини.

На основі проведеного аналізу нами зроблені висновки про те, що в повсякденній практиці лікаря при вирішенні проблем медико-соціальних проблем інвалідів, в першу чергу - в момент процедури встановлення групи інвалідності громадянину зростає необхідність розробки заходів, спрямованих на усунення причин конфліктних ситуацій та їх профілактики. Ефективним рішенням даних проблем є розгляд таких проблем з позицій деонтологічного підходу до медико-соціальної експертизи.

При проведенні медико-соціальної експертизи необхідно дотримуватися наступних важливих принципів спілкування, які допоможуть досягти мети ефективної комунікації та не травмувати хворого, людину з інвалідністю та їх родичів.

1. Слід враховувати особливості психологічного стану хворого (інваліда) в залежності від захворювань. Пам'ятайте, що легко поранити тяжкохворого грубістю і неуважністю.

2. До кожного експертного хворого слід проявляти особистісний підхід: перед Вами - особистість. Слід пам'ятати, що рівень інтелекту, характер і життєвий досвід пацієнтів у всіх людей

різний. До того ж, кожний хворий може мати свою думку. Його бачення ситуації може відрізнятися від бачення лікаря. Потрібно зрозуміти хворого, висловити повагу до його точки зору, якщо потрібно - поправити делікатно, не принизивши почуття гідності.

3. Важливо пам'ятати, що такі захворювання, як рак, ВІЛ, гепатити, хворими можуть сприйматися як загроза його життю. Симптоми захворювання можуть змінити уявлення людини про його майбутнє та викликати особливі психічні реакції - від «заперечення» до агресії. Подібну реакцію потрібно сприймати як «захист». Для результативної розмови потрібно акцентувати хворих на позитив.

4. Недопустимо висловлювати недовіру або засудження хворого (інваліда), якщо ви не згодні з його думками про природу виникнення захворювань чи про пропущені можливості лікування. Потрібно розуміти, що він перебуває в складних умовах адаптації до хвороби, травми, або важкого інфекційного чи наркологічного захворювання.

Таким чином, як ми бачимо, етико-деонтологічний підхід до професійної діяльності лікаря-експерта складається із спеціальних медичних знань, а також, в значній мірі, залежить від його виховання, здатності до співчуття, ступеня культури, освіченості, делікатності, інтелігентності, стійкої професійної мотивації.

Висновки та перспективи досліджень

Проведення медико-соціальної експертизи супроводжується особливою атмосферою, яка накладає на лікаря МСЕК особливі вимоги що до його професійної підготовки в питаннях дотримання правил етики і деонтології.

Особливості життя, свідомості, сприйняття, функціонування в умовах обмежених можливостей формують у інваліда дуже вразливу психі-

ку, яка потребує особливої тактики під час спілкування з ними, тим більше в напружених умовах здійснення медико-соціальної експертизи. У зв'язку з цим, лікар-експерт повинен уміти вибрати і ефективно використовувати найбільш підходящий спосіб взаємодії для кожного хворого.

Високий рівень професійної компетентності лікарів-експертів, удосконалення знань морально-етичних і деонтологічних основ спілкування з хворими та особливостей психологічного стану людей з обмеженими можливостями будуть сприяти тому, що психологічним підсумком проведеної медико-соціальної експертизи, незалежно від змісту винесеного експертного рішення, стане для хворого відчуття емоційної зацікавленості та компетентності лікаря, моральної задоволеності.

Література

1. Аміров Н.Х. Від медичної етики до медичної біоетики / Н.Х. Аміров, В.Ю. Альбіцкий, Ф.Т. Нежметдинова // Проблеми соціальної гігієни, охорони здоров'я та історії медицини. - 1999. - № 2. - С. 40-42.
2. Грандо А.А. Врачебная этика и медицинская деонтология / А.А. Грандо. - Киев, 1982. - 165 с.
3. Лісичин Ю.П. Медична етика, деонтологія і біоетика / Ю.П. Лісичин // Проблеми соціальної гігієни й історія медицини. - 1998. - № 2. - С. 7-13.
4. Местергази Г.М. Врач и больной или по-новому о старом : учебное пособие. 2-е изд. / Г.М. Местергази. - М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. - 112 с.
5. Национальний доклад о принятых мерах, направленных на осуществление Украиной обязательств в рамках Конвенции о правах инвалидов. - К., 2014. - Режим доступа : <http://www.ohchr.org/Documents/HRBodies/CRPD/CRPD.C.UKR.1-RUS.doc>
6. Орлова Е.В. Культура профессионального общения врача: коммуникативно-компетентный подход / Е.В. Орлова. - М. : Форум, 2012. - 288 с.
7. 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, 2015. - 162 с.
8. Основи медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів / [Л.Ю. Науменко, В.В. Чемирисов та ін.]. - Дніпропетровськ, 2013. - Ч. I. - 327 с.
9. Питання медико-соціальної експертизи: Постанова Кабінету Міністрів України від 3 грудня 2009 р. № 1317. - Режим доступу <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1317-2009-%D0%BF>

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ЭТИЧЕСКОГО ОБЩЕНИЯ И ДЕОНТОЛОГИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ С ЛЮДЬМИ С ИНВАЛИДНОСТЬЮ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Науменко Л.Ю., Борисова И.С., Березовский В.М., Концур В.М., Крутикова Н.Ю., Гузенко Б.В.

Ключевые слова: медико-социальная экспертиза, этика и деонтология, люди с инвалидностью.

При проведении медико-социальной экспертизы могут возникать конфликтные ситуации. Для возникновения конфликтной ситуации существует ряд объективных и субъективных причин. Такими психосоциальными факторами являются психосоциальные особенности экспертной процедуры, психологические аспекты инвалидности и специфика личностного реагирования сторон, которые взаимодействуют между собой в процессе медико-социальной экспертизы. В связи с этим, проведение процедуры признания гражданина инвалидом требует от врачей МСЭК высокого уровня профессиональной компетентности, знаний морально-этических и деонтологических основ общения с больными и особенностей психологического состояния людей с ограниченными возможностями при выполнении профессиональной деятельности в государственном учреждении медико-социальной экспертизы. Цель работы. На основе анализа обращений граждан за период с 2010 по 2015 гг. в КУ «Областной клинический центр МСЭ ДОР» (глав. врач - к.мед.н. В.М. Концур., м. Днепр) определить долю жалоб, которые освещают важность вопросов этического общения и деонтологического поведения врачей при решении медико-социальных вопросов больных и инвалидов с учетом особенностей их психологического состояния, и предложить пути их решения. Анализ письменных обращений граждан за период с 2010 по 2015 гг. в КУ «Областной клинический центр МСЭ ДОР» позволил выявить наиболее проблематичные стороны в профессиональной деятельности врачей-экспертов: 93,4% жалоб граждан возникли в связи с их несогласием с решением МСЭК об установлении группы инвалидности или

установления группы; в 16,6% граждане жаловались на «невнимательное», «грубое» отношение врачей. Выводы. Особенности жизни, сознания, восприятия, функционирования в условиях ограниченных возможностей формируют у инвалида уязвимую психику, которая требует особой тактики во время общения с ними, тем более в напряженных условиях осуществления медико-социальной экспертизы. Высокий уровень профессиональной компетентности врачей-экспертов, совершенствование знаний морально-этических и деонтологических основ общения с больными и особенностей психологического состояния людей с ограниченными возможностями будут способствовать тому, что психологическим итогом проведенной медико-социальной экспертизы, независимо от содержания вынесенного экспертного решения, станет для больного ощущение эмоциональной заинтересованности и компетентности врача, моральной удовлетворенности.

Summary

PECULIARITIES OF ETHICAL COMMUNICATION AND DEONTOLOGICAL BEHAVIOUR WITH HANDICAPPED INDIVIDUALS IN PRACTICE OF SOCIOMEDICAL EXPERTS

Naumenko L., Borisova I., Berezovsky V., Concur V., Krutikova N., Guzenko B.

Key words: medico-social expertise, ethics and deontology, people with disabilities.

Carrying out sociomeical examination may be associated with conflict situations. There are a number of objective and subjective reasons to provoke conflicts. Such psychosocial factors include psychosocial characteristics of expert procedures, psychological aspects of handicapped persons and the personal peculiarities of parts that interact in the process of medico-social examination. Therefore, the procedure of assessment of person's disability requires high level of professional competence, deep knowledge in psychology, tact and sensitivity, moral, ethical and deontological approaches in communicating with patients. The experts should be able to evaluate characteristics of psychological status of people with disabilities when performing professional activities in a public institution of sociomedical examination. Objective: based on the analysis of citizens' application over the period for 2010 – 2015 to Municipal Institution "Regional Clinical Centre of Sociomedical Expertise" (Chief doctor – Kontsur V.M., Dnieper City) we determined the proportion of complaints that highlighted the importance of ethical communication and deontologic behaviour of doctors in solving medical and social issues of handicapped persons taking into account the peculiarities of their psychological condition and offering solutions to them. The analysis of written applications of the persons has allowed us to identify the most problematic issues in the professional activities of the medical experts: 93.4% of complaints arose from their disagreement with the decision of the Commission about their disability or the identification of disability category; 16.6% of the persons complained on "inconsiderate", "rude" attitude of doctors. Conclusions: peculiarities of life and limited bodily abilities may make handicapped persons more vulnerable that requires special tactics while interacting with them, especially in stressful conditions while carrying medical-social expertise.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК 616-003.218 – 008.817 – 056.7 - 091

Сакал А.А., Товажнянская В.Д., Титов Е.В., Долгая О.В.

СЛУЧАЙ МУКОВИСЦИДОЗА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА

КЗОЗ «Областная клиническая больница, центр неотложной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Харьков

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проблема муковисцидоза является актуальной и требует изучения. В статье приводим случай собственного аутопсийного наблюдения муковисцидоза, произошедшего в г. Харьков. Несмотря на относительно невысокой процент заболеваемости, муковисцидоз представляет серьёзную проблему. 70 % муковисцидоза выявляются в течение первых двух лет жизни ребёнка. С внедрением неонатального скрининга время выявления значительно сократилось. В целях ранней диагностики муковисцидоз входит в программу обследования новорождённых на наследственные и врождённые заболевания. Большинство детей с клинически выраженным процессом погибают на первом году жизни, а выжившие остаются инвалидами и в нашей стране часто не доживают до 30 лет.

Ключевые слова: муковисцидоз, фиброз поджелудочной железы, поликистоз легких, кистозный фиброз.

Данная работа является фрагментом НИР «Вплив материнсько-плодової інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)», № гос. регистрации 0115U000987.

Введение

Муковисцидоз — наследственное системное заболевание, которое обусловлено мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризуется поражением желез внешней секреции и выраженными нарушениями функций органов дыхания.

В основе заболевания лежит мутация в гене CFTR, который локализован в середине длинного плеча 7-ой хромосомы [2]. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу и регистрируется в большинстве стран Европы. Частота встречаемости в мире 1:2000 — 1:2500 среди новорождённых. Если оба родителя являются носителями мутировавшего гена, то риск рождения больного ребёнка составляет 25 %. Носители только одного дефектного гена не болеют. По данным исследований частота гетерозиготного носительства гена равна 2-5 % [1].

Обнаружено близко 2000 мутаций гена муковисцидоза. Мутация проявляется нарушением структуры и функции белка, который называется муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости. Происходит сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что обуславливает клиническую картину. Изменения в поджелудочной железе, органах дыхания, желудочно-кишечном тракте обнаруживаются уже во внутриутробном периоде и с возрастом больного нарастают. Выделение вязкого секрета экзокринными железами затрудняет отток и приводит к застою с расширением

выводных протоков желез, атрофией ткани и развитием фиброза [3]. Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы снижается. Кроме формирования склероза, имеет место нарушение функций фибробластов [5]. Фибробласты больных муковисцидозом продуцируют цилиарный фактор, который обладает антицилиарной активностью [4].

Патологические изменения в лёгких характеризуются признаками хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза. В просвете бронхов вязкое слизисто-гнойное содержимое. Часто обнаруживаются ателектазы и участки эмфиземы. У многих больных течение патологического процесса в лёгких осложняется наложением бактериальной инфекции и формированием деструкции [6].

В поджелудочной железе обнаруживается диффузный фиброз, утолщение междольковых соединительнотканых прослоек, кисты мелких и средних протоков. Также очаговая или диффузная жировая и белковая дистрофия клеток печени, стаз в междольковых желчных протоках, лимфогистиоцитарные инфильтраты в междольковых пространствах, фиброзная трансформация и развитие цирроза [7]. Нередко муковисцидоз сочетается с различными пороками развития желудочно-кишечного тракта [8].

Различают следующие клинические формы муковисцидоза:

- преимущественно лёгочная форма (респираторная, бронхолёгочная);
- преимущественно кишечная форма;
- смешанная форма с одновременным пора-

жением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания;

– атипичные и стертые формы (отечно-анемическая, цирротическая и пр.) [7].

70 % муковисцидоза выявляются в течение первых двух лет жизни ребёнка. С внедрением неонатального скрининга время выявления значительно сократилось [9].

В целях ранней диагностики муковисцидоз входит в программу обследования новорождённых на наследственные и врождённые заболевания [8].

Для постановки диагноза необходимо наличие четырёх критериев: хронический бронхолегочный процесс и кишечный синдром, случаи муковисцидоза у родных братьев и сестер, положительные результаты потового теста. Диагностически достоверным критерием муковисцидоза является содержание ионов хлора выше 60 ммоль/л и натрия — выше 70 ммоль/л. Для подтверждения диагноза требуется положительный трёхкратный потовый тест с содержанием хлоридов пота выше 60 ммоль/л. Важное значение в диагностике муковисцидоза имеет копрологическое исследование [1].

Прогноз при муковисцидозе до настоящего времени остаётся неблагоприятным. Летальность составляет 50—60 %, среди детей раннего возраста — выше. При поздней диагностике и неадекватной терапии прогноз менее благоприятный. Большое значение приобретает медико-генетическое консультирование семей, в которых есть больные муковисцидозом.

Критерием качества диагностики и лечения муковисцидоза является средняя продолжительность жизни больных. В европейских странах этот показатель достигает 40 лет, в Канаде и США — 48 лет, а в России — 22—29 лет [4].

Собственные исследования

Далее приводим случай наблюдения муковисцидоза из собственной практики.

Аутопсия умершего мужчины, 20 лет. Из анамнеза известно, что считал себя больным с 12 лет, когда был установлен диагноз муковисцидоз, по данному заболеванию являлся инвалидом детства. Состоял на учете в генетическом центре. Получал соответствующее лечение. 28.04.2016г. появились жалобы на выраженную одышку, приступообразный кашель с трудноотделяемой мокротой, чувство нехватки воздуха, головокружение, в связи с чем был доставлен бригадой скорой помощи в областную клиническую больницу г. Харькова. В связи с тяжестью состояния был госпитализирован в ПИТ.

Во время нахождения больного в стационаре было проведено исследование. Объективно: состояние больного тяжелое, пониженного пита-

ния, кожные покровы бледные с серым оттенком. Дыхание поверхностное, ЧДД 40 в минуту. Перкуторно над легкими притупление легочного звука. Аускультативно над легкими с двух сторон влажные звучные мелкопузырчатые хрипы над всей поверхностью легких. Левая граница сердца в пятом межреберье на 1 см кнаружи от среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, деятельность ритмичная, пульс 114 ударов в минуту. АД 130/70 мм.рт.ст. В клиническом анализе крови: лейкоцитоз — $13,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты - 10%, моноциты - 1%, миелоциты -1%, п/я — 25%, с/я - 55%, токсическая зернистость — 3 у.ед. В биохимическом анализе крови: общий белок - 68,1г/л, АЛТ — 212,1ед/л, АСТ — 263,0 ед/л, общий билирубин — 10мкмоль/л, мочевины — 6,1ммоль/л, калий — 5,93ммоль/л, хлор — 94,5ммоль/л, натрий — 132,3, глюкоза — 7,2ммоль/л. По УЗИ: уплотнение створок МК с митральной регургитацией 1-ой ст, трикуспидальная регургитация 1-2 ст. Признаки легочной гипертензии, гепатомегалия. Признаки хронической диффузной патологии паренхимы печени. Признаки хронического холецистита. Рентгенография ОГК: признаки бронхоэктатической болезни. ЭКГ: синусовая тахикардия. Перегрузка правого предсердия. Диффузные изменения миокарда. Несмотря на проводимую терапию, 3.05.16г. наступила биологическая смерть.

На аутопсии: труп мужчины, молодого возраста, астенического телосложения, резко пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Подкожно жировая клетчатка в области передней грудной стенки толщиной 0,2 см, передней брюшной стенки 0,5 см. Плевральные полости свободны от патологических скоплений и сращений. Плевра сероватого цвета, гладкая, блестящая.

Сердце умеренно увеличено преимущественно за счёт правых отделов, масса его 380гр. Митральный клапан слегка утолщен, желтоватый. В полостях сердца умеренное количество смешанных преимущественно красных свёртков крови. Миокард буроватый, толщиной в правом желудочке 0,6 см, в левом 1,6 см. Просвет коронарных артерий очагово сужен за счет единичных атеросклеротических бляшек, интима их желтоватая. Интима аорты желтоватая, гладкая с небольшим количеством атеросклеротических бляшек.

Слизистая гортани трахеи и главных бронхов серовато-синюшная, просвет свободен. В просвете трахеи и главных бронхов содержится большое количество вязких желтоватых масс (рис. 1). Остальные разветвления бронхов также содержат подобные массы, их просвет с участками резкого расширения диаметром до 5,0 см цилиндрического характера протяженностью от 1,5 до 4,0 см.

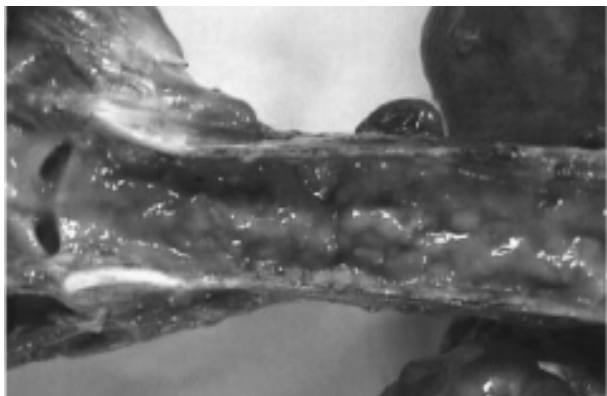


Рис. 1. Желтовато-зеленоватые гнойные массы в просвете трахеи. Макропрепарат.

Легкие объёмные, воздушнотестоватые, тягучие с множеством участков уплотнения и повышенной воздушности на всем протяжении. На разрезе паренхима пестрого вида, красновато-синюшная с сероватыми участками в очагах уплотнения, с наличием множественных кистозидных полостей, преимущественно заполненных желтоватыми массами (рис. 2). В просвете легочных сосудов жидкая кровь и её свёртки.



Рис. 2. Красновато-синюшная с сероватыми участками паренхима легких с наличием множественных кистозидных полостей, заполненных желтоватыми массами. Макропрепарат.

Слизистая оболочка пищевода синюшная, продольно-складчатая, слегка отечная. В просвете желудка небольшое количество слизеподобных масс; слизистая складчатая, сероватая, с наличием мелких поверхностных эрозий диаметром до 0,1 см, преимущественно по большей кривизне. Слизистая тонкой и толстой кишок с синюшным оттенком с соответствующим рельефом, в просвете соответствующее содержимое в умеренном количестве. Желчевыводящие пути проходимы. Желчный пузырь размером 7,0x2,0x1,7 см, содержит жидкую темно-оливковую желчь. Печень массой 1500 г, плотноватая, со слегка закругленным краем; капсула гладкая, ткань красновато-коричневая. Сосуды полнокровны. Поджелудочная железа плотно-эластичная, слегка увеличена в объеме. На

разрезе ткань белесая, волокнистая с наличием кистозидных полостей диаметром 0,2-1,0 см. Селезенка массой 85 г с дрябловатой капсулой, на разрезе серовато-вишневая с умеренным соскобом пульпы.

Микроскопические изменения в органах: в сердце – неравномерно выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный отёк, периваскулярный кардиосклероз. Печень с расширенными портальными трактами. Цитоплазма гепатоцитов в состоянии белковой дистрофии, с суженными желчными протоками, отмечается небольшая лимфоидная инфильтрация и дистрофические изменения портальных трактов.

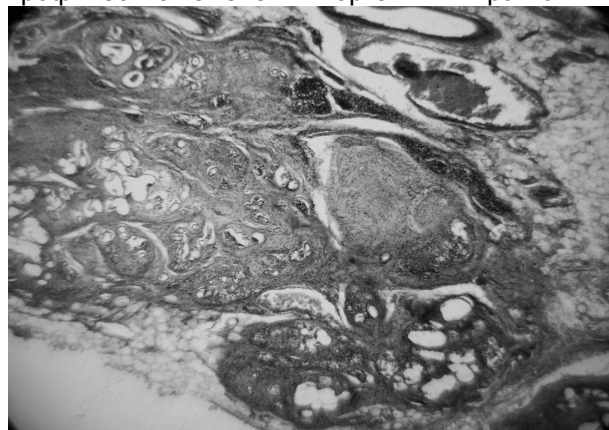


Рис. 3. Расширение междольковых и внутридольковых протоков с неравномерной ацинарной атрофией ткани поджелудочной железы.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x100.

Поджелудочная железа с перидуктальным и междольковым фиброзом и склерозом. Наличие мелких кист различного размера вследствие расширения междольковых и внутридольковых протоков и ацинусов, с неравномерной ацинарной атрофией (рис. 3). Лёгкие – паренхима лёгких безвоздушна, с очагами эмфиземы. Расширенные альвеолы на всем протяжении заполнены фибринозно-гнойным экссудатом с примесью эритроцитов слущенных клеток альвеолярного эпителия, резко полнокровные сосуды, расширенные бронхи со слущенным бронхиальным эпителием, альвеолы заполнены фибринозно-гнойным экссудатом. В устьях кистозно-расширенных слизистых бронхиальных желез – гнойные пробки. В просветах бронхоэктазов большое количество распадающихся лейкоцитов, фибрин (рис. 4, 5). Стенка цилиндрического бронхоэктаза с хроническим воспалительным инфильтратом с пролиферацией в стенке с расширенным просветом, заполненным воспалительным гнойным экссудатом.

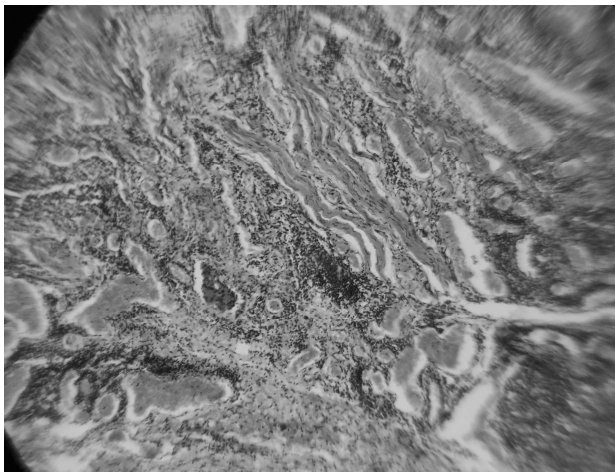


Рис. 4. Расширенные альвеолы на всем протяжении заполнены фибринозно-гнойным экссудатом с примесью эритроцитов, слущенных клеток альвеолярного эпителия, резко полнокровные сосуды, расширенные бронхи со слущенным бронхиальным эпителием. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x100.

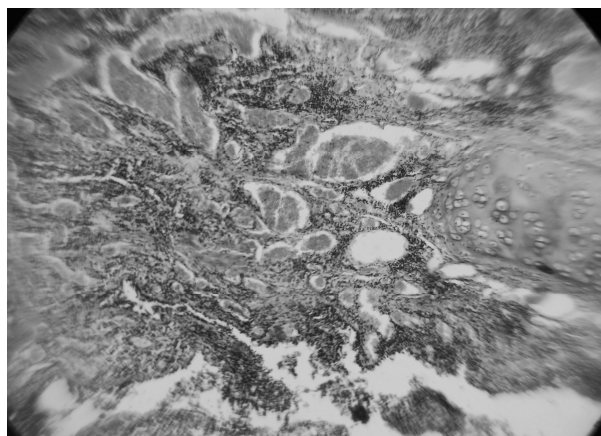


Рис. 5. В устьях кистозно-расширенных слизистых бронхиальных желез – гнойные пробки. В просветах бронхоэктазов большое количество распадающихся лейкоцитов, фибрин. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x100.

На основании клинических данных, макро-скопических и микроскопических изменений был сформулирован следующий патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Муковисцидоз. – Е 84.8.

Непосредственная причина смерти: Хроническая легочно-сердечная недостаточность.

Основной патологоанатомический диагноз: Муковисцидоз: кистозный фиброз поджелудочной железы, поликистоз легких с наличием множественных цилиндрических бронхоэктазов.

Осложнения: Хронический гнойный бронхит, нагноившиеся бронхоэктазы, крупноочаговая двусторонняя фибринозно-гнойная пневмония; множественные очаги корнефикации легких. Венозное полнокровие и паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Отек головного мозга.

По рубрикам сличения клинического и патологоанатомического диагнозов имело место их совпадение.

Заключение

Таким образом, несмотря на относительно невысокий процент заболеваемости, муковисцидоз представляет серьезную проблему. Большинство детей с клинически выраженным процессом погибают на первом году жизни, а выжившие остаются инвалидами и в нашей стране часто не доживают до 30 лет.

Литература

1. Амелина Е.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни / Е.Л. Амелина, А.В. Черняк, А.Л. Черняев // Пульмонология. – 2001. – № 3. – С. 61-64.
2. Иващенко Т.Э. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза / Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов. – СПб. : Интермедика, 2002. – 256 с.
3. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы): Метод. рекомендации / [Н.И. Капранов, Л.А. Шабалова, Н.Ю. Каширская и др.]. – М. : Медпрактика, 2001. – 76 с.
4. Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.08 «Педиатрия» / Т.Ю. Капустина - М., 2002. – 22 с.
5. Новиков П.В. Врожденные и наследственные заболевания / П.В. Новиков. – М. : Издательский дом "Династия", 2007. – 542 с.
6. Koch C. Early Infection and Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease / C. Koch // Pediatric Pulmonology. - 2002. - Vol. 34. - P. 232-236.
7. Ostedgaard L.S. CFTR with a partially deleted R domain corrects the cystic fibrosis chloride transport defect in human airway epithelia in vitro and in mouse nasal mucosa in vivo / L.S. Ostedgaard, J. Zabner, D.W. Vermeer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 2002. - Vol. 99. - P. 3093-3098.
8. Salvatore F. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes / F. Salvatore, O. Scudiero, G. Castaldo // Am. J. Med. Genet. - 2002. - Vol.111. - P. 88-95.
9. Tiddens H.A. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis / H.A. Tiddens // Pediatric Pulmonology. - 2002. - Vol. 34. - P. 228-231

Реферат

ВИПАДОК МУКОВІСЦИДОЗУ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ПАТОЛОГОАНАТОМА

Сакал Г.О., Товажнянська В.Д., Титов Є.В., Долга О.В.

Ключові слова: муковісцидоз, фіброз підшлункової залози, полікістоз легень, кистозний фіброз.

Проблема муковісцидозу є актуальною і потребує вивчення. У статті наводимо випадок власного аутопсійного спостереження муковісцидозу, що стався у м. Харків. Незважаючи на відносно невисокий відсоток захворюваності, муковісцидоз представляє серйозну проблему. 70% муковісцидозу виявляються протягом перших двох років життя дитини. З впровадженням неонатального скринінгу час виявлення значно скоротився. З метою ранньої діагностики муковісцидоз входить в програму обстеження новонароджених на спадкові і вроджені захворювання. Більшість дітей з клінічно вираженим процесом гинуть на першому році життя, а ті, що вижили, залишаються інвалідами і, в нашій країні, часто не доживають до 30 років.

Summary

CASE OF CYSTIC FIBROSIS IN PRACTICE OF PATHOLOGIST

Sakal A.A., Tovazhnyanska V.D., Titov Ye.V., Dolga O.V.

Key words: cystic fibrosis, pancreatic fibrosis, cystic lung.

Cystic fibrosis is an urgent problem, which requires further investigation. The article presents a case of cystic fibrosis in our autopsy practice that occurred in Kharkiv. Thus, despite relatively low percentage of the disease, cystic fibrosis is a serious problem. 70% of cystic fibrosis is identified during the first two years of a child's life. Implementation of neonatal screening the time in detecting this pathology is considerably reduced. In order to make its early diagnosis, it is recommended to include cystic fibrosis into the screening program of newborns for hereditary and congenital diseases. Most children with clinically marked symptomatic process die in their first year of life, and the survivors are handicapped and in our country often do not live up to 30 years.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 615.31+546.72

Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О., Дев'яткіна Н.М.

КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОЧАСТИНОК ОКСИДІВ ЗАЛІЗА

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м Полтава

Шляхом аналізу літературних джерел показано, що препарати на основі наночастинок (НЧ) оксидів заліза дозволені для лікування анемії та візуалізації структур організму при магнітно-резонансній томографії (МРТ) в США та інших країнах світу. Одним з найбільш вдалих засобів цієї групи є ферумокситол. Його концепція, на відміну від більшості препаратів НЧ оксидів заліза, спрямована на лікування хворих із залізодефіцитною анемією на фоні хронічної ниркової недостатності та гемодіалізу, причому така терапія має істотні переваги над використанням традиційних препаратів заліза для ентерального та парентерального введення. Крім цього, ферумокситол застосовують при МРТ головного мозку, кровоносних та лімфатичних судин, підшлункової залози, кісткового мозку. Він також має усі необхідні якості для магнітно-термічної абляції пухлин. В цілому, зусилля розробників нині націлені на визначення додаткових показань до призначення препаратів НЧ оксидів заліза та їх клінічні випробування для гіпертермії пухлин.

Ключові слова: наночастинок оксидів заліза, ферумокситол, анемія, магнітно-резонансна томографія, гіпертермія пухлин.

Робота була фрагментом планової ініціативної НДР «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).

У широкому розумінні полем діяльності наномедицини є наука й технологія діагностики, лікування й профілактики захворювань та травматичних ушкоджень, усунення больових відчуттів, а також збереження й поліпшення здоров'я людини з використанням молекулярних інструментів і молекулярного знання людського організму [1]. Наномедицину визначають як медичне застосування нанотехнології, яка в свою чергу означає одержання, виробництво та використання матеріалів і систем, шляхом «утримання» їх розмірів і форми в нанодіапазоні [2]. Хоча цей міждисциплінарний напрямок медичної науки знаходиться в стадії становлення, уже зараз наномедицина – велика галузь, у якій працюють сотні компаній з величезними інвестиціями.

Важливим і суттєвим для медичного застосування є те, що наночастинок (НЧ) мають керовані розміри в межах від кількох до сотень нанометрів (нм), які можна порівняти з розмірами внутрішньоклітинних об'єктів (10-100 нм), вірусів (20-450 нм), протеїнів (5-50 нм) і генів (близько 2 нм-100 нм). За своїми розмірами і масою вони займають проміжне положення між одиничними молекулами й клітинами, що разом з особливими поверхневими характеристиками зумовлює специфіку взаємодії таких частинок з біологічними системами [3].

Протягом останніх десятиліть було розроблено й досліджено безліч НЧ, а навколо їх потенційного застосування в якості діагностичних і терапевтичних засобів розгорнуто масштабну інформаційну кампанію. Незважаючи на широку пропозицію НЧ для потенційного діагностичного

застосування, тільки окремі з них знайшли своє місце в повсякденній клінічній практиці [4]. Цей факт зумовлений труднощами в досягненні відповідних фармакокінетичних властивостей і відтворюваності синтезу монодисперсних НЧ, невирішеними питаннями щодо їх біодеградації, елімінації, токсичності.

Більшість рецептур НЧ, які нині використовуються в клініці, підпорядковані терапевтичним цілям [5]. Ці терапевтичні НЧ спрямовані на доставку лікарського засобу до патологічної ділянки, базуючись на основі ефекту підвищеної проникності та утримання й уникаючи при цьому накопичення в здорових органах і тканинах. Крім того, здатність інтегрувати діагностичні та терапевтичні можливості в композиції однієї НЧ, робить їх перспективними для тераностики та персоналізації лікування [6].

Нанопрепарати, які дозволені до застосування в США та інших країнах світу, поділяють на органічні та неорганічні за природою їх визначальних НЧ [7]. До перших належать ліпосоми, рекомендовані як протипухлинні препарати, контрастні агенти для ультразвукової діагностики (УЗД), вакцини, анестетики, протигрибкові препарати та досліджувані в клінічних випробуваннях для генної терапії, лікування бактеріальних інфекцій і запалення; білкові нанопрепарати, призначені для протипухлинної терапії та контрастування при УЗД, а також полімерні наносистеми (міцели), які апробуються в клініці як засоби для лікування раку та гострого радіаційного синдрому. Неорганічні нанопрепарати включають наноформи оксидів заліза, дозволені для лі-

кування анемії, візуалізації структур організму при магнітно-резонансній томографії (МРТ) та досліджувані в клінічних випробуваннях щодо гіпертермії пухлин, НЧ кремнію, що випробовуються для візуалізації пухлин, і золота, що проходять клінічні випробування для термічної абляції пухлин [7].

У світі проводиться значна кількість клінічних випробувань, у яких досліджують зовсім нові НЧ, більш досконалі, ніж вже затверджені. Особливістю багатьох з таких частинок є підпорядкованість активним механізмам біорозподілу або контролю вивільнення лікарської речовини в певних ділянках тіла [8].

Мета представленого огляду літератури – проаналізувати реалії клінічного застосування препаратів НЧ оксидів заліза за нинішніх умов.

Фармакодинаміка НЧ оксидів заліза включає магнітні властивості, транспортну, гіпертермічну та протианемічну дію [9]. Ці властивості, насамперед магнітні, були покладені в основу препаратів, що містять стабілізовані НЧ оксидів заліза, які з'явилися в останнє десятиліття минулого та на початку нинішнього століття [10]. Вони застосовуються в клініці або завершують клінічні випробування, як SHU555 C (Supravist Bayer Schering Pharma AG). В окремих випадках такі засоби тимчасово відсторонювались від подальшого клінічного застосування через недостатню доказову базу чи серйозні побічні реакції, як ферумокстран-10 (Sinerem, Guerbet).

Для діагностики уражень печінки й селезінки у ході МРТ дозволеним ферумоксид (Endorem, Guerbet або Feridex, AMAG Pharmaceuticals), що складається з кристалів магнетиту розмірами 4,3-4,8 нм, покритих декстраном, і ферукарботран (Resovist, Bayer Schering Pharma AG), серцевина якого містить кристали магнетиту й магеміту розміром близько 4,2 нм, покриті карбоксидекстраном [11]. До препаратів на основі надмалих частинок оксиду заліза належить феруглозе (Clariscan, GE Healthcare), покритий поліетиленгліколем, який застосовують для магнітно-резонансної ангіографії та візуалізації структури печінки [10]. Пероральним контрастним агентом, який поліпшує візуалізацію шлунково-кишкового тракту при МРТ, є ферумокссил (GastroMARK, AMAG Pharmaceuticals), покритий кремнеземом [11].

Чи не найбільш вдалим серед препаратів НЧ оксидів заліза вважається ферумокситол (Feraheme, AMAG Pharmaceuticals). Його концепція, на відміну від перелічених вище засобів, спрямована на лікування пацієнтів на залізодефіцитну анемію й ґрунтується на здатності вивільнення із нанооксидів іонів заліза брати участь у синтезі гемоглобіну. Ферумокситол – ін'єкційний протианемічний препарат для дорослих хворих із хронічною нирковою недостатністю, дозволений у США з 2009 року за результатами відкритих рандомізованих контрольованих досліджень [12,13]. Він близький до препарату

колоїдного сахарату заліза й характеризується високою стабільністю наносистеми, безпечністю та можливістю швидкого введення великої дози заліза [14,15].

На відміну від парентеральних препаратів заліза останнього (третього) покоління (CosmoFer, Ferinject, Monofer, Infed, Dexferrum, Ferrlecit, Venofer), у яких залізо представлене гідроксидом з низьким рівнем кристалічності або аморфною будовою, ферумокситол містить оксид заліза, що ідентифікується як магнетит зі шпінельною структурою [16]. Це надмалі частинки нестехіометричного магнетиту, покриті карбоксиметилдекстраном, що мають гідродинамічний розмір 17-31 нм. Вуглеводне покриття ізолює біоактивне залізо препарату від плазми крові, доки ферумокситол не буде захоплений макрофагами селезінки, печінки та кісткового мозку [17]. Молекулярна маса ферумокситолу 731 кДа, що більше, ніж в інших препаратів парентерального заліза третього покоління [18]. Порівняно з цими засобами ферумокситол має найменшу здатність до ультрафільтрації та діалізу вільного заліза, а також мінімальне вивільнення заліза при інкубації в сироватці крові.

Фармакокінетика ферумокситолу після внутрішньовенного введення відзначається зростанням часу напіввиведення препарату з крові від 9,3 до 14,5 годин при збільшенні дози в межах 1-4 мг заліза / кг [19]. Об'єм розподілу в центральному компартменті, максимальна швидкість елімінації та концентрація препарату, за якої швидкість метаболізму дорівнює половині максимальної, становлять відповідно 2,71 л, 14,3 мг/год та 77,5 мг/л [20].

Відомо, що при лікуванні залізодефіцитної анемії курсова доза внутрішньовенного заліза становить 1 г і розподіляється на 10-15 інфузій. Водночас ферумокситол достатньо вводити двічі по 510 мг або одноразово в дозі 1,02 г за 15 хвилин без тяжких побічних реакцій [21]. Великою перевагою препарату при лікуванні залізодефіцитної анемії на фоні хронічної ниркової недостатності є також відсутність втрат препарату під час гемодіалізу [22].

На етапі Фази II клінічних випробувань було показано, що ферумокситол збільшує накопичення заліза в організмі хворих з анемією на фоні хронічного захворювання нирок у стадії пре-діалізу та перитонеального діалізу, що виявляється вірогідним збільшенням загального гемоглобіну й феритину, а також зростанням насичення трансферину [23]. Зокрема, у клінічних випробуваннях за 5 тижнів зростання вмісту гемоглобіну більше, ніж на 2 г/дл, спостерігалось у 81,1% хворих з резистентною залізодефіцитною анемією, яким вводили ферумокситол, проти 5,5% у групі плацебо [24]. У дорослих хворих з анемією на фоні хронічної ниркової недостатності цей препарат (510 мг, двічі) відновлював гемоглобін ефективніше не тільки у порівнянні з плацебо, а й порівняно з введенням перораль-

ного заліза в середній терапевтичній дозі [25].

У клінічних випробуваннях Фази III було підтверджено, що у хворих на гемодіалізі ферумокситол забезпечує краще відновлення рівня гемоглобіну порівняно з пероральними препаратами заліза за співставної переносимості [26]. Аналогічні результати були також одержані в спостереженнях за хворими з хронічною нирковою недостатністю без гемодіалізу [27]. У таких пацієнтів препарат ефективно коригував загальний гемоглобін, насичення трансферину, феритин та вміст гемоглобіну в ретикулоцитах як у присутності, так і за відсутності стимуляторів еритропоезу.

Хоча клінічні випробування довели позитивні якості ферумокситолу, мета подальших досліджень полягала в тому, щоб простежити наслідки застосування препарату за реальних умов трьох діалітичних центрів США [28]. Більш, ніж 12-місячне, спостереження за результатами застосування понад 33000 доз препарату в 8666 хворих продемонструвало його ефективність не тільки в підвищенні, а й в підтриманні рівня гемоглобіну в потрібних межах, а також підтвердило довготривалу безпечність такого лікування.

Хоча дизайн клінічних випробувань ферумокситолу та його основне застосування підпорядковані ідеї лікування анемії, асоційованої з захворюванням нирок та гемодіалізом, з'являються відомості щодо терапевтичного застосування препарату за іншими показаннями, зокрема в педіатричних хворих з крововтратою внаслідок гастроінтестинальної патології [29].

Ферумокситол також відомий як контрастний агент для МРТ пухлин мозку, що довше залишається в кровоносному руслі, ніж гадоліній, і має пік посилення сигналу через 24-28 годин [30]. Тривалий час напівжиття в судинному руслі дає можливість за стандартної дози ферумокситолу одержувати посилення МРТ протягом днів та місяців [30,31]. Препарат має перспективи для використання при магнітно-резонансній ангіографії [32] і лімфографії [33]. Подібно до ферумокстрану-10 та SHU555 C, він може бути застосований для контрастування кісткового мозку. Введений внутрішньовенно в дозі 5 мг заліза / кг маси тіла здоровим добровольцям, цей засіб через 3 дні викликає значне збільшення сигналу червоного кісткового мозку на МРТ з поверненням до вихідних значень у межах 3-х місяців [34]. Посилені ферумокситолом МРТ-зображення у хворих, які отримують передопераційну терапію карциноми підшлункової залози, дають можливість точніше визначити окреслення первинної пухлини, що під час операції дозволяє видалити її в межах здорових тканин, покращуючи прогноз лікування [35]. Шляхом спостереження за 24 здоровими особами із введенням ферумокситолу і МРТ нирок встановлено, що існує значуща різниця в захопленні препарату корковим та мозковим шаром фізіологічно нормальних нирок, що корисне в діагностиці захворювань нирок та їх транспла-

нтації [36].

Характер покриття й розміри НЧ ферумокситолу забезпечують його накопичення в сильно васкуляризованій пухлині завдяки підвищеній проникності та ефекту утримання, що робить цей препарат придатним для магнітної рідинної гіпертермії та магнітно-індукованої гіпертермії злоякісних новоутворень [37], однак, незважаючи на значну експериментальну базу, клінічні дослідження з такою метою поки що не проводились. Водночас описано застосування інших НЧ оксидів заліза, зокрема з аміносиліконовим покриттям, для гіпертермії раку простати та злоякісної гліоми в невеликих груп хворих [38]. Схвалені до клінічного застосування й проходять клінічні випробування з метою термічної абляції раку простати НЧ оксиду заліза з комерційною назвою «MagnaBlate» [7].

Як бачимо, аналіз літературних джерел показує, що нині клінічне застосування є реальним для обмеженої кількості препаратів НЧ оксидів заліза, причому в плані терапії найбільший розвиток одержав ферумокситол. Значні зусилля спрямовуються на подальший розвиток наносистем, схвалених до клінічного застосування, й визначення нових показань до їх призначення. Питанням часу є доведення інших оригінальних преклінічних розробок НЧ оксидів заліза до етапу клінічних випробувань з орієнтацією на доставку кон'югованих з ними лікувальних агентів та абляцію пухлин.

Література

1. European Science Foundation (ESF) Nanomedicine: An ESF-European Medical Research Councils (EMRC) Forward Look Report. Strasbourg: ESF; 2005. [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Nanomedicine.pdf
2. Sweeney A.E. Nanomedicine concepts in the general medical curriculum: initiating a discussion / A.E. Sweeney // Int. J. Nanomedicine. – 2015. – Vol. 10. – P.7319–7331.
3. Никифоров В.Н. Медицинские применения магнитных наночастиц / В.Н. Никифоров // Известия Академии инженерных наук им. А.М.Прохорова. – 2013. – №1. – С.23-34.
4. Svenson S. Clinical translation of nanomedicines / S. Svenson // Curr. Opin. Solid. State Mater. Sci. – 2012. – Vol. 16, №6. – P. 287–294.
5. Baetke S.C. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer / S.C. Baetke, T. Lammers, F. Kiessling // Br. J. Radiol. – 2015. – Vol. 1054. – doi: 10.1259/bjr.20150207.
6. Hayashi K. Superparamagnetic nanoparticle clusters for cancer theranostics combining magnetic resonance imaging and hyperthermia treatment / K. Hayashi, M. Nakamura, W. Sakamoto [et al.] // Theranostics. – 2013. – Vol. 3, №6. – P. 366-376.
7. Anselmo A.C. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems / A.C. Anselmo, S. Mitragotri // J. Control. Release. – 2014. – Vol.190. – P. 15–28.
8. Torchilin V.P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery / V.P. Torchilin // Nat. Rev. Drug Discov. – 2014. – Vol. 13, №11. – P.813–827.
9. Важнича О.М. Фармакологічні властивості наночастинок магнетиту / О.М. Важнича, Т.О. Дев'яткіна, Є.В. Мокляк // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Т.16, вип. 1 (53). – С. 291-295.
10. Magnetic Resonance – Technology Information Portal [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.mrtip.com/serv1.php?type=welcome>.
11. Wang Y.X. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application / Y.X. Wang // Quant Imaging Med. Surg. – 2011. – Vol.1, №1. – P. 35-40.
12. Rosner M.H. Ferumoxytol for the treatment of iron deficiency / M.H. Rosner, M. Auerbach // Expert. Rev. Hematol. – 2011. – Vol. 4, №4. – P. 399-406.
13. Kowalczyk M. Ferumoxytol: a new era of iron deficiency anemia treatment for patients with chronic kidney disease / M. Kowalczyk,

- M. Banach, J. Rysz // J. Nephrol. – 2011. – Vol. 24, №6. – P. 717-722.
14. Potthoff S.A. Safety aspects of parenteral iron supplementation therapies in patients with chronic kidney disease / S.A. Potthoff, H.G. Münch // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2013. – Vol. 138, №24. – P. 1312-1317.
15. Biggar P. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice / P. Biggar, K.M. Hahn // MMW Fortschr. Med. – 2013. – Vol. 155, Suppl. 1. – P. 18-24.
16. Fütterer S. Structural characterization of iron oxide/hydroxide nanoparticles in nine different parenteral drugs for the treatment of iron deficiency anaemia by electron diffraction (ED) and X-ray powder diffraction (XRPD) / S. Fütterer, I. Andrusenko, U. Kolb [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2013. – Vol. 86. – P. 151-160.
17. Ferumoxytol (Feraheme) Injection [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022180lbl.pdf.
18. Balakrishnan V.S. Physicochemical properties of ferumoxytol, a new intravenous iron preparation / V.S. Balakrishnan, M. Rao, A.T. Kausz [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 39, №6. – P. 489-496.
19. Landry R. Pharmacokinetic study of ferumoxytol: a new iron replacement therapy in normal subjects and hemodialysis patients / R. Landry, P.M. Jacobs, R. Davis [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2005. – Vol. 25, №4. – P. 400-410.
20. Pai A.B. Plasma pharmacokinetics of two consecutive doses of ferumoxytol in healthy subjects / A.B. Pai, J.C. Nielsen, A. Kausz [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 88, №2. – P. 237-242.
21. Auerbach M. Safety and efficacy of total dose infusion of 1,020 mg of ferumoxytol administered over 15 min / M. Auerbach, W. Strauss, S. Auerbach [et al.] // Am. J. Hematol. – 2013. – Vol. 88, №11. – P. 944-947.
22. Macdougall I.C. Current and upcoming erythropoiesis-stimulating agents, iron products, and other novel anemia medications / I.C. Macdougall, M. Ashenden // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2009. – Vol. 16, №2. – P. 117-130.
23. Lu M. FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease / M. Lu, M.H. Cohen, D. Rieves [et al.] // Am. J. Hematol. – 2010. – Vol. 85, №5. – P. 315-319.
24. Vadhan-Raj S. Efficacy and safety of IV ferumoxytol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron / S. Vadhan-Raj, W. Strauss, D. Ford [et al.] // Am. J. Hematol. – 2014. – Vol. 89, №1. – P. 7-12.
25. McCormack P.L. Ferumoxytol: in iron deficiency anaemia in adults with chronic kidney disease / P.L. McCormack // Drugs. – 2012. – Vol. 72, №15. – P. 2013-2022.
26. Provenzano R. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients / R. Provenzano, B. Schiller, M. Rao [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4, №2. – P. 386-393.
27. Fishbane S. Factors affecting response and tolerability to ferumoxytol in nondialysis chronic kidney disease patients / S. Fishbane, W.K. Bolton, W.C. Winkelmayer [et al.] // Clin. Nephrol. – 2012. – Vol. 78, №3. – P. 181-188.
28. Schiller B. Safety and effectiveness of ferumoxytol in hemodialysis patients at 3 dialysis chains in the United States over a 12-month period / B. Schiller, P. Bhat, A. Sharma // Clin. Ther. – 2014. – Vol. 36, №1. – P. 70-83.
29. Hassan N. Ferumoxytol infusion in pediatric patients with gastrointestinal disorders: first case series / N. Hassan, J. Cahill, S. Rajasekaran [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2011. – Vol. 45, №12. – e63.
30. McCullough B.J. Ferumoxytol in clinical practice: implications for MRI / B.J. McCullough, O. Kolokythas, J.H. Maki [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. – 2013. – Vol. 37, №6. – P. 1476-1479.
31. Storey P. MRI assessment of hepatic iron clearance rates after USPIO administration in healthy adults / P. Storey, R.P. Lim, H. Chandarana [et al.] // Invest. Radiol. – 2012. – Vol. 47, №12. – P. 717-724.
32. Hope M.D. Vascular Imaging With Ferumoxytol as a Contrast Agent / M.D. Hope, T.A. Hope, C. Zhu [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2015. – Vol. 205, №3. – P. 366-373.
33. Debats O.A. Intranodal signal suppression in pelvic MR lymphography of prostate cancer patients: a quantitative comparison of ferumoxtran-10 and ferumoxytol / O.A. Debats, A. S. Fortuin, J.M. Hanneke [et al.] // Peer J. – 2016. – Vol. 4. – e2471.
34. Storey P. Bone marrow uptake of ferumoxytol: a preliminary study in healthy human subjects / P. Storey, A.A. Arbin // J. Magn. Reson. Imaging. – 2014. – Vol. 39, № 6. – P. 1401-1410.
35. Hedgire S.S. Enhanced primary tumor delineation in pancreatic adenocarcinoma using ultrasmall super paramagnetic iron oxide nanoparticle-ferumoxytol: an initial experience with histopathologic correlation / S.S. Hedgire, M. Mino-Kenudson, A. Elmi [et al.] // Int. J. Nanomedicine. – 2014. – Vol. 9. – P. 1891-1896.
36. Hedgire S.S. Evaluation of renal quantitative T2* changes on MRI following administration of ferumoxytol as a T2* contrast agent / S.S. Hedgire, S. McDermott, G.R. Wojtkiewicz [et al.] // Int. J. Nanomedicine. – 2014. – Vol. 9. – P. 2101-2107.
37. Bullivant J.P. Materials characterization of Feraheme / ferumoxytol and preliminary evaluation of its potential for magnetic fluid hyperthermia / J.P. Bullivant, S. Zhao, J. Willenberg [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14, №9. – P. 17501-17510.
38. Luo S. Clinical trials of magnetic induction hyperthermia for treatment of tumours / S. Luo, L.F. Wang, W.J. Ding [et al.] // OA Cancer. – 2014. – Vol. 2, №1 [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.oapublishinglondon.com/article/1145#Abstract>

Реферати

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА

Важничая Е.М., Девяткина Т.А., Девяткина Н.Н.

Ключевые слова: наночастицы оксидов железа, ферумокситол, анемия, магнитно-резонансная томография, гипертермия опухолей.

Путем анализа литературных источников показано, что препараты на основе наночастиц (НЧ) оксидов железа разрешены для лечения анемии и визуализации структур организма при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в США и других странах мира. Одним из самых удачных средств этой группы является ферумокситол. Его концепция, в отличие от большинства препаратов НЧ оксидов железа, направлена на лечение больных с железодефицитной анемией на фоне хронической почечной недостаточности и гемодиализа, причем такая терапия имеет существенные преимущества перед использованием традиционных препаратов железа для энтерального и парентерального введения. Кроме этого, ферумокситол применяют при МРТ головного мозга, кровеносных и лимфатических сосудов, поджелудочной железы, костного мозга. Он также имеет все необходимые качества для магнитно-термической абляции опухолей. В целом, усилия разработчиков сейчас нацелены на определение дополнительных показаний к назначению препаратов НЧ оксидов железа и их клинические испытания для гипертермии опухолей.

Summary

CLINICAL APPLICATION OF IRON OXIDE NANOPARTICLES

Vazhnichaya Ye.M., Devyatkina T.A., Devyatkina N.N.

Key words: iron oxide nanoparticles, ferumoxytol, anaemia, magnetic resonance imaging, tumour hyperthermia.

The analysis of related literature has shown that preparations based on iron oxide nanoparticles are allowed to be used in the therapy of anaemia and in visualization of body structures in magnetic resonance imaging (MRI) in the US and other countries. One of the most successful agents of this group is ferumoxytol. Its concept, unlike most iron oxide preparations, is aimed at treating patients with iron deficiency anaemia and comorbid chronic renal failure and haemodialysis, and this therapy has significant advantages over the

use of traditional iron preparations designed for enteral and parenteral administration. In addition, ferumoxytol is used for MRI of the brain, blood and lymph vessels, pancreas, and bone marrow. It also possesses all the necessary qualities for magnetic-thermal ablation of tumours. In general, the efforts of developers are now aimed at determining additional indications for the prescription of preparations of iron oxide nanoparticles and their clinical trials for the hyperthermia of tumours.

УДК 616.831-005-084

Дельва М.Ю.

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

На теперішній час у всьому світі профілактичний напрямок визнаний пріоритетним у менеджменті цереброваскулярної патології. Превентивні заходи залишаються найважливішим компонентом в менеджменті як інсультів, так і транзиторних ішемічних атак. Єдиною стратегією, що дозволяє зменшити захворюваність на гострі порушення мозкового кровообігу, а також показники тимчасової та стійкої інвалідизації і показники смертності є активна, ефективна первинна та вторинна профілактика цереброваскулярної патології серед населення. На сучасному етапі розвитку ангіоневрології були розроблені та активно впроваджуються в рутинну клінічну практику принципи ефективної профілактики гострих порушень мозкового кровообігу, серед яких провідне значення мають саме методи немедикаментозної профілактики (а саме модифікація способу життя та корекція поведінкових стереотипів людини). Немедикаментозні превентивні заходи є загальнодоступними та не мають побічних ефектів, однак, разом з тим, вони досить часто недооцінюються та перебувають в тіні фармакологічних втручань. Тому сімейним лікарям, поряд з принципами фармакологічної профілактики, необхідно знати і основні поведінкові чинники ризику гострих порушень мозкового кровообігу, з метою просвітницької роботи серед населення.

Ключові слова: інсульт, транзиторна ішемічна атака, немедикаментозна профілактика.

Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (Державний реєстраційний номер 0116U004190).

Згідно статистики Міністерства охорони здоров'я України, за останні 10 років розповсюдженість судинних захворювань головного мозку виросла в 2 рази, і щорічно в Україні відбувається від 100 до 120 тисяч нових інсультів [1,2]. В Україні понад 30% хворих на інсульт – це люди працездатного віку, близько 50% хворих після інсульту помирають протягом першого року, а третина з тих, хто вижив стають залежними інвалідами [2].

До теперішнього часу, окрім тромболітичної терапії (проведення якої в переважній більшості випадків, внаслідок різноманітних причин є неможливим), не існує доведеного ефективного патогенетичного лікування гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). Тому, превентивні заходи залишаються найважливішим компонентом в менеджменті як інсультів, так і транзиторних ішемічних атак (TIA). Єдиною стратегією, що дозволяє зменшити захворюваність на ГПМК, а також показники тимчасової та стійкої інвалідизації і показники смертності є активна, ефективна первинна та вторинна профілактика цереброваскулярної патології серед населення. На сучасному етапі розвитку ангіоневрології були розроблені та активно впроваджуються в рутинну клінічну практику принципи ефективної профілактики ГПМК, серед яких провідне значення мають саме методи немедикаментозної профі-

лактики (а саме модифікація способу життя та корекція поведінкових стереотипів людини). Немедикаментозні превентивні заходи є загальнодоступними та не мають побічних ефектів, однак, разом з тим, вони досить часто недооцінюються та перебувають в тіні фармакологічних втручань. Тому сімейним лікарям, поряд з принципами фармакологічної профілактики, необхідно знати і основні поведінкові чинники ризику ГПМК, з метою просвітницької роботи серед населення.

Загалом, основною метою профілактики ГПМК є ефективний контроль тих факторів ризику інсульту, які можуть бути модифікованими. Дослідження INTERSTROKE виявило, що 80% усіх ГПМК асоціюються з 5 основними факторами ризику, що піддаються модифікації: 1) артеріальна гіпертензія (АГ); 2) тютюнопаління; 3) абдомінальне ожиріння; 4) порушення харчування; 5) недостатня фізична активність. А наступні 5 факторів ризику ГПМК (цукровий діабет (ЦД), надмірне вживання алкоголю, стреси, кардіальна патологія, гіперхолестеринемія), разом з вищенаведеними, є причиною біля 90% інсультів [3]. Таким чином, ці 10 чинників складають основний етіологічний базис розвитку інсульту і TIA, вони є взаємопов'язаними, мають багато спільних етіопатогенетичних механізмів, взаємообтяжують перебіг один одного та піддаються ефек-

тивний немедикаментозній профілактиці.

Регулярна фізична активність знижує на 25-30% ризик розвитку інсульту [4]. Причому, фізична активність будь-якої інтенсивності (від легкої до напруженої) та виду (ходьба, професійна фізична активність, активний відпочинок тощо) має превентивний антиінсультний ефект [4]. Згідно американських рекомендацій для населення, фізично здорова людина повинна присвячувати не менше 150 хвилин на тиждень помірній аеробній фізичній активності (наприклад, швидка ходьба) або не менше 75 хвилин значній аеробній фізичній активності на тиждень (наприклад, біг підтюпцем, катання на велосипеді, плавання). Крім того, регулярна фізична активність також знижує ризик розвитку і судинної деменції в осіб похилого віку [5]. Протективна роль фізичної активності щодо інсультів опосередковується декількома механізмами: через нормалізацію артеріального тиску (АТ), зниження надмірної ваги тіла, зниження рівня фібриногену крові та агрегабельності тромбоцитів, підвищення фібринолітичного потенціалу крові, збільшення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), нормалізацію вуглеводного обміну, пригнічення процесів хронічного системного запалення, тощо [6].

Важливе значення в профілактиці інсультів, як і інших васкулярних подій, є дотримання певних дієтичних рекомендацій. Декілька дієтичних аспектів (надлишкове вживання солі, низьке вживання калію, переїдання, незбалансований раціон) безпосередньо пов'язані з ризиком інсульту. За результатами мета-аналізів, ризик інсульту прямо асоціюється з показниками щоденного споживання фруктів і овочів [8] та негативно асоціюється з рівнем споживання натрію [9]. В проспективних дослідженнях високе споживання калію асоціюється зі зниженим ризиком інсульту [10]. Ефекти натрію та калію на ризик виникнення інсульту головним чином опосередковуються через вплив на АТ. Згідно американських дієтичних рекомендацій, з метою профілактики АГ та різноманітних васкулярних подій (в тому числі і інсультів) для загальної популяції вживання натрію не повинно перевищувати 2300 мг на добу, а для осіб з АГ, ЦД, хронічними захворюваннями нирок та старших за 51 рік — не повинно перевищувати 1500 мг на добу, а вживання калію — повинно становити не менше 4700 мг на добу [11]. Варто зауважити, що за результатами мета-аналізу, вживання червоного м'яса асоціюється зі збільшенням ризику інсульту, тоді як вживання м'яса птиці достовірно знижує цей ризик [12].

В чисельних дослідженнях показано, що при ожирінні (особливо при абдомінальному ожирінні, коли об'єм талії у чоловіків перевищує 102 см, а у жінок 88 см) різко збільшується ймовірність виникнення ГПМК, незалежно від віку, стилю життя та наявності асоційованих з ожирінням цереброваскулярних факторів ризику в межах

метаболічного синдрому [6]. Мета-аналіз 25 проспективних досліджень (з сумарним включенням більш ніж двох мільйонів учасників) показав, що відносний ризик виникнення ішемічних інсультів достовірно збільшений на 22% для осіб з надлишковою вагою та на 64% для осіб з ожирінням, а ризик розвитку геморагічного інсульту достовірно збільшений на 24% тільки в осіб з ожирінням. Ці закономірності залишалися майже незмінними і після врахування віку, способу життя (гіподинамія, рівень споживання алкоголю) та деяких цереброваскулярних факторів ризику (АГ, ЦД, дисліпідемія). У підсумку зроблений висновок про існування незалежного прямого та лінійного зв'язку між показником "індекс маси тіла" (ІМТ) та ризиком розвитку ішемічних інсультів [13]. Мета-аналіз 57 проспективних досліджень в різних етнічних групах, що включав 900 тисяч учасників, виявив, що збільшення показника «ІМТ» на кожні 5 кг/м² вище значення 25 кг/м² веде до 40% підвищення ризику смертності від інсультів, тоді як при значеннях ІМТ нижче 25 кг/м² такої закономірності не виявлено [14]. Необхідно зауважити, що пацієнти з ожирінням мають достовірно меншу ймовірність розвитку повторного інсульту або іншої васкулярної події, ніж пацієнти з нормальною вагою тіла, цей феномен до сих пір немає чіткого пояснення та в сучасній літературі носить назву "парадокс ожиріння" [15].

Окремої уваги потребує тема впливу алкоголю на цереброваскулярні події. Надмірне вживання алкоголю може приводити до розвитку патологічних станів, що ускладнюються інсультами — до АГ, підвищення згортальних властивостей крові, зменшення церебральної перфузії та розвитку фібриляції передсердь [6]. Надмірне вживання алкоголю достовірно збільшує ризик розвитку ішемічного інсульту в 1,7 рази, а ризик геморагічного інсульту — в 2,2 рази [16]. Згідно міжнародних рекомендацій, споживання алкоголю вважається надмірним при прийомі чоловіками більше 4 порцій алкоголю протягом одного дня або прийому сумарно більше ніж 14 порцій протягом тижня, для жінок відповідні показники становлять більше 3 та більше 7 порцій алкоголю (1 стандартна порція алкоголю становить 17 мл етилового спирту) [17]. З іншого боку, помірне вживання алкоголю асоціюється з підвищенням рівня ХС ЛПВЩ, зниженням агрегабельності тромбоцитів, зниженням рівня фібриногену крові, збільшенням чутливості периферичних тканин до інсуліну та нормалізацією вуглеводного обміну та зі зменшенням ризику інсульту (особливо ішемічного) [6]. Однак, вважається етично неприйнятним рекомендувати помірне вживання алкоголю з метою профілактики інсульту, в зв'язку з проблемою алкогольної залежності.

Паління збільшує ризик ішемічних інсультів в 2-3 рази, субарахноїдального крововиливу — в 3-4 рази, тоді як для інтрацеребральних крововиливів достовірних закономірностей не виявля-

но [18]. Важливо, що тютюнопаління може потенціювати ефекти інших факторів ризику інсульту (АГ, прийом оральних контрацептивів). У жінок, що палять ризик ішемічних інсультів збільшений в 2,1 рази, а у жінок, що палять та вживають оральні контрацептиви — цей ризик збільшений аж в 7,2 рази [19]. Тютюнопаління як сприяє розвитку атерогенезу, так і збільшує ризик тромботворення в місці атеросклеротичного ураження [20]. Крім того, паління негативно впливає на гемодинаміку: випалювання навіть однієї цигарки збільшує частоту серцевих скорочень, збільшує серцевий викид, зменшує артеріальну еластичність та підвищує середній АТ [21]. Необхідно зауважити, що пасивне тютюнопаління також є фактором ризику інсульту, який по значущості навіть переважає активне паління [22].

Замісна гормональна терапія та оральні контрацептиви підвищують ризик розвитку інсультів і їх прийом у жінок з кардіоваскулярною патологією є небажаним. Крім того, пероральні контрацептиви небажано вживати жінкам старше 35 років, які палять та (або) страждають на ожиріння.

Наприкінці, ми наводимо найсучасніші міжнародні рекомендації з первинної/вторинної профілактики інсульту (American Heart Association/American Stroke Association, 2014) відносно модифікації способу життя та поведінкових стереотипів [6, 23]:

- рекомендується фізична активність, тому що вона асоціюється зі зниженням ризику інсульту (клас I; рівень доказовості B);

- здоровим особам необхідна аеробна фізична активність різної інтенсивності, тривалістю не менш ніж 40 хвилин на день з частотою 3-4 рази на тиждень (клас I; рівень доказовості B);

- пацієнтам, що перенесли ішемічний інсульт або ТІА, для вторинної профілактики ГПМК, рекомендується, якщо дозволяє функціональний стан пацієнта, по 3-4 тренування протягом тижня у вигляді аеробних вправ тривалістю біля 40 хвилин (Клас II а; рівень доказовості C);

- дієта з великою кількістю фруктів та овочів, багата на калій, є корисною і може знижувати ризик розвитку інсультів (клас I; рівень доказовості B);

- середземноморська дієта (переважання в раціоні риби, овочів та фруктів, а також вживання оливкової олії) з додаванням горіхів може знижувати ризик розвитку інсультів (клас II а; рівень доказовості B);

- для осіб з надлишковою вагою тіла (ІМТ від 25 до 29 кг/м²) та з ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м²), рекомендується знизити вагу тіла з метою зменшення ризику розвитку інсультів (клас I; рівень доказовості B);

- користь від зниження ваги тіла у пацієнтів, що перенесли інсульт або ТІА до теперішнього часу не доведена (клас II b; рівень доказовості C);

- рекомендується зменшити або взагалі при-

пинити прийом алкоголю особами, що вживають його в надмірній кількості (клас I; рівень доказовості A);

- прийнятним є вживання не більш ніж 2 доз алкоголю в день для чоловіків та не більш ніж 1 дози в день для невагітних жінок (клас II b; рівень доказовості B);

- активним курцям, за допомогою різних методів, необхідно повністю відмовитися для тютюнопаління (клас I; рівень доказовості A);

- утримання від тютюнопаління рекомендується для осіб, що ніколи не палили (клас I; рівень доказовості B);

- правова заборона тютюнопаління в громадських місцях є обґрунтованою для зменшення ризику інсульту (клас II а; рівень доказовості B).

Література

1. Міщенко Т. С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т. С. Міщенко // Нейро News. — 2008. — № 3. — С. 76-77.
2. Хобзей Н. К. Эпидемиология инсульта, клинические и экспертные аспекты в Украине / Н. К. Хобзей, Т. С. Мищенко, В. А. Голик [и др.] // Судинні захворювання головного мозку. — 2010. — № 4. — С. 2-5.
3. O'Donnell M. J. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M. J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 112-123.
4. 2008 Physical activity guidelines for Americans. [Electronic resource] // US Department of Health and Human Services. — 2008. — Access mode: <http://www.health.gov/paguidelines>.
5. Verdelho A. Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia: results from the LADIS (leukoaraiosis and disability) study / A. Verdelho, S. Madureira, J.M. Ferro [et al.] // Stroke. — 2012. — Vol. 43. — P. 3331-3335.
6. Meschia J.F. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / J.F. Meschia, C. Bushnell, B. Boden-Albala [et al.] // Stroke. — 2014. — Vol. 45. — P. 3754-3832.
7. Hankey G.J. Nutrition and the risk of stroke / G.J. Hankey // Lancet Neurology. — 2012. — Vol. 11. — P. 66-81.
8. He F.J. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies / F.J. He, C.A. Nowson, G.A. MacGregor // Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 320-326.
9. Li X.Y. High salt intake and stroke: meta-analysis of the epidemiologic evidence / X.Y. Li, X.L. Cai, P.D. Bian [et al.] // CNS Neuroscience and Therapeutics. — 2012. — Vol. 18. — P. 691-701.
10. Larson S.C. Dietary potassium intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies / S.C. Larsson, N. Orsini, A. Wolk // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P. 2746-2750.
11. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans 2010.; 7th ed. / Washington, DC: US Government Printing Office; December, 2010.
12. Kaluza J. Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies / J. Kaluza, A. Wolk, S.C. Larsson // Stroke. — 2012. — Vol. 43. — P. 2556-2560.
13. Strazzullo P. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants / P. Strazzullo, L. D'Elia, G. Cairella [et al.] // Stroke. — 2010. — Vol. 41 (5). — P. 418-426.
14. Whitlock G. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies / G. Whitlock, S. Lewington, P. Sherliker [et al.] // Lancet. — 2009. — Vol. 373 (9669). — P. 1083-1096.
15. Ovbiagele B. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke / B. Ovbiagele, P.M. Bath, D. Cotton [et al.] // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P. 3397-3402.
16. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками [Эл. ресурс] / Исполнительный и Авторский комитет ESO. — 2008. — Режим доступа: http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso_stroke/pdf/ESO08_Guidelines.
17. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism [Electronic resource] - 2013. - Access mode: <http://www.niaaa.nih.gov>.
18. Nakamura K. Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies / K. Nakamura, H. Nakagawa, M. Sakurai [et al.] // Cerebrovascular Diseases. — 2012. — Vol. 33. — P. 480-491.

19. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study / WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception // *Lancet*. - 1996. - Vol. 348. - P. 498–505.
20. Burns D.M. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease / D.M. Burns // *Progress in Cardiovascular Diseases*. - 2003. - Vol. 46. - P. 11–29.
21. Silvestrini M. Effect of smoking on cerebrovascular reactivity / M. Silvestrini, E. Troisi, M. Matteis [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. - 1996. - Vol. 16. - P. 746–749.
22. Iribarren C. Cohort study of exposure to environmental tobacco smoke and risk of first ischemic stroke and transient ischemic attack / C. Iribarren, J. Darbinian, AL. Klatsky [et al.] // *Neuroepidemiology*. - 2004. - Vol. 23. - P. 38–44.
23. Kernan W.N. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black [et al.] // *Stroke*. - 2014. - No.45(7). - P. 2160–2236.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Дельва М.Ю.

Ключевые слова: инсульт, транзиторная ишемическая атака, немедикаментозная профилактика.

В настоящее время во всем мире профилактическое направление признано приоритетным в менеджменте цереброваскулярной патологии. Превентивные мероприятия остаются важнейшим компонентом в менеджменте как инсультов, так и транзиторных ишемических атак. Единой стратегией, позволяющей уменьшить заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения, показатели временной и стойкой нетрудоспособности, показатели смертности является активная, эффективная профилактика цереброваскулярной патологии среди населения. На современном этапе развития ангионеврологии были разработаны и активно внедряются в рутинную клиническую практику принципы эффективной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, среди которых ведущее значение имеют методы немедикаментозной профилактики (а именно модификация способа жизни и коррекция поведенческих стереотипов человека). Немедикаментозные превентивные мероприятия являются общедоступными и не имеют побочных эффектов, однако, вместе с тем, они довольно часто недооцениваются и находятся в тени фармакологических вмешательств. Поэтому семейным врачам, наряду с принципами фармакологической профилактики, необходимо знать и основные поведенческие факторы риска острых нарушений мозгового кровообращения, с целью просветительской работы среди населения.

Summary

MODERN PRINCIPLES OF NON-MEDICAL PROPHYLAXIS OF ACUTE DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION

Delva M.Yu.

Key words: stroke, transient ischemic attack, non-drug prophylaxis.

Currently, prevention approaches are recognized as a priority in the management of cerebrovascular pathology worldwide. Preventive measures are an important component in the management of both strokes and transient ischemic attacks. The only strategy to reduce the incidence of acute disorders of cerebral circulation, indicators of temporary and persistent disability, mortality rates is an active, effective prevention of cerebrovascular pathology among the population. At the present stage of angioneurology development, the principles of effective prevention of acute cerebral circulation disorders have been developed and are being actively introduced into routine clinical practice, among which the methods of non-drug prevention are of paramount importance (namely, modification of the life style and correction of behavioural stereotypes of a person). Non-medical preventive measures are generally available and produce no side effects, however, they are often underestimated and under the shadow of pharmacological interventions. Therefore, family doctors, along with the principles of pharmacological prophylaxis, need to know the main behavioural risk factors for acute cerebrovascular disorders in order to educate the population.

УДК 616.379-008.64:616-006-002.4-08

Домбровська Н.С.

ПРОЗАПАЛЬНИЙ ЦИТОКІН А ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИН АЛЬФА ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ В РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

ФНП- α є одним з перших цитокінів, роль якого вивчена при ожирінні та ІР, і зараз він розглядається як фактор, що зв'язує ці процеси: підвищена його секреція виступає одним з факторів, що викликають ці стани. При ЦД він впливає на метаболізм глюкози, чутливість периферійних тканин до інсуліну, ренін-ангіотензинову систему, бере участь у розвитку оксидативного стресу, має цитотоксичну дію, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, здатний індукувати апоптоз інсулін-продукуючих клітин. ФНП- α розглядається в якості одного з численних факторів ризику розвитку ЦД 2 типу. Механізми, за допомогою яких ФНП- α індукує резистентність до інсуліну, до кінця не ясні і вимагають уточнення.

Ключові слова: фактор некрозу пухлин альфа, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, інсулінорезистентність.

Дана робота є фрагментом НДР «Визначення клініко-функціональних та вікових особливостей перебігу незлоякісної ендокринної патології у осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС та оптимізація діагностики і корекції виявлених порушень», № держ. реєстрації 0116U003570, 2016-2018 рр.

В Україні діабет посідає третє місце за поширеністю після серцево-судинних і онкологічних захворювань. За останні десять років поширеність цукрового діабету в Україні збільшилася в півтора рази, і станом на 1 січня 2015 року за даними центру медичної статистики МОЗ України в країні зареєстровано 1 198 047 хворих, що складає близько 2,9 % від усього населення. Слід підкреслити той факт, що підвищення частоти захворюваності на ЦД 2 типу в останні десятиріччя супроводжується глобальним збільшенням кількості людей з надмірною масою тіла або ожирінням, як в загальній популяції, так і серед УЛНА на ЧАЕС. Відповідно до матеріалів центру медичної статистики МОЗ України за 2015 рік підвищений індекс маси тіла в межах 25 – 30 кг/м² реєструється у 39,7 %, а ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) – 15,1 % [1–3].

Жирова тканина традиційно визнавалася енергозберігаючим депо, проте, відповідно до сучасних уявлень, вона вважається активним ендокринним органом, що секретує безліч субстанцій регуляції фізіологічних та метаболічних процесів, які отримали назву «адипоцитокіни» («адипокіни») завдяки наявності у них структурної подібності до цитокінів. Деякі з адипокінів суттєво впливають на чутливість до інсуліну, глюкозний метаболізм, інсулінорезистентність (ІР) та низькоградієнтне запалення і можуть забезпечувати взаємозв'язок між ожирінням і розвитком метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу). Доведено, що хімічні сигнали з білої жирової тканини безпосередньо пов'язані з ІР та запаленням, тому вважається, що рівні адипоцитокінів в крові можуть виступати біомаркерами оцінки ризику розвитку патологічних процесів, пов'язаних з ожирінням [4,5,6,7,8].

Відповідно до сучасних уявлень є підстави вважати, що імунна система і в тому числі цитокіни (адипоцитокіни) відіграють суттєву роль в патогенезі ЦД 2 типу [8,9,10].

Цитокіни умовно підрозділяються на три гру-

пи, а саме: цитокіни, адипокіни та хемокіни [11].

Фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α) є типовим прозапальним цитокіном та одночасно адипокіном. ФНП- α – мембранний білок з молекулярною масою 26 кДа, що складається з 233 амінокислот і має бета-складчасту структуру. Активною формою білка є гомотример, здатний зв'язуватися з рецептором й олігомеризувати його, що необхідно для трансдукції внутрішньоклітинного сигналу цитокіну [3,9,10,11,12,13].

У фізіологічних умовах ФНП- α експресується на низькому рівні та концентрація його в крові становить 1–5 пкг/мл. Тривалий час вважалося, що ФНП- α продукується переважно моноцитами/макрофагами у відповідь на вплив різних видів імунних модуляторів [3,6,12,13,14,15].

Вперше продукція ФНП- α жировою тканиною описана в експерименті в 1993 році, що призвело до змін уявлень про його значення в регуляції енергетичного метаболізму [16]. В подальших дослідженнях описані його зміни при ЦД 2 типу у людини [17,18,19].

Дослідження останніх десятиріч свідчать про те, що ФНП- α в значних кількостях утворюється в жировій тканині, але не завжди повністю надходить в кровоносне русло, а використовується локально [14,19].

ФНП- α – багатофункціональний адипоцитокін, що має широкий спектр біологічної дії та участі в патогенезі багатьох патологічних процесів [4,11,12,20].

При ЦД він впливає на метаболізм глюкози та ренін-ангіотензинову систему, бере участь у розвитку оксидативного стресу, володіє цитотоксичною дією [21].

Нині ФНП- α також визнаний одним із маркерів низькоградієнтного запалення. Він приймає участь у моделюванні та синергічній дії інших цитокінів: ІФН- α , ІЛ-1- α , ІЛ-6, ІЛ-18, лептину, адипонектину й резистину. ФНП- α підсилює експресію адгезивних молекул на поверхні клітин та обумовлює запальну інфільтрацію тканин; активує метаболізм арахідонової кислоти і відповід-

но продукцію простагландинів і тромбоксану, що сприяє ушкодженню судин і тромбоутворенню; стимулює в адипоцитах і макрофагах секрецію хемокину MCP-1, що підсилює запальний процес в жировій тканині [17,18,19]. ФНП- α - один із цитокінів, що індують апоптоз інсулін-продукуючих клітин [5].

В ендотеліальних клітинах ФНП- α істотно зменшує утворення оксиду азоту, що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції [9,13,14,15].

ФНП- α також можна визнати медіатором, що перетворює запалення жирової тканини в безперервний процес. Під дією цього цитокіну активуються внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що включають I κ B (Inhibitor of kappa B), IKK β (I κ B Kinase β), NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B), що призводить до індукції секреції та експресії молекул адгезії та підвищенню вмісту в клітинах реактивних форм кисню [17,18,19].

Різноспрямовані ефекти ФНП- α , з найбільшою ймовірністю, пов'язані з тим, що у цитокіну існують різні рецептори (TNFR) – TNFR1 і TNFR2 [22,23].

ФНП- α є одним з перших цитокінів, роль якого вивчена при ожирінні та IP і нині він розглядається як фактор, що пов'язує ожиріння та IP: підвищена секреція ФНП- α виступає одним із факторів, що викликають ці стани. Це підтверджено наявністю позитивного кореляційного зв'язку рівня ФНП- α в крові з ожирінням та IP як *in vitro* так і *in vivo* [16,17,18,19,24,25,26,27,28,29,30].

Не має сумніву, що ФНП- α може грати ключову роль в порушенні чутливості адипоцитів до інсуліну. ФНП- α впливає на експресію генів в метаболічно активних тканинах: жировій тканині, печінці та м'язах. При експериментальному і клінічному ожирінні спостерігається надекспресія мРНК ФНП- α в адипоцитах [31].

Механізми, за допомогою яких ФНП- α індукуює резистентність до інсуліну, повністю не зрозумілі та потребують уточнення. Було показано, що нокаут генів ФНП- α і/або рецепторів ФНП- α у мишей з ожирінням приводив до поліпшення чутливості до інсуліну [25].

Негативний вплив ФНП- α на регуляцію внутрішньоклітинного сигналізу інсуліну був вивчений в різних експериментальних дослідженнях і, ймовірно, включає в себе активацію різних мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK), серед яких c-Jun N-кінцеві кінази (JNK) і p38 MAPK; порушення інсулін-стимульованого фосфорилування IRS-1 (фосфорилування серину) і самого інсулінового рецептора [25,30,31].

ФНП- α знижує експресію матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) GLUT-4, що супроводжується порушенням транспорту глюкози в адипоцити [32,33]. Було продемонстровано, що ФНП- α знижує також експресію гена ліпопротеїніпази, додатково підсилюючи ступінь IP [42]. ФНП- α може активувати *de novo* синтез кераміду за допомогою індукції сфінгомелінази. [34]. У

свою чергу, кераміди одночасно з діацилгліцеролом (ДАГ) активують різні кінази, що блокують трансдукцію внутрішньоклітинного сигналу інсуліну [35]. Послаблення проведення інсулінового сигналу обумовлене активацією серінкінази, що підвищує фосфорилування серину в субстраті інсулінового рецептора-1 і -2, знижує активність тирозинкінази рецептора інсуліну і веде до його деградації. Крім того, ФНП- α послаблює дію інсуліну і опосередковано, шляхом підвищення рівня неетерифікованих жирних кислот в сироватці крові, що веде до IP у багатьох тканинах [32,33,34,35].

ФНП- α через специфічні рецептори знижує активність тирозинової протеїнкінази в міо- і ліпоцитах, активуючи ліполіз [32,33]. В жировій тканині ФНП- α пригнічує гени, що залучені в процес засвоєння і депонування неетерифікованих вільних жирних кислот і глюкози та підвищує експресію генів, що беруть участь в транскрипції факторів ліпо- і адипогенезу, а також змінює секрецію жировими тканинами таких адипокінів, як лептин, адипонектин та ІЛ-6. Ймовірно, саме тому ФНП- α називають чинником зворотного зв'язку щодо надмірних енергетичних запасів в організмі [34,35].

Крім активації ліполізу, ФНП- α змінює диференціацію адипоцитів через пригнічення дії макрофагів на трансформацію преадипоцитів в зрілі адипоцити, тобто може сприяти розвитку гіпертрофії адипоцитів та збільшенню ступеня ожиріння, стимулювати фіброз жирової тканини. Як відомо, великі адипоцити нечутливі до інсуліну, а малі – навпаки [32].

Доведено, що функціональні порушення в жировій тканині можуть навіть призвести до розвитку діабету через надмірне відкладення жиру в неспеціалізованих тканинах (м'язах, печінці та підшлунковій залозі) [44].

В гепатоцитах ФНП- α пригнічує експресію генів, що беруть участь в засвоєнні та метаболізмі глюкози, а також в окисдації жирних кислот, і крім того, підвищує експресію генів, що регулюють синтез холестеролу і жирних кислот [21]. Під дією ФНП- α стимулюється утворення С-реактивного протеїну, який синтезується переважно в печінці й здатний приєднуватися до ліпопротеїдів низької густини, активувати макрофаги і прискорювати атерогенез [32].

ФНП- α сприяє ураженню ендотелію, а також є потужним індуктором апоптозу ендотеліальних клітин при ЦД 2 типу та вважається важливим чинником патогенезу судинних уражень, в тому числі й пошкодження нирок при ЦД (наявність кореляції ФНП- α з важкістю діабетичної хвороби нирок у вигляді як гломерулярного, так і тубулоінтерстиціального ураження) [36]. Доведено також здатність ФНП- α активувати ендотелій до клітинної адгезії. У зв'язку з цим він вважається маркером раннього судинного ураження при ЦД 2 типу, підґрунтям якого виступає ендотеліальна дисфункція [36]. Дані порівняльних досліджень

ФНП-α і ІЛ-6 щодо їх впливу на розвиток ендотеліальної інсулінорезистентності свідчать про домінування ФНП-α [37].

Більшість досліджень свідчить про підвищення рівня ФНП-α в периферичній крові у хворих ЦД 2 типу [4,49,50,51,52].

Результати досліджень вітчизняних учених показали наявність значних індивідуальних коливань концентрації ФНП-α в периферичній крові, аж до нульових значень [4,37,38,39].

Підсумки виконання Програми «EPIC-Potsdam» (понад 27 тисяч учасників) показали, що рівень ФНП-α підвищується задовго до клінічно діагностованого ЦД 2 типу та може бути маркером для формування груп ризику серед нормоглікемічних пацієнтів [40]. Разом з тим, особливо виражене підвищення рівня ФНП-α при ЦД2 типу встановлено при наявності супутнього ожиріння [41,42].

Більш високий рівень ФНП-α визначається у пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу, які мають мікро- та макросудинні ускладнення (кардіоваскулярні захворювання, діабетична нефропатія, ретинопатія) [43,44,45,46,47].

ФНП-α розглядається у якості одного із численних факторів ризику розвитку ЦД 2 типу. За результатами мета-аналізу 19 досліджень, що включали 24929 осіб (4751 випадок) відносний ризик становив 1,16 (0,87; 1,45) [48].

Питання про асоціацію ожиріння з ЦД2 типу і ФНП-α є кардинальним питанням сучасної діабетології [49]. Це підтверджується результатами цілого ряду досліджень, які свідчать, що нормалізація способу життя (із застосуванням фізичного навантаження) і харчування призводить до зниження маси тіла та одночасно до нормалізації рівня ФНП-α в периферичній крові [50].

На підставі отриманих даних, стосовно ролі та місця ФНП-α в розвитку цукрового діабету 2 типу та його ускладнень, були зроблені спроби розробити експериментальні терапевтичні підходи для лікування резистентності до інсуліну із застосуванням блокаторів цитокіну, що не показали обнадійливих результатів. Якщо у мишей введення химерних антитіл нейтралізовувало ФНП-α та супроводжувалося підвищенням чутливості до інсуліну, то у здорових добровольців подібного ефекту не спостерігалось [51,52].

В інших дослідженнях були отримані практично аналогічні дані - лише деякі маркери глікемічного контролю та ІР були знижені при призначенні протизапальних препаратів. Так, лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом та ІХС інфліксимабом - препаратом, що містить антитіла до ФНП-α, супроводжувалося поліпшенням чутливості до інсуліну, зниженням концентрації глюкози та інсуліну [53]. Слід зазначити, що при проведенні подібних досліджень не повідомлялося про зниження маркерів запалення, пов'язаних з ІР (наприклад ІЛ-6 і ФНП-α) .

Суттєва зміна уявлень щодо патогенезу ЦД 2 типу свідчать про істотну можливу роль в його

розвитку імунної системи, в тому числі й цитокінів (адипоцитокінів), а саме прозапального цитокіну – фактору некрозу пухлин альфа.

Література

1. Тронько М.Д. Сучасний стан і перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології на 2015-2020 роки. Доповідь на VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України м. Київ, 20-22 жовтня 2014 року / М.Д. Тронько // Ендокринологія. – 2015. – № 1 (20). – С. 373–380.
2. Kolb H. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation / H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53 (1). – P. 10–20.
3. Камінський О.В. Незлоякісні захворювання ендокринної системи через 30 років після аварії на ЧАЕС / О.В. Камінський, О.В. Копилова, Д.Є. Афанасьєв, О.В. Пронін // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології : зб. наук. праць. – К. : ДІА, 2015. – Вип. 20. – С. 341–355.
4. Зак К.П. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины / К.П. Зак, Н.Д. Тронько, В.В. Попова, А.К. Бутенко. – К. : Книга-плюс, 2015. – 488 с.
5. Шварц В.Я. Жировая ткань как эндокринный орган / В.Я. Шварц // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38–44.
6. Romacho T. Adipose tissue and its role in organ crosstalk / T. Romacho, M. Elsen, D. Röhrborn, J. Eckel // *Acta Physiol. (Oxf.)*. – 2014. – Vol. 210, № 4. – P. 733–753.
7. Donath M.Y. Type 2 diabetes as an inflammatory disease / M.Y. Donath, S.E. Shoelson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11 (2). – P. 98–107.
8. Gregor M.F. Inflammatory mechanisms in obesity / M.F. Gregor, G. Hotamisligil // *Annu Rev Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 415–445.
9. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes / J.C. Pickup // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 813–823.
10. Marques-Vidal P. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. The CoLaus study / P. Marques-Vidal, R. Schmid, M. Bochud [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (12). – P. e51768.
11. Бережная Н.М. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез / Н. М. Бережная. – К.: Наукова думка, 2013. – 575 с.
12. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factor / P. Vassalli // *Annu. Rev. Immunol.* – 1992. – № 10. – P. 411–452.
13. Guha M. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways / M. Guha, W. Bai, J. L. Nadler [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275 (23). – P. 17728–17739.
14. Deng Y. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome / Y. Deng // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1212. – P. 1–19.
15. Weisberg S.P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *Jr. J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1796–1808.
16. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science*. – 1993. – Vol. 259. – P. 87–91.
17. Daniele G. The inflammatory status score including IL-6, TNF-α, osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus / G. Daniele, R. Guardaro Mendoza, D. Winer [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2014. – Vol. 51 (1). – P. 123–131.
18. Popko K. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-α and the development of inflammation in obese subjects / K. Popko, E. Gorska, A. Stelmazczyk-Emmel [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2010. – № 15, Suppl. II. – P. 120-122.
19. Tateya S. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance / S. Tateya, F. Kim, Y. Tamori // *Frontiers in endocrinology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 1-14.
20. Sack M. N. Tumor necrosis factor in myocardial hypertrophy and ischaemia – an anti-apoptotic perspective / M. N. Sack, R. M. Smith, L. H. Opie // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 3. – P. 688–695.
21. Yudkin J.S. Insulin resistance and the metabolic syndrome – or the pitfalls of epidemiology / J.S. Yudkin // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50 (8). – P. 1576–1586.
22. Fernandez-Real J. M. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor-α receptors 1 and 2 are independent determinants of total and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects / J. M. Fernandez-Real, C. Gutierrez, W. Ricart [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol. 146. – P. 321–327.
23. Chu N. F. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors levels in relation to obesity related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men / N. F. Chu, D. Spiegelman, G. S. Hotamisligil [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 157 (2). – P. 495–503.

24. Чернявская И.В. Взаимосвязь липоцитокинов с активностью иммунной системы при сахарном диабете 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (обзор литературы и собственные наблюдения) / И.В. Чернявская, Е.Г. Дорош, Л.Г. Полозова [и др.] // Проблемы эндокринной патологии. – 2015. – № 1. – С. 103–112.
25. Moller D. E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / D. E. Moller // Trends Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 11 (6). – P. 212–217.
26. Skoog T. Plasma tumour necrosis factor- α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men / T. Skoog, W. Dichtl, S. Boquist [et al.] // Eur. Heart. J. – 2002. – Vol. 23. – P. 376–383.
27. Lechleitner M. Tumour necrosis factor-alpha plasma levels in elderly patients with type 2 diabetes mellitus – observations over 2 years // M. Lechleitner, M. Herold, C. Dzien-Bischinger [et al.] // Diabet Med. – 2002. – Vol. 19. – P. 949–953.
28. Plomgaard P. Associations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes / P. Plomgaard, A.R. Nielsen, C.P. Fischer [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50 (12). – P. 2562–2571.
29. Nieto-Vazquez I. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha / I. Nieto-Vazquez, S. Fernandez-Veledo, D.K. Kramer [et al.] // Arch. Physiol. Biochem. – 2008. – Vol. 114 (3). – P. 183–194.
30. Marques-Vidal P. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (Colaus study) / P. Marques-Vidal, F. Bastardot, R. von Känel [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2013. – Vol. 78 (2). – P. 232–241.
31. Lo J. Effects of TNF- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome / J. Lo, L. E. Bernstein, B. Canavan [et al.] // American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 293. – P. 102–109.
32. Зайчик А. Ш. Патологическая физиология. Т. 2. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения) / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2007. – С. 325–344.
33. Ярмыш Н.В. Адипоцитокины в развитии инсулинорезистентности при ожирении / Н.В. Ярмыш, Н.А. Кравченко, Е.И. Войтенко // Проблемы эндокринной патологии. – 2010. – № 3. – С. 110–121.
34. Кравчун Н. О. Фактор некрозу пухлин- α та цукровий діабет 2 типу / Н. О. Кравчун // Пробл. ендокринної патології. – 2005. – № 3. – С. 3–8.
35. Kahn B.V. Obesity and insulin resistance / B. B. Kahn, J. S. Flier // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106, № 4. – P. 473–481.
36. Jousen A. M. TNF- α mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations / A. M. Jousen, S. Doehmen, M. L. Le [et al.] // Molec. Vision. – 2009. – Vol. 15. – P. 1418–1428.
37. Урбанович А.М. Вміст резистину плазми крові та маркерів неспецифічного запалення у хворих на цукровий діабет 2 типу з різною компенсацією захворювання / А.М. Урбанович // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2015. – № 4, Т. 2. – С. 112–116.
38. Горшунська М.Ю. Вспіли у хворих на цукровий діабет 2 типу / М.Ю. Горшунська // Проблеми ендокринної патології. – 2015. – № 3. – С. 24–31.
39. Воронков Л.Г. Стан гормонів жирової тканини, циркулюючого фактору некрозу пухлин α та показників ліпідного обміну залежно від наявності інсулінорезистентності в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка / Л.Г. Воронков, М.Р. Ільницька, Т.І. Гавриленко [та ін.] // Укр. кард. журн. – 2014. – № 5. – С. 80–87.
40. Spranger J. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study / J. Spranger, A. Kroke, M. Möhlig [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52 (3). – P. 812–817.
41. Miyazaki Y. Tumour necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients / Y. Miyazaki, R. Pipek, L.J. Mandarino, R.A. DeFronzo // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27 (1). – P. 88–94.
42. Monroy A. Impaired regulation of the TNF-alpha converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: a new mechanism of insulin resistance in humans / A. Monroy, S. Kamath, A.O. Chavez [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52 (10). – P. 2169–2181.
43. Bing Hong Seong The effects of adiponectin and inflammatory cytokines on diabetic vascular complications in obese and non-obese patients with type 2 diabetes mellitus / Seong Bing Hong, Jung Jin Lee, So Hun Kim [et al.] // J. Diabetes Research and Clinical Practice. – 2016. – № 3. – P. 58–65.
44. Hamid S. Relationship of cytokines and AGE products in diabetic and non-diabetic patients with cataract / S. Hamid, A. Gui, O. Hamid // International Journal of Health Sciences, Qassim University. – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 507–517.
45. Mu Z.P. Association between Tumour Necrosis Factor- α and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis / Z.P. Mu, Y.G. Wang, C.Q. Li [et al.] // Neurobiol. – 2016. – V.54(2). – P. 983–996.
46. Rajkovic N. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention / N. Rajkovic, M. Zalakar, K. Lacic [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2014. – Vol. 11 (4). – P. 4049–4065.
47. Chu C.S. Postchallenge responses of nitrotyrosine and TNF-alpha during 75-g oral glucose tolerance test are associated with the presence of coronary artery diseases in patients with prediabetes / C.S. Chu, K.T. Lee, K.H. Cheng [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2012. – Vol. 7. – P. 11–21.
48. Liu C. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / C. Liu, X. Feng, Q. Li [et al.] // Cytokine. – 2016. – Vol. 86. – P. 100–109.
49. Eckel R.H. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? / R.H. Eckel, S.E. Kahn, E. Ferrannini [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34 (6). – P. 1424–1430.
50. Kasapis C. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review / C. Kasapis, P.D. Thompson // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45 (10). – P. 1563–1569.
51. Ofei F. Effect of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM / F. Ofei, S. Hurel, J. Newkirk [et al.] // Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P. 881–885.
52. Bernstein L.E. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome / L.E. Bernstein, J. Berry, S. Kim [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 902–908.
53. Gonzalez-Gay M. A. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay, J. M. De Matias, C. Gonzalez-Juanatey [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2006. – Vol. 24. – P. 83–86.

Реферат

ПРОВоспалительный ЦИТОКИН – ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Домбровская Н.С.

Ключевые слова: фактор некроза опухолей альфа, сахарный диабет 2 типа, ожирение, инсулинорезистентность.

ФНО- α является одним из первых цитокинов, роль которого изучена при ожирении и ИР и сейчас он рассматривается как фактор, связывающий эти процессы: повышенная его секреция выступает одним из факторов, вызывающих эти состояния. При СД он влияет на метаболизм глюкозы, чувствительность периферических тканей к инсулину, ренин-ангиотензиновую систему, участвует в развитии оксидативного стресса, обладает цитотоксическим действием, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, способен индуцировать апоптоз инсулин-продуцирующих клеток. ФНО- α рассматривается в качестве одного из многочисленных факторов риска развития СД 2 типа. Механизмы, с помощью которых ФНО- α индуцирует резистентность к инсулину, до конца не ясны и требуют уточнения.

Summary

TUMOUR NECROSIS FACTOR ALPHA AS PROINFLAMMATORY CYTOKINE AND ITS IMPORTANCE IN DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES

Dombrovska N.S.

Key words: tumour necrosis factor alpha, type 2 diabetes, obesity, insulin resistance.

TNF- α is one of the first cytokines, which role in the development of obesity and insulin resistance has been examined and now is considered as a factor linking these processes: its increased secretion is one of the factors causing these conditions. In DM it affects the glucose metabolism, the sensitivity of peripheral tissues to insulin, renin-angiotensin system, and is involved in the development of oxidative stress. It possesses cytotoxic activity, promotes endothelial dysfunction, and is able to induce apoptosis of insulin-producing cells. TNF- α is considered as one of the many risk factors in the development of type 2 diabetes. The mechanism, by which TNF- α induces insulin resistance, is not entirely clear and should be clarified.

УДК 618.2-055.25

Кузнєцов В.Г., Макаренко О.М.

ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ЛАКТАЦІЇ ТА ГІПОГАЛАКТІЯ

Перший Київський медичний коледж

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Вплив нейрогуморальної регуляції лактаційної функції молочної залози описано у аналітичному огляді. Проведено системний аналіз дії основних лактаційних гормонів (пролактину, окситоцину) та інших маловивчених гормонів стимуляторів лактогенезу, їх синергічна дія. На основі експериментальних та клінічних даних відзначено, що вивчення ролі гормональної регуляції лактації, розвитку гіпогалактії у нормі та при супутній патології в перспективі має практичне значення.

Ключові слова: молочна залоза, гіпогалактія, гормони.

В сучасному технологічному і стрімко прогресуючому світі проблема розладів лактації стає все більш складною та актуальною проблемою, яка вже давно вийшла за рамки медико-біологічної проблеми і є соціальною. Як було показано у ряді клінічних спостережень, діти у матерів з гіпогалакцією помітно відстають у фізичному розвитку, незважаючи на застосування багатокomпонентних і збалансованих штучних харчових сумішей [1].

Визначальними моментами в реалізації функції лактації служать диференціювання спеціалізованих органів для утворення молока – секреторних відділів молочних залоз, а також сам процес його ініціації і секреції – фаза лактації. Обидва ці явища є гормонзалежними і характеризуються своє послідовністю [2].

У регуляції першого етапу диференціювання молочних залоз приймають вирішальне участь естрогени, прогестини і пролактин. При цьому естрогени ініціюють зростання і розгалуження проток і регулюють експресію рецепторів клітинами залози до дії прогестинів і пролактину, що стимулюють формування альвеолярного апарату. Проте крім зазначених основних гормонів на лактаційну функцію у нормі впливають і інші гормони, зокрема соматотропін, інсулін, глюкокортикоїди і тиреоїдні гормони.

Діяльність молочної залози регулюється центральною нервовою системою і гормонами: гіпофіза (пролактином і соматотропний гормон), плаценти (естрон, естріол, естрадіол, прогестерон, плацентарний лактоген), гормоном підшлункової залози – інсуліном, а також нейромедіаторами – ацетилхоліном, адреналіном і норад-

реналіном [3].

Патофізіологія недостатності лактації досліджена недостатньо, проте в експерименті встановлено, що дефіцит деяких нейромедіаторів та гормонів (зокрема пролактину) в організмі матерів-годувальниць, в тому числі в материнському молоці, призводить до зміни формування дофамінергічної системи потомства [4]. Участь холінергічного відділу вегетативної іннервації в забезпеченні скорочувальної реакції міоепітелія вивчено недостатньо. В міжальвеолярних проміжках сполучної тканини виявлені закінчення нервових волокон, що містять холіноестеразу, що дозволяє припустити наявність джерел ацетилхоліну в альвеолярному відділі молочної залози. Активація адренергічної системи робить регулюючий вплив на судинну, і рухову функції молочної залози шляхом зміни просвіту кровоносних судин, активності міоепітеліальних клітин і гладком'язових елементів молочного апарату. Під дією адреналової системи внаслідок звуження кровоносних судин обмежується доступ необхідних метаболітів в секреторні клітини молочної залози, спазм гладко-м'язових елементів молочних проток загальмовує виведення молока. Очевидно, описаний ефект обумовлений чутливістю скорочувальних елементів молочної залози до адреналіну, оскільки досліди з ізольованою молочною залозою підтвердили посилення швидкості виділення молока. Тобто стресові, нервові та емоційні чинники, що викликають зміни плазмового катехоламінів і глюкокортикоїдів, та їх синергія мають безпосередній вплив на рефлекс виведення молока [5].

В експерименті встановлено дефіцит АКТГ і

кортикостероїдів у потомства самок з гіпогалактією, що додатково позначалось на соціальній поведінці. В інших роботах показано, що за умов стрес-фактору у лактуючих щурів в гіпоталамусі збільшується вміст катехоламінів, зменшується концентрація серотоніну, що одночасно пригнічує утворення пролактину в гіпофізі і виведення його в кров, підвищує рівень 11-оксикортикостероїдів в крові. Описані гормональні зрушення знижують секрецію молока в 1,3 рази [6].

У лактуючій молочній залозі встановлено велику кількість гормонів і медіаторів, які по-різному впливають на секреторну функцію. У ньому створюються умови для тонкої пластичної регуляції біохімічних реакцій безліччю гормонів, які можуть надавати стимулюючу чи гальмуючу дію. Дія окситоцину на клітини молочної залози пов'язана з численними проявами функціональної активності міоепітеліоцитів, залозистого епітелію альвеолярних ацинусів, кровоносних судин і інших клітинних елементів, які складають тканину органу. Окситоцин впливає як на матку, підвищуючи збудливість її мускулатури, так і на молочну залозу, викликаючи виділення молока. Крім того, окситоцин посилює екструзію, про що свідчить поява в просвіті альвеол крапель жиру, оточених серповидним ділянкою цитоплазми. Він має інсуліноподібну дію, збільшуючи в крові такий енергетичний матеріал, як глюкоза, і зменшує концентрацію вільних жирних кислот. Чутливість альвеол і проток молочної залози лактуючих тварин до окситоцину і ацетилхоліну знижується під впливом стресу [6]. А резерпін значно послаблює гальмівну дію стрес-факторів на молочну залозу, підвищуючи її чутливість до окситоцину і ацетилхоліну, зменшує вміст кортикостерону в тканинах молочної залози. Посилене поглинання кортикостерону структурами молочної залози лактуючих тваринного викликають стресові впливи [8]. Тривале парентеральне введення прогестерону знижує чутливість молочної залози до окситоцину і ацетилхоліну. Введення прогестерону підсилює кумуляцію гормонів в паренхімі залози, а дія окситоцину і ацетилхоліну посилюються під впливом простагландину F_{2a} [9].

За результатами клінічних спостережень застосування простагландину E₂ для підготовки м'яких родових шляхів і індукції пологів надає стимулюючу дію на становлення лактаційної функції та сприяє розвитку нормогалакції, застосування простагландину F_{2a} має інгібуючий вплив на лактацію, призводячи до розвитку гіпогалакції. При цьому у породіль з гіпогалактією спостерігається збільшення плазматичного рівня простагландину F_{2a}, зниження простагландину E₂ і пролактину [10]. Збільшення вмісту простагландину F_{2a} в плазмі крові супроводжується зниженням концентрації пролактину. Застосування простагландину F_{2a} знижує силу мотивації, спрямовану на вигодовування потомства, скорочується загальний час, а також тривалість

окремих періодів годування. Зменшення кількості рефлексів виведення молока і зниження ваги дитинчат свідчить про порушення нейроендокринного механізму виведення молока. Морфологічні зміни молочної залози під впливом простагландину F_{2a} свідчать про гальмування синтетичної активності секреторного епітелію. Крім того, простагландин F_{2a} надає модулюючий вплив на реакції секреторних клітин, що викликаються дією окситоцину [11].

Тироліберін також має стимулюючий вплив на лактаційну поведінку самок білих мишей, підсилює динаміку годування, збільшуючи кількість рефлексів виведення молока і зменшуючи тривалість інтервалів між ними. Введення тироліберину призводить до збільшення розмірів секреторних клітин, морфофункціональних параметрів альвеолярних ацинусів залози [12].

Таким чином, лактаційна функція молочної залози підконтрольна широкому ряду гормонів та медіаторів, рівню їх продукції у нормі та патології. У зв'язку з цим, практичне значення має проведення досліджень, спрямованих на виявлення особливостей становлення лактації за умов патологічного стану та створення ефективного методу профілактики і корекції ранніх порушень лактаційної функції у породіль з дисметаболічними та ендокринними розладами.

Література

1. Захарова О.В. Особенности становления лактационной функции у родильниц с миомой матки после оперативных и самопроизвольных родов : диссертация ... кандидата медицинских наук : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / О.В. Захарова. - Москва, 2007. - 168 с.
2. Groer M.W. Differences between exclusive breastfeeders, formula-feeders, and controls: a study of stress, mood, and endocrine variables / M.W. Groer // Biol. Res. Nurs. - 2005. - Vol. 7, № 2. - P. 106-117.
3. Grattan D.R. Behavioural significance of prolactin signalling in the central nervous system during pregnancy and lactation / D.R. Grattan // Reproduction. - 2002. - Vol. 123. - P. 497-506.
4. Чагарова С.А. Влияние гипогалактии крыс-матерей на развитие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у потомков: диссертация ... кандидата биологических наук : специальность 03.00.13 «Физиология» / С.А. Чагарова. - Ставрополь, 1999. - 137 с.
5. Конкабаева А.Е. Надпочечниковый механизм гипогалактии при стрессе. (Экспериментально-клиническое исследование): диссертация ... кандидата биологических наук : специальность 03.00.13 «Физиология» / А.Е. Конкабаева. - Алма-Ата, 1984. - 137 с.
6. Кочарли Р.Х. Гипоталамо-гипофизарный механизм лактогенного действия сульпирида и его аналогов: диссертация ... кандидата биологических наук: специальность 03.00.13 «Физиология» / Р.Х. Кочарли. - Баку, 1984. - 194 с.
7. Lau C. Effects of stress on lactation / C. Lau // Pediatric Clinics of North America. - 2001. - Vol. 48. - P. 221-234.
8. Carini L.M. Effects of early life social stress on endocrinology, maternal behavior, and lactation in rats / L.M. Carini, B. C. Nephew // Horm. Behav. - 2013. - Vol. 64(4). - P. 634-641.
9. Nephew B.C. Effects of chronic social stress during lactation on maternal behavior and growth in rats / B.C. Nephew, R.S. Bridges // Stress. - 2011. - Vol. 14. - P. 677-684.
10. Стецик А.В. Влияние простагландинов на становление лактационной функции родильниц: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / А.В. Стецик. - С.-Пб., 2011. - 23 с.
11. Парийская Е.Н. Влияние простагландин F_{2a} на образование секрета в молочной железе: автореф. дис. . канд. биол. наук : специальность 03.00.13 «Физиология» / Е.Н. Парийская. С.-Пб., 2004. - 17 с.
12. Шадрин Л.В. Экспериментально-клиническое изучение влияния тироліберіна на процесс лактації: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : специальность 03.00.13 «Физиология», 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Л.В. Шадрин. - С.-Пб., 2007. - 20 с.

Реферат

ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ЛАКТАЦІЇ І ГИПОГАЛАКТИЯ

Кузнецов В.Г., Макаренко О.М.

Ключевые слова: молочная железа, гипогалактия, гормоны.

Влияние нейрогуморальной регуляции лактационной функции молочной железы описано в аналитическом обзоре. Проведён системный анализ действия основных лактационных гормонов (пролактина, окситоцина) и других малоизученных гормонов стимуляторов лактогенеза, их синергическое действие. На основе экспериментальных и клинических данных отмечено, что изучение роли гормональной регуляции лактации, развития гипогалактии в норме и при сопутствующей патологии в перспективе имеет практическое значение.

Summary

HORMONAL REGULATION OF LACTATION AND HYPOGALACTIA (ANALYTICAL REVIEW)

Kuznetsov V.G., Makarenko O.M.

Key words: mammary gland, hypogalactia, hormones.

The influence of neurohumoral regulation of lactation in mammary gland was described in this analytical review. A systematic analysis of the action produced by the main lactation hormones (prolactin, oxytocin) and other less studied hormone stimulating lactogenesis, their synergistic effect were studied in details. Based on the experimental and clinical data, we can suggest that the clear understanding of the role of hormonal regulation of lactation, hypogalactia in normal and comorbid conditions is of great practical value.

УДК 539.2:616-07

Микитюк О.Ю., Микитюк О.П.

НАНОТЕХНОЛОГІЇ В МЕДИЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ

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

Сучасні нанотехнології передбачають проведення маніпуляцій з матеріалами на атомному і молекулярному рівні шляхом зміни їх фізичних, хімічних і біологічних властивостей для отримання нових матеріалів, приладів і систем. Наноматеріали володіють чудовими характеристиками, зокрема каталітичною активністю та біосумісністю, які роблять їх придатними для різних варіантів біомедичного використання. Застосування нанотехнологій перспективно може покращити весь процес охорони здоров'я для конкретного пацієнта: з моменту встановлення діагнозу до лікування і подальшого спостереження. Медичний діагноз на основі нанотехнологій забезпечує швидке тестування і ранню діагностику (навіть на рівні однієї клітини). Потенційні внески нанотехнологій в медичній діагностиці можуть покращити традиційні діагностичні інструменти і методи в області клінічного діагнозу, візуалізації і електродіагностики. Наноматеріали і нанотехнології використовують для діагностики різних захворювань: серцево-судинних, онкологічних, діабету, інфекційних, нейродегенеративних, захворювань нирок та ін.

Ключові слова: нанотехнології, наноматеріали, наночастинки, медична діагностика.

При підозрі на захворювання діагноз є одним з найбільш важливих етапів у медицині. Діагноз є процесом ідентифікації або визначення характеру і причини захворювання або травми в результаті оцінки історії хвороби пацієнта, експертизи та розгляду лабораторних даних. Встановлення медичного діагнозу є вирішальним фактором для лікування хворого. Медичний діагноз повинен бути швидким, надійним, конкретним, точним і звести до мінімуму можливість «помилкових спрацьовувань». Діагностичні методи з високим ступенем чутливості і специфічності є серйозною допомогою в ранньому виявленні захворювань і розладів, проведенні диференційної діагностики і тому можуть забезпечити кращий прогноз щодо одужання хворого. Розвиток технологій для медичної діагностики – одна з важливих галузей прикладної фізичної науки [22].

Медична діагностика включає в себе аналіз симптомів захворювання, біохімічні зміни в організмі, визначення типу тканин при транспланта-

ції органів, встановлення групи крові пацієнта, що вимагає переливання крові і стеження за перебігом захворювання. В даний час діагностика використовує численні аналізи, які менш дієві через деякі обмеження, що виникають в результаті низької специфічності і недостатньої ефективності. Атрибутом швидкої, надійної і ефективною медичної діагностики є нанотехнології, які інтегруються з геномікою, протеомікою і системами з молекулярних машин і забезпечують чутливішу діагностичну платформу [1].

Медична діагностика використовує різні форми, зокрема: біопроби, біосенсиори і візуалізацію. Обмеження сучасних методів діагностики обумовлені поганою чутливістю, низькою специфічністю і відтворюваністю. Діагностичні методи повинні мати високу чутливість для раннього виявлення захворювання, щоб забезпечити кращий лікувальний прогноз. Традиційні діагностичні методи часто не можуть визначити багато видів раку, хворобу Альцгеймера та інші загрозливі

для життя нозології на ранній стадії, коли ще можна запропонувати хворому ефективне лікування. Нанотехнології, які використовують електроніка та інші області фізичної та інженерної наук, є інструментом вдосконалення медичної діагностики. Ці технології дозволяють будувати інженерні системи на атомному рівні, розробляти наноматеріали, які є надчутливими біомаркерами, здатними виявляти біомолекули в зразку при набагато нижчих концентраціях, ніж при використанні традиційних методів [5]. Потреба в надчутливому виявленні якраз і є важливою для ранньої діагностики захворювання.

Пристроями, які можуть звести до мінімуму обсяги зразка і знизити поріг чутливості, є біосенсиори. Ключовим компонентом біосенсорів є механізм трансдукції, який відповідає за перетворення відповіді біоаналітичних взаємодій в електричну форму і використовує для цього перетворення енергію певної біохімічної реакції. Основними компонентами біосенсора є біорецептор, датчик і детектор. Основною функцією біосенсора є відчувати біологічні специфічні матеріали: антитіла, білки, ферменти, імунологічні молекули та ін.

Швидке тестування і точний діагноз на більш ранній стадії стає можливим при проведенні діагностики з застосуванням нанобіосенсорів і нанопроградуваних пристроїв. При цьому зменшуються недоліки традиційної діагностики, її вартість і знижується час до моменту надання медико-санітарної допомоги пацієнту. Особливо важливою рання діагностика є в області онкології, де важливо виявити захворювання на виліковному етапі [8].

Інтегровані пристрої або інструменти для діагностичних цілей можуть обробляти клінічні зразки для різних типів біомаркерів як у централізованих клінічних лабораторіях, кабінетах лікаря, так і на дому у пацієнта. У лікарнях постановка діагнозу ґрунтується на використанні будь-яких великомасштабних автоматичних аналізаторів для біопроб на основі методів антиген-антитіло, які непридатні для надзвичайної ситуації біля ліжка хворого. Щоденний догляд на дому у пацієнтів передбачає самоконтроль у простий і ефективний спосіб.

Отже, технологія біосенсора з новими, розумними і радикально покращеними можливостями виявлення з інтегрованих проб для подолання найбільш поширеної діагностичної проблеми в значній мірі необхідна. Використання біосенсорів може звести до мінімуму обсяги досліджуваного зразка і знизити межу виявлення. Примітно, що такі пристрої можуть бути використані для конкретних біомаркерів, зокрема тромбіну, С-реактивного білка, тропоніну. Це може привести до зниження лікарняних витрат і було б дуже вигідно для лікування пацієнта [4].

В діагностиці захворювань для пошуку симптомів захворювання в межах живої тканини найбільш важливим є формування зображення *in*

vivo. Медична діагностична візуалізація включає в себе МРТ, РКТ, акустичну або фотоакустичну томографію та інші методи формування зображень [20].

В медичних дослідженнях використовуються унікальні властивості наноматеріалів для візуалізації в природних умовах. В даний час розробляються нові інструменти та пристрої з використанням наноматеріалів. Нанотехнології важливі в цій області за рахунок розробки агентів молекулярної візуалізації [1]. Наночастинки покращують контрастність тканин при МРТ і при отриманні ультразвукових зображень навіть для однієї клітини до появи будь-яких симптомів [3]. Наноматеріали, які містять контрастні агенти, можуть значно підвищити чутливість інших діагностичних методів візуалізації.

Супер-парамагнітні наночастинки широко використовуються в якості МРТ-контрастних агентів, а рідкий перфторвуглець з наночастинками і ліпосомами - як ультразвуковий контрастний агент. Золоті наночастинки, що поглинають оптичне випромінювання, завдяки їхнім люмінесцентним властивостям можуть бути використані в якості контрастного агента для оптоакустоскопії, який продовжує проміжок часу для роботи з зображенням. В той час традиційні флуорофори, такі як органічні барвники і флуоресцентні білки, мають декілька характеристичних проблем, а саме швидке фотознебарвлення (втрата здатності до флуоресценції), виникнення спектрально перехресних перешкод, вузькі профілі збудження, малі яскравість та інтенсивність сигналів. Ці недоліки можуть бути усунуті за допомогою наночастинок оксиду заліза, покритих пептидами, що специфічно зв'язуються з клітинами пухлин і підсилюють МРТ-зображення [2]. Магнітні наночастинки дозволяють неінвазивно, в режимі реального часу проводити кількісну оцінку панкреатичного запалення для діагностики автоімунного діабету.

Електродіагностика – це метод отримання інформації про захворювання шляхом пасивного запису електричної активності частин тіла або шляхом вимірювання їх реакції на зовнішній електричний стимул. Електроди з інтегрованою наноструктурною конформальною антеною використовуються в якості бездротового передавача для передачі даних на будь-який зовнішній пристрій для віддаленого моніторингу стану здоров'я [3].

Відомо, що нанотехнології оперують величинами порядку нанометра. Це мізерно мала величина, порівняна з розмірами атомів. Частинки розміром 1-100 нм та композити з молекул і таких частинок неорганічної, органічної та біологічної природи мають унікальні властивості, що не притаманні іншим матеріалам, тому їх застосування зумовлює революційні зміни в існуючих технологіях і створенні нових. Нанотехнології створюють нові матеріали з новими властивостями і функціями для різних біомедичних додат-

ків, таких як діагностика, доставка лікарських засобів, терапія, тканинна інженерія, лікування методом гіпертермії та біосенсиори [26]. Нанотехнології в області медичної діагностики застосовуються у сферах роботи з зображеннями, вимірювань та маніпуляції речовинами на нанорівні [14].

Недавніми досягненнями в області нанотехнологій є розробка аналізів і платформ, що використовуються для діагностики вірусу папіломи людини, які потенційно дозволяють нові підходи до діагностики [28]. Безпрецедентний рівень знань в області медичних наук поряд з технологічними досягненнями в області мікро- і нанотехнологій зумовили появу пристроїв Lab-on-Chip для *in-vitro* медичного тестування. У поєднанні з смарт-мобільними технологіями лабораторії на чипі створюють можливості кращого діагностування, прогнозування та моніторингу ефективності персоналізованого лікування та надання медичної допомоги в прийнятті рішень [18].

Запобігання розповсюдженню збудників інфекційних захворювань вимагає швидкої і точної ідентифікації інфекційних агентів для належного лікування. Нещодавно розроблені флуоресцентні наночастинки настільки чутливі, що навіть одна з них здатна випромінювати досить сильний сигнал для ідентифікації і це дозволяє раннє виявлення інфекцій [19].

Нанотехнології в урології - це галузь досліджень з різноманітними і клінічно значущими застосуваннями в діагностиці, що швидко розвивається. Розробки включають нові методи візуалізації сечостатевої системи новоутворень, вимірювання простат-специфічного антигену, раннє виявлення мутацій, які є важливими для діагностики полікістозу нирок [12]. Розробку кращих діагностичних інструментів для пошуку біомаркерів, які розпізнають можливі ускладнення ще до їх виникнення, також забезпечують нанотехнології [5].

Властивості наноматеріалів сильно відрізняються від властивостей об'ємних матеріалів завдяки високому співвідношенню поверхні до об'єму. Наноматеріали мають електричну провідність, каталітичні властивості, хорошу стабільність і велику здатність до приєднання біомолекул. Наночастинки можна прикріплювати до біомолекул, сприяючи виявленню біомаркерів захворювань в лабораторному зразку на дуже ранній стадії. Через малий розмір наноматеріали можуть легко взаємодіяти з біомолекулами і отримати доступ до багатьох ділянок людського тіла, що важливо на ранніх стадіях захворювання [8].

Магнітні наночастинки використовуються в декількох галузях, а саме в біосенсорах, при магнітно-резонансній томографії і наноелектроніці та ін. Ці частинки зазвичай складаються з магнітного елемента, напр. такого як залізо, нікель і їх похідних. Вони є універсальним діагностичним інструментом, який керується за допомогою зовнішнього магнітного поля.

Точне визначення білкових біомаркерів і патогенних мікроорганізмів у клінічних зразках має життєво важливе значення для ранньої діагностики захворювань, моніторингу лікування і складання плану для персоналізованої медицини. Загалом, біомолекули характеризуються незначною магнітною сприйнятливістю. Тому магнітні наночастинки підвищують чутливість біосенсора і ефективно зменшують пробопідготовчі вимоги. З цією метою були розроблені магнітні датчики аналізу, магніто-резистивні датчики, датчики релаксації [16].

Супер-парамагнітні наночастинки, виготовлені з оксиду заліза і покриті неорганічними матеріалами, такими як діоксид кремнію, або органічними матеріалами, такими як фосфоліпіди, або природними полімерами, такими як декстран або хітозан, є універсальним засобом для ранньої діагностики раку, атеросклерозу та інших захворювань. Крім того, вони використовуються як контрастні агенти для МРТ та як додаток для виявлення біомаркерів [10].

Квантові точки (КТ) являють собою сферичні, флуоресцентні нанокристали, що складаються з напівпровідникових матеріалів розмірами між 2-8 нм в діаметрі. Вони мають вузькі спектри випромінювання, широкі спектри збудження, незначне фотознебарвлення, високу чутливість і стабільну флуоресценцію з простим збудженням без необхідності застосування лазерного випромінювання. КТ широко використовуються в якості альтернативи традиційним флуорофорам для конструювання біосенсорів для виявлення таких біомолекул як білки, нейротрансмітери, ферменти і амінокислоти. Біокон'юговані КТ є потенціалом для їх використання в діагностиці раку через яскраве і стабільне флуоресцентне випромінювання світла і чутливість флуоресцентних зображень. КТ є ідеальним кандидатом для застосування біосенсорів для безперервного моніторингу сигналів. КТ можуть бути використані для виявлення ракових пухлин у пацієнтів і для проведення діагностичних тестів в біологічних зразках [11].

Вуглецеві нанотрубки – це матеріали, що найбільш широко використовуються в біосенсорній діагностиці. Вони є довгими, порожнистими циліндричними вуглецевими структурами, що складаються з одного, двох або кількох концентричних шарів графіту, мають унікальні механічні, оптичні і електричні властивості, високу електро- і теплопровідність. Ці властивості мають потенціали для різних варіантів біомедичного застосування, в тому числі при діагностиці раку і інфекційних захворюваннях, враховуючи їх здатність проникати через біологічні мембрани і відносно низьку токсичність [32].

Якщо біомаркер, що знаходиться на поверхні вуглецевої нанотрубки, зв'язується з білком, нанотрубка змінює електричний опір, який може бути виміряний для визначення присутності певного білка, білкових біомаркерів, наприклад си-

роватки, що може вказувати на певні види раку, зокрема, на рак молочної залози [17]. Вуглецеві нанотрубки мають потенціал для збільшення швидкості біологічних датчиків за рахунок скорочення часу відгуку біосенсора [30].

Оксид графену - тонкий шар гібридизованого вуглецю - широко використовується для медичної діагностики в зв'язку з його збуджуючими властивостями. Він має регульовану ширину забороненої зони, високу еластичність, значну механічну міцність, дуже високий при кімнатній температурі квантовий ефект Холла, з великою рухливістю електронів і високою теплопровідністю [7]. Графен є прозорим матеріалом з низькими виробничими витратами і мінімальним впливом на навколишнє середовище; широко використовується в електрохімічних біосенсорах. Листи графену з приєднаним антитілом зв'язуються з раковими клітинами, які внаслідок стають здатними до флуоресценції і спостерігаються в мікроскоп. Так можна виявити від 3 до 5 ракових клітин в одному мл зразка крові [14].

Значною увагою у дослідників користуються золоті і срібні наночастинки. Найбільш привабливими і широко вивченими наноматеріалами в біоаналітичному полі для медичної діагностики є AuNPs, внаслідок простоти синтезу, високої біосумісності і нецитотоксичності. Їх нанорозмір і можливість функціоналізації з біомолекулами означає, що вони забезпечують надзвичайно високу просторову роздільну здатність і специфічність у багатьох маркувальних додатках. Оптичні властивості, сильне поглинання, розсіювання і особливо плазмонний резонанс роблять їх цінними для різноманітних методів на основі світла, включаючи комбіновані схеми, такі як створення фото-термічних або фотоакустичних зображень. Наночастинки золота можуть бути також використані в якості біосенсорів, їх оптичні властивості можуть змінюватися при зв'язуванні з певними молекулами, дозволяючи виявлення і кількісне визначення аналізованої речовини. Внаслідок радикальної зміни спектру поглинання наночастинки золота при взаємодії з нуклеїновими кислотами може бути проведений чутливий аналіз якісного виявлення ДНК [31].

Срібні нанострижки в діагностичній системі використовуються для виявлення окремих вірусів, бактерій та інших мікроскопічних компонентів зразків крові, що дозволяє отримувати чіткіші сигнали при раманівській спектроскопії. Цей метод був продемонстрований для ідентифікації вірусів і бактерій менш ніж за годину [26].

Пористі наноматеріали особливо перспективні для виготовлення оптичних біосенсорів, які володіють широким спектром фізичних характеристик, таких як висока чистота, регульована пористість, нанорозмірне структурування, висока фотохімічна, фізична стійкість і термічна стабільність. Пористі наноматеріали зберігають нативну конформацію і реакційну здатність біомолекул. Найбільш суттєвою особливістю пористих

наноматеріалів є оптична прозорість, що робить їх цінними для створення біосенсорів для медичної діагностики [24]. Новими тенденціями в галузі медичної діагностики є створення біочіпів, мікрочіпів, наноштрих-кодів, лабораторій на чіпі, біосенсорів [20,22,29].

Існуючі і традиційні технології для медичної діагностики досягли межі їх можливостей, в той час як нанотехнології зможуть зробити діагностику захворювань більш чутливою, швидкою і створювати простіші у використанні діагностичні інструменти, що дозволить лікарю раніше виявити захворювання і швидше розпочати лікування. Нанотехнології для медичної діагностики є найбільш інноваційною і вельми специфічною областю, яка буде оновлювати методи охорони здоров'я в найближчому майбутньому для підвищення якості життя пацієнтів.

Література

1. Демченко О. П. Нанобіотехнологія: шлях у новий мікросвіт, створений синтезом хімії та біології / О. П. Демченко, В. І. Назаренко // Біотехнологія. – 2012. – Т. 5, №2. – С. 9-30.
2. Akhtari M. Functionalized magnetonanoparticles for MRI diagnosis and localization in epilepsy / M. Akhtari, A. Bragin, M. Cohen [et al.] // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49. – P. 1419-1430.
3. Alzaidi A. Smart textiles based wireless ECG system / A. Alzaidi, Z. Linfeng, H. Bajwa [Electronic resource] // *Systems, Applications and Technology Conference (LISAT)*, IEEE Long Island. – 2012. – Available at <https://scholarworks.bridgeport.edu/xmlui/bitstream/handle/123456789/635/86-G.Alzaidi.pdf?sequence=2>
4. Ashtiyani D. An Overview of Nanotechnology Applications in Medical Imaging with Nanoparticle Contrast Agents and Probe Designing / D. Ashtiyani, A. K. Mahdi // *Paramedical Sciences and Military Health*. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 37-47.
5. Azzawi M. Nanotechnology for the diagnosis and treatment of diseases / M. Azzawi, A. Seifalian, W. Ahmed // *Nanomedicine*. – 2016. – Vol. 11, №. 16. – P. 2025-2027.
6. Brian Lam. Nanostructured Electrochemical Biosensors: Towards Point of Care Diagnostics: A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Doctor of Philosophy / Lam Brian. – Department of Chemistry, University of Toronto, 2013. – 122 p.
7. Dresselhaus M.S. Perspectives on the 2010 Nobel Prize in physics for graphene / M.S. Dresselhaus, P.T. Araujo // *ACS Nano*. – 2010. – Vol. 4. – P. 6297-6302.
8. Fakruddin M. Prospects and applications of nanobiotechnology: a medical perspective / M. Fakruddin, Z. Hossain, H.J. Afroz // *Nanobiotechnology*. – 2012. – Vol. 10. – P. 31.
9. Gaster R. S. Matrix-insensitive protein assays push the limits of biosensors in medicine / R. S. Gaster, D. A. Hall, C. Neilson [et al.] // *Nature Medicine*. – 2009. – Vol. 15. – P. 1327-1332.
10. Gobbo O.L. Magnetic Nanoparticles in Cancer Theranostics / O.L. Gobbo, K. Sjaastad, M.W. Radomski // *Theranostics*. – 2015. – Vol. 5(11). – P. 1249-1263.
11. Ghreera A.S. Quantum dot-based microfluidic biosensor for cancer detection / A. S. Ghreera, C. M. Pandey, A. Ali // *Appl. Phys. Lett.* – 2015. – Vol. 106. – P. 693-703.
12. Jayasimha S. Nanotechnology in Urology / S. Jayasimha // *Indian J. Urol.* – 2017. – Vol. 33, Issue 1. – P. 13-18.
13. Jingeng F. Nanoscale Plasmonic Interferometers for Multispectral, High Throughput Biochemical Sensing / F. Jingeng, S. Vince Siu, A. Roelke [et al.] // *Nano Lett.* – 2012. – Vol. 12. – P. 602-609.
14. Kanchanapally R. Multifunctional hybrid graphene oxide for label-free detection of malignant melanoma from infected blood / R. Kanchanapally, Z. Fan, A. Kumar Singh [et al.] // *J. Mater. Chem.* – 2014. – Vol. B 2. – P. 1934-1937.
15. Kim B.Y. Nanomedicine / B.Y. Kim, J.T. Rutka, W.C. Chan // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 2434-2443.
16. Koh I. Magnetic nanoparticle sensors / I. Koh, L. Josephson // *Sensors (Basel)*. – 2009. – Vol. 9. – P. 8130-8145.
17. Leyden M.R. Increasing the detection speed of an all-electronic real-time biosensor / M.R. Leyden, R.J. Messinger, C. Schuman [et al.] // *Lab. Chip*. – 2012. – Vol. 12 (5). – P. 954-959.
18. Patou F. A Smart Mobile Lab-on-Chip-Based Medical Diagnostics System Architecture Designed for Evolvability / F. Patou, M. Dimaki, W. E. Svendsen [et al.] // *DSD*. – 2015. – P. 390-398.
19. Qasim M. Nanotechnology for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases / Q. Muhammad, D.-J. Lim, H. Park [et al.] // *Journal*

- of Nanoscience and Nanotechnology. - 2014. - Vol. 14, № 10. - P. 7374-7387.
20. Rajshri K.S. A silica-dextran nanocomposite as a novel matrix for immobilization of horseradish peroxidase, and its application to sensing hydrogen peroxide / K.S. Rajshri, S.S. Rohiwal, A.V. Raut // *Microchimica acta*. - 2014. - Vol. 181. - P. 71-77.
 21. Sanavio B. On the slow diffusion of point-of-care systems in therapeutic drug monitoring / B. Sanavio, S. Krol // *Front. Bioeng. Biotechnol.* - 2015. - V. 2. - P. 1-15.
 22. Sassolas A. Immobilization strategies to develop enzymatic biosensors / A. Sassolas, L.J. Blum, B.D. Leca-Bouvier // *Biotechnol. Adv.* - 2012. - Vol. 30. - P. 489-511.
 23. Satvekar R.K. Emerging Trends in Medical Diagnosis: A Thrust on Nanotechnology / R.K. Satvekar, B.M. Tiwale, S.H. Pawar // *Med chem.* - 2014. - Vol. 4. - P. 407-416.
 24. Satvekar R.K. Influence of Silane Content on the Optical Properties of Sol Gel Derived Spin Coated Silica Thin Films / R.K. Satvekar, M.R. Phadatare, V.A. Karande [et al.] // *International Journal of Basic and Applied Sciences*. - 2012. - Vol. 1. - P. 468-476.
 25. Sengupta A. Introduction to Nano: Basics to Nanoscience and Nanotechnology / A. Sengupta, S.K. Sarcar. - Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2015. - 226 p.
 26. Shanmukh S. Identification and classification of respiratory syncytial virus (RSV) strains by surface-enhanced Raman spectroscopy and multivariate statistical techniques / S. Shanmukh, L. Jones, Y.P. Zhao // *Anal. Bioanal. Chem.* - 2008. - Vol. 390 (6). - P. 1551-1555.
 27. Shi J. Nanotechnology in drug delivery and tissue engineering: from discovery to applications / J. Shi, A.R. Votruba, O.C. Farokhzad [et al.] // *Nano Lett.* - 2010. - Vol. 10. - P. 3223-3230.
 28. Tasoglu S. Advances in Nanotechnology and Microfluidics for Human Papillomavirus Diagnostics / S. Tasoglu, H.C. Tekin, F. Inci [et al.] // *Proceedings of the IEEE*. - 2015. - Vol. 103, Issue 2. - P. 161-178.
 29. Turner A.P. Biosensors: sense and sensibility / A.P. Turner // *Chem. Soc. Rev.* - 2013. - Vol. 42. - P. 3184-3196.
 30. Vashist S.K. Advances in carbon nanotube based electrochemical sensors for bioanalytical applications / S.K. Vashist, D. Zheng, K. Al-Rubeaan [et al.] // *Biotechnol. Adv.* - 2011. - Vol. 29 (2). - P. 169-188.
 31. Vinhas R. Gold nanoparticle-based theranostics: disease diagnostics and treatment using a single nanomaterial / R. Vinhas, M. Cordeiro, F.F. Carlos // *Nanobiosensors in Disease Diagnosis*. - 2015. - Vol. 4. - P. 11-23.
 32. Zhang Y. Functionalized carbon nanotubes for potential medicinal applications / Y. Zhang, Y. Bai, B. Yan // *Drug Discov. Today*. - 2010. - Vol. 15. - P. 428-435.

Реферат

НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Микитюк О.Ю., Микитюк О.П.

Ключевые слова: нанотехнологии, наноматериалы, медицинская диагностика.

Современные нанотехнологии предусматривают проведение манипуляций с материалами на атомном и молекулярном уровне путем изменения их физических, химических и биологических свойств для получения новых материалов, приборов и систем. Наноматериалы обладают превосходными характеристиками, в частности каталитической активностью и биосовместимостью, которые делают их пригодными для различных биомедицинских применений. Применение нанотехнологий перспективно может улучшить весь процесс здравоохранения для конкретного пациента: с момента установления диагноза до лечения и дальнейшего наблюдения. Медицинский диагноз на основе нанотехнологий обеспечивает быстрое тестирование и раннюю диагностику (даже на уровне одной клетки). Потенциальные вклады нанотехнологий в медицинской диагностике чрезвычайно широки и могут улучшить традиционные диагностические инструменты и методы в области клинического диагноза, визуализации и электродиагностики. Наноматериалы и нанотехнологии эффективно используются для диагностики различных заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических, диабета, инфекционных, нейродегенеративных, заболеваний почек, опорно-двигательного аппарата и др.

Summary

NANOTECHNOLOGIES IN MEDICAL DIAGNOSIS

Mykytiuk O.Yu., Mykytiuk O.P.

Key words: nanotechnology, nanomaterials, medical diagnostics.

Modern nanotechnology involves manipulation of materials at the atomic and molecular level by altering their physical, chemical and biological properties for new materials, devices and systems. Nanomaterials have excellent characteristics, including catalytic activity and biocompatibility, which makes them suitable for various biomedical purposes. Application of nanotechnology can improve prospectively the whole process of health care for an individual patient, from the moment the disease has been diagnosed to the treatment and follow-up. Medical diagnosis based on nanotechnology provides rapid testing and early diagnosis (even at the level of a single cell). The potential contribution of nanotechnology in medical diagnosis is extremely extensive and can enhance traditional diagnostic tools and methods in the field of clinical diagnosis, imaging and electro diagnosis. Nanomaterials and nanotechnologies are used effectively in diagnosis of various diseases including cardiovascular diseases, cancer, diabetes, infectious, neurodegenerative and kidney disease, musculoskeletal pathologies, and others.